

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.006

非连续等温热分析法测定药物共晶三元相图的设备适用性分析

司承运,魏 鑫,李明皓,牛惠娟,徐开俊[△]

(中国药科大学理学院,江苏 南京 211198)

摘要:目的 探讨不同实验设备对非连续等温热分析(DITA)法测定药物共晶三元相图的适用性,总结 DITA 法对不同部件的精度、灵敏度、稳定性的要求。**方法** 设计可用于 DITA 法操作的实验装置,并使用自制 DITA 装置绘制布洛芬-烟酰胺在 40 ℃ 下的共晶三元相图。**结果与结论** 自制装置可满足 DITA 法操作要求。DITA 法测定三元相图时存在方法学误差,即实验过程中的搅拌效率变化不可避免,其对温度/温差-时间曲线数据的影响难以消除。DITA 法在原理及操作方面仍待进一步改进。

关键词:共晶;非连续等温热分析法;三元相图;设备;适用性

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0019-04

Applicability of Equipment for Determination of Ternary Phase Diagram of Drug Co - Crystals by Discontinuous Isothermal Thermal Analysis

SI Chengyun, WEI Xin, LI Minghao, NIU Huijuan, XU Kaijun

(School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To investigate the applicability of different types of experimental equipment for the determination of ternary phase diagram of drug co-crystal by discontinuous isothermal thermal analysis(DITA) method, and to summarize the requirements of DITA method for accuracy, sensitivity and stability of different components. **Methods** An experimental device for DITA method was designed and the co-crystal ternary phase diagram of ibuprofen-nicotinamide at 40 ℃ was plotted by the self-made device. **Results and Conclusion** The self-made device can meet the operation requirements of the DITA method. There are methodological errors in the determination of ternary phase diagram by the DITA method, because the change of stirring efficiency in the process of the experiment is inevitable, and its influence on the data of temperature-time curve is difficult to eliminate. It shows that the principle and operation of the DITA method need to be further improved.

Key words: co-crystal; discontinuous isothermal thermal analysis; ternary phase diagram; equipment; applicability

药物共晶是活性药物成分(API)与共晶形成物(CCF)结合而成的晶体结构^[1],其可改善药物的理化性质,在新药研发中具有重要地位^[2]。以三元相图^[3]作为制备药物共晶的理论指导,可提高共晶制备的成功率与产率^[4]。非连续等温热分析(DITA)法是利用共晶组分不同配比时的溶解焓不同以确定三元相图物系点的热学方法,操作方便^[5]。目前,国内未见商品化的 DITA 设备面市,关于 DITA 法操作细节的相关报道也较少,不利于 DITA 法操作的普及与进一步优化。本研究中拟使用常见热学设备设计可用于 DITA 法操作的实验装置,探讨 DITA 法对测定布洛芬-烟酰胺共晶三元相图^[6]的适用性,并总结实际操作中遇到的问题及操作注意事项。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:GS501-SP(2017k)型恒温循环水浴(重庆慧达实验仪器有限公司);BS124S 型电子分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司,精度为 0.000 1 g);85-1 型磁

力搅拌器(上海司乐仪器有限公司);JJ-1 型机械搅拌器(深圳市长沙角国华仪器厂);T-818-B-6 型温度电极(雷磁仪器科学仪器股份有限公司);SWC-IIID 型精密数字温度温差仪(南京桑力电子设备厂);玻璃真空双层保温瓶(南京多助科技发展有限公司);双层筒形平底四口烧瓶(法培成都化玻仪器有限公司)。

试剂:布洛芬(纯度≥98%,批号为 K1819069),烟酰胺(纯度≥99%,批号为 G1829117),均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;乙醇(上海泰坦科技有限公司,纯度≥99.7%,批号为 P1458083)。

1.2 方法

以研磨法^[7]制备物质的量配比为 4:6,5:5,6:4,7:3,8:2 的布洛芬-烟酰胺共晶混合物,干燥 24 h,备用。

安装实验装置^[8]见图 1。向反应容器中加入 70 % 乙醇水溶液(以下简称溶剂),并将已干燥的共晶混合物加入反应容器中,40 ℃ 下搅拌 12 h 至体系达溶解平衡与热平衡,然后每 1 h 向反应容器中快速滴加 40 ℃ 的

第一作者:司承运,男,硕士研究生,实验师,研究方向为胶体与界面化学、物理化学实验教学与改革,(电子信箱)sichengyun@cpu.edu.cn。

[△]通信作者:徐开俊,男,硕士研究生,教授,研究方向为晶体与计算化学、物理化学教学及改革,(电子信箱)xukaijun@cpu.edu.cn。

表 1 3 种方案的仪器设备

部件名称	方案一	方案二	方案三
控温部件	GS501-SP (2017k) 型恒温循环水浴锅	GS501-SP (2017k) 型恒温循环水浴锅	GS501-SP (2017k) 型恒温循环水浴锅
加料部件	10 mL 进样针(手动进样)	10 mL 进样针(手动进样)	10 mL 进样针(手动进样)
反应容器	圆底三颈烧瓶	玻璃真空双层保温瓶	双层筒形平底四口烧瓶
搅拌部件	85-1 型磁力搅拌器	85-1 型磁力搅拌器	JJ-1 型机械搅拌器
测温部件	T-818-B-6 型温度电极	T-818-B-6 型温度电极	SWC-II D 型精密数字温度温差仪

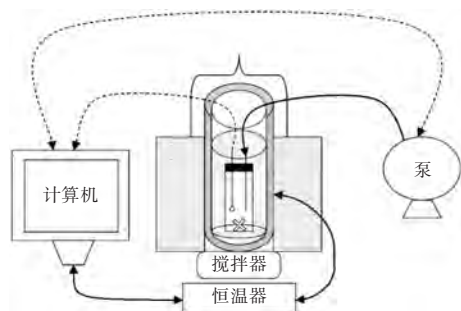


图 1 实验装置图

溶剂 2 mL, 并记录温度/温差-时间曲线。重复操作, 依次测量不同方案并绘制布洛芬-烟酰胺共晶混合物(物质的量配比为 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2)的温度/温差-时间曲线。不同方案的仪器设备见表 1。

1.3 统计学处理

采用 9.6.0.172 版 OriginPro 2019 软件处理实验所得数据。

2 结果

2.1 3 种实验方案结果比较

方案一: 失败。反应容器内温度呈明显的周期性上下波动, 且温度波动较快, 波动幅度超过 1 次实验操作引起的温度变化; 未溶解的固体布洛芬-烟酰胺共晶混合物板结, 阻碍磁力搅拌器搅拌。原因可能为: 1) 恒温水浴锅-圆底三颈烧瓶为热力学敞开体系, 温度控制受环境影响较大, 控温效果较差; 2) 未溶解的固体布洛芬-烟酰胺共晶混合物自发沉入圆底三颈烧瓶底部, 严重影响磁力搅拌器搅拌。这表明恒温水浴锅-圆底三颈烧瓶方案不适合作为 DITA 法的实验设备。

方案二: 失败。将反应容器更换为玻璃真空双层保温瓶, 保证反应在热力学封闭体系内进行, 提高温度的稳定性, 同时改变反应容器底部形状为平底, 降低搅拌的阻碍。结果温度-时间数据记录不稳定, 且数据信息明显滞后于实际操作; 磁力搅拌器搅拌效率较低, 搅拌不稳定。原因可能为: 1) T-818-B-6 型温度电极的测量精确度及灵敏度较低, 无法快速响应 1 s 内 ± 0.1 °C 温度的变化; 2) 未溶解的固体布洛芬-烟酰胺共晶混合物在溶剂中重新达到溶解平衡后易发生板结, 磁力搅拌器功率过小, 不足以搅拌板结后的固体混合物。这表明测量精确度及灵敏度较低的温控电极, 以及搅拌功率较

小、易受固体不溶物影响的磁力搅拌装置不适合作为 DITA 法的实验设备。

方案三: 成功。将搅拌部件更换为机械搅拌器, 将反应容器更换为带循环水浴夹套的双层筒形平底四口烧瓶, 以确保机械搅拌下的封闭恒温环境。并将测温部件更换为具有更高测量精度 (± 0.001 °C)、灵敏度 (300 ms) 的精密数字温度温差仪, 最终实验成功。实验过程中, 环境温度的波动周期长, 波动幅度小于 ± 0.02 °C, 绘制的温差-时间曲线数据分辨率良好。结果显示, 环境温度稳定性、搅拌效率、测温装置灵敏度与测量精度为 DITA 法操作的主要考察条件, 机械搅拌器、带循环水浴夹套的双层筒形平底四口烧瓶、高测量精度 (± 0.001 °C)、灵敏度 (300 ms) 的精密温度数字温差仪适用于 DITA 法操作。

2.2 数据处理与共晶相图的绘制

采用方案三仪器设备测得的温差-时间曲线见图 2。本研究中仅以具有代表性的布洛芬-烟酰胺初始物质的量配比为 4:6 的温差-时间曲线示例。

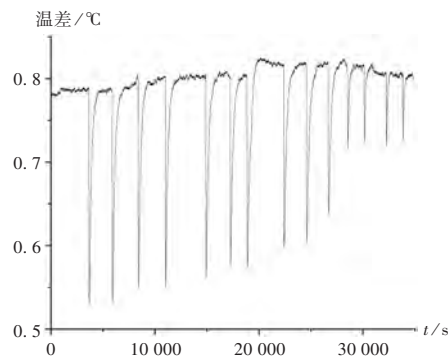


图 2 布洛芬-烟酰胺(4:6)的温差-时间曲线

由图 2 可见, 布洛芬-烟酰胺共晶混合物溶解为吸热过程, 每次加入溶剂后, 共晶混合物部分溶解均导致一次温度快速下降, 在水浴控温环境下温度回升。随着溶解的进行, 剩余未溶的共晶混合物组分改变, 导致溶解吸热量改变, 每次加入溶剂后的温度变化也随之改变。因此, 对每次降温过程的数据进行分析即可得到共晶混合物的组分信息。

采用雷诺矫正法等热学作图处理方法^[18]处理图 2 中的温差-时间曲线, 将每次下降值进行累加得到温度变化累加值与溶剂加入总量的关系图(见图 3)。由于该组实验物质系统依次经过共晶-烟酰胺混合相区、共晶

相区、液相区,故将图3数据点作分段线性拟合,拟合趋势线可分为3段。相邻的两拟合趋势线分别交于A,B点。A为三元相图中共晶-烟酰胺混合相区、共晶相区之间的相界面物系点;B点为共晶相区、液相区之间的相界面物系点(见图4和图5)。

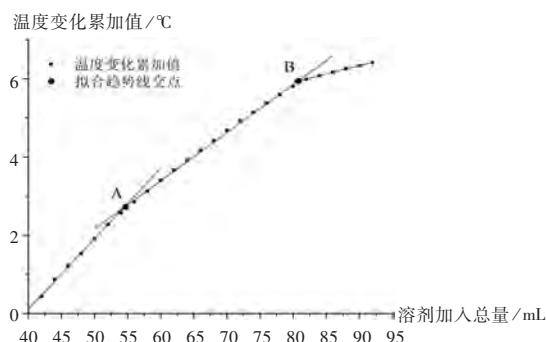


图3 布洛芬-烟酰胺的温度变化累加值-溶剂加入量关系图

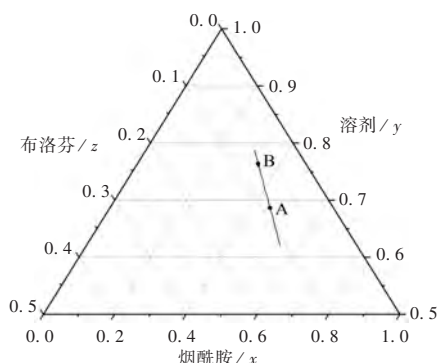


图4 DITA法测得相界面物系点A,B点示意图

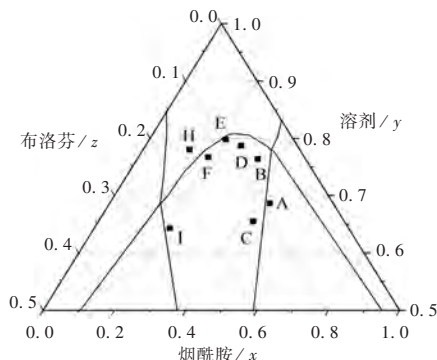


图5 布洛芬-烟酰胺三元相图文献值与实验值比较

采用同样方法处理布洛芬-烟酰胺初始物质的量配比为5:5,6:4,7:3,8:2的温差-时间曲线,分别得物系点C,D,E,F,H,I。结合文献值^[9],在二元相图中标记所测得的各物系点见图5。其中,实线为用文献值^[9]绘制的布洛芬-烟酰胺共晶三元相图,散点为本实验测量值。将各物系点坐标带入公式(1)转化为直角坐标,并用公式(2)计算实验值与文献值之间的相对误差。结果见表2。

$$x' = \frac{(1-y)}{2} - z, y' = \frac{\sqrt{3}}{2} \times y \quad (1)$$

$$\delta = \sqrt{\Delta x'^2 + \Delta y'^2} \times 100\% \quad (2)$$

表2 各物系点实验值与文献值及相对误差

物系点	烟酰胺(x)	溶剂(y)	布洛芬(z)	相对误差(%)
A	实验值	0.225	0.687	1.76
	文献值	0.211	0.707	
B	实验值	0.169	0.764	3.46
	文献值	0.142	0.803	
C	实验值	0.217	0.655	6.30
	文献值	0.262	0.583	
D	实验值	0.134	0.787	1.74
	文献值	0.122	0.807	
E	实验值	0.107	0.798	0.56
	文献值	0.106	0.804	
F	实验值	0.098	0.767	1.48
	文献值	0.091	0.784	
H	实验值	0.066	0.788	4.08
	文献值	0.077	0.741	
I	实验值	0.106	0.643	2.48
	文献值	0.115	0.615	

注:表中文献值参考文献[9],相对误差均由文献值求出。

式(1)中, x, y, z 为各物系点在二元相图中的坐标; x' 和 y' 为各物系点在直角坐标系中的坐标。式(2)中, δ 为相对误差, $\Delta x'$ 和 $\Delta y'$ 分别为直角坐标系下各物系点实验值与文献值在横、纵坐标上的距离。

由图5及表2可见,实验值与文献值绘制的二元相图图线趋势一致,但各物系点均存在一定测量误差,均在7%以内。原因可能为:1)实验操作存在偶然误差,如进样速度不同造成的数据差异等,该误差可通过重复多次测量或更换自动进样装置等方法降低。2)实验过程中因搅拌效率变化而引起的误差。在使用磁力搅拌或机械搅拌时,因实验过程中反应容器内的固体、液体量均不断变化,故搅拌阻力不断变化,导致实验过程中的搅拌效率难以保持恒定。搅拌效率变化对温度-时间曲线的影响难以消除,该影响可能为实验值与文献值不一致的主要原因。

3 讨论

本研究中探讨了DITA法对仪器设备的精度、灵敏度、稳定性的要求。结果表明,采用DITA法操作时,恒温装置应满足温度波动的幅度不超过实验过程中加入溶剂操作引起温度变化量的1/10,且温度波动周期应大于1次完整降温-升温周期。温度测量装置应满足对温度变化的响应时间应小于500 ms,测量精度应能精确至0.001 °C。搅拌装置应满足搅拌力度强且稳定,搅拌效率受溶液中未溶固体的影响小,推荐使用机械搅拌装置。

本研究中设计了可用于DITA操作的实验装置,使用自制DITA装置测定布洛芬-烟酰胺在40 °C下的共晶三元相图。结果表明,方案三中的自制装置可满足