

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.2014.01.006

醋酸乌利司他假多晶型分子热分解机理及动力学

雷绒绒¹, 朱 亮¹, 沙作良¹, 王彦飞¹, 王 海²

(1. 天津市海洋资源与化学重点实验室, 天津科技大学海洋科学与工程学院, 天津 300457;

2. 华润紫竹药业有限公司, 北京 100024)

摘 要: 通过冷却结晶实验制备醋酸乌利司他以乙醇为溶剂的假多晶型晶体. 热重实验结果表明醋酸乌利司他假多晶型在升温过程中包含溶剂脱除与分子热分解 2 个过程. 利用非等温热重法对醋酸乌利司他假多晶型的分子热分解过程机理及其动力学进行研究. 基于不同热分解机理所对应的反应动力学机理函数, 结合醋酸乌利司他假多晶型非等温热分解实验数据, 计算估测醋酸乌利司他假多晶型分子热分解的机理, 并计算得到这一过程所对应的热分解动力学方程.

关键词: 醋酸乌利司他; 假多晶型; 非等温热重法; 热分解动力学; 热分解机理

中图分类号: R979.2⁺1

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2014)01-0025-05

Molecular Thermal Decomposition Mechanism and Kinetics of Ulipristal Acetate Pseudo-polymorph

LEI Rongrong¹, ZHU Liang¹, SHA Zuoliang¹, WANG Yanfei¹, WANG Hai²

(1. Tianjin Key Laboratory of Marine Resources and Chemistry, College of Marine Science and Engineering,

Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China;

2. China Resources Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100024, China)

Abstract: Ulipristal acetate pseudo-polymorph was prepared by cooling crystallization in ethanol. According to TG data, the thermal decomposition of ulipristal acetate pseudo-polymorph included two processes which were desolvation and molecular thermal decomposition as the temperature increased. Non-isothermal thermogravimetry was applied to study the thermal decomposition mechanism and thermal decomposition kinetics of molecular thermal decomposition of ulipristal acetate pseudo-polymorph. Based on different kinetic functions of corresponding molecular thermal decomposition mechanisms and the experimental data of ulipristal acetate pseudo-polymorph, the decomposition mechanism of molecular thermal decomposition process was analyzed and estimated, and the corresponding kinetic equation was also obtained.

Key words: ulipristal acetate; pseudo-polymorph; non-isothermal thermogravimetry; thermal decomposition kinetics; thermal decomposition mechanism

醋酸乌利司他 (ulipristal acetate) 为新分子实体紧急避孕片, 其化学名为 17 α -乙酰氧基-11 β -(4-二甲氨基苯基)-19-去甲孕甾-4, 9-二烯-3, 20-二酮^[1-2]. 醋酸乌利司他由法国 Laboratoire HRA Pharma 制药公司开发, 属于选择性孕酮受体调节剂, 主要通过抑制排卵发挥紧急避孕作用, 具有药性持续时间长, 药效显著的特点^[3]. 药物晶型决定药物的生物利用度, 而包含溶剂的假多晶型在生产、运输、应用和

储存过程中容易失溶剂而造成晶型转变. 研究醋酸乌利司他假多晶型的分子热分解动力学模型对于药物储存、运输等过程具有重要的指导意义.

非等温动力学通常是线性升温条件下对固体物质的反应动力学进行研究, 由于它被认为较传统的等温法有许多优点: 一条非等温的热分析曲线即可包含并替代多条等温曲线的信息和作用, 使分析快速简单, 加上严格的等温实验很难实现, 因此它已逐渐成为

收稿日期: 2013-07-02; 修回日期: 2013-09-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21076157); 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目 (20121208120001)

作者简介: 雷绒绒 (1988—), 女, 陕西人, 硕士研究生; 通信作者: 朱 亮, 副教授, zhuliang@tust.edu.cn.

为热分析动力学的核心^[4]。热分析动力学所得结果为药物、新型材料的热稳定性和有效使用寿命的确定提供科学依据,还可以作为工业生产中反应器设计和最佳工艺条件评定的重要参数^[5]。本文依据研究热分解动力学 3 种常用的无模型方法 Flynn-Wall-Ozawa (FWO)、Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) 和迭代法计算醋酸乌利司他假多晶型分子热分解的动力学参数并进行比较;采用线性拟合方法和 37 种机理函数确定醋酸乌利司他假多晶型分子热分解可能的机理^[6],为研究醋酸乌利司他假多晶型分子的热分解机理、晶型稳定性提供理论参考。

1 实验

1.1 醋酸乌利司他假多晶型的制备

根据文献[7]中醋酸乌利司他溶剂合物的制备方法进行制备。将 150 mL 无水乙醇加热至 65 °C,加入 40 mg 的醋酸乌利司他粗品,搅拌至溶液澄清,并在 65 °C 下保持 30 min,然后以 0.1 °C/min 的降温速率进行冷却结晶,直至温度降为 5 °C,过滤,自然晾干,获得所需样品。

1.2 醋酸乌利司他假多晶型的表征

采用德国 Netzsch 公司的 200 F3 型差示扫描量热仪对醋酸乌利司他假多晶型进行差示扫描量热分析,Al 坩埚,氮气气氛,升温范围 30 ~ 230 °C,升温速率为 10 °C/min。

采用德国 Netzsch 公司的 209 F3 型热重分析仪对醋酸乌利司他假多晶型进行热重分析,Al₂O₃ 坩埚,氮气气氛,升温范围为 25 ~ 600 °C,升温速率为 10 °C/min。

采用 XD-3 型转靶 X 射线衍射仪对醋酸乌利司他假多晶型进行粉末 X 射线衍射分析,Cu 靶,管电压 40 kV,管电流 100 mA,石墨单色器,扫描范围为 5° ~ 50°,扫描速率为 4°/min,步长为 0.02°。

1.3 非等温热重分析

称取醋酸乌利司他假多晶型 10 ~ 15 mg,进行热重分析。氮气气氛,升温速率为 5、7.5、10、12.5 和 15 °C/min,升温范围为 25 ~ 600 °C。

2 结果与讨论

2.1 醋酸乌利司他假多晶型的表征

醋酸乌利司他假多晶型的热重曲线如图 1 所示。

从图 1 中可以看出,样品在 134 ~ 307 °C 存在两个明显的失重平台,可以判断实验样品属于一种溶剂化合物。根据热重数据计算得出:醋酸乌利司他假多晶型中,1 个醋酸乌利司他分子与大约 2.5 个乙醇分子相结合。

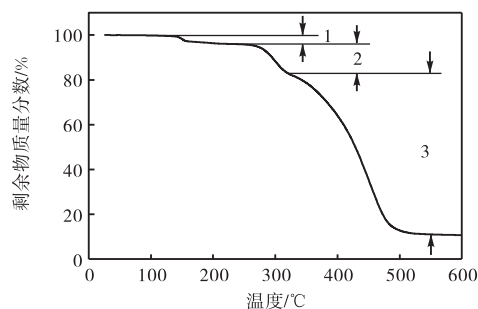


图 1 醋酸乌利司他假多晶型的热重曲线

Fig. 1 TG curve of ulipristal acetate pseudo-polymorph

DSC 图谱(图 2)表明醋酸乌利司他假多晶型的熔点为 148 °C,而 P-XRD 图谱(图 3)的特征峰位于 8.880°、9.161°、15.360°、16.479°、17.817°、19.217°、23.663°的位置。

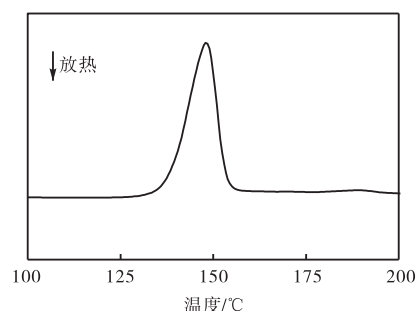


图 2 醋酸乌利司他假多晶型的 DSC 曲线

Fig. 2 DSC curve of ulipristal acetate pseudo-polymorph

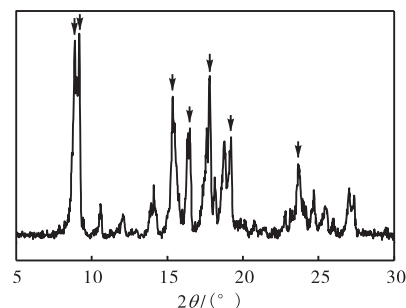


图 3 醋酸乌利司他假多晶型的粉末 P-XRD 谱图

Fig. 3 P-XRD pattern of ulipristal acetate pseudo-polymorph

2.2 醋酸乌利司他假多晶型的分解过程

在通过热重法进行动力学分析的过程中首先需

要确定失重率 α , α 可通过式(1)进行计算.

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_f} \quad (1)$$

式中: m_0 、 m_t 、 m_f 分别为初始时间、 t 时刻、结束时间样品的质量.

在 5 个恒定的线性升温速率 β 下, 醋酸乌利司他假多晶型的热重曲线和微分热重曲线如图 4 所示, 分解第 3 阶段的温度范围见表 1.

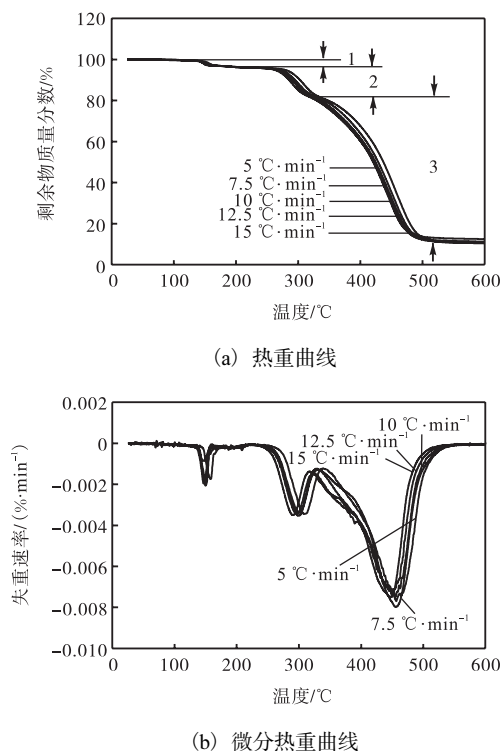


图 4 醋酸乌利司他假多晶型的热重曲线和微分热重曲线
Fig. 4 TG and DTG curves of ulipristal acetate pseudo-polymorph at different heating rates

表 1 醋酸乌利司他假多晶型分子热分解阶段的温度区间和失重率

Tab. 1 Temperature ranges and conversion rates of ulipristal acetate pseudo-polymorph at different molecular thermal dissociation phases

$\beta / (^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1})$	起始 温度/ $^{\circ}\text{C}$	终点 温度/ $^{\circ}\text{C}$	峰值 温度/ $^{\circ}\text{C}$	$\alpha / \%$
5.00	313.26	474.28	444.27	68.79
7.50	321.41	486.36	438.52	69.92
10.0	330.35	488.66	438.71	68.96
12.5	329.55	496.54	450.34	68.72
15.0	335.20	529.99	469.76	68.93

从图 4 可以看出, 醋酸乌利司他假多晶型的分解过程分为 3 个阶段. 前两个阶段是乙醇分子的脱除阶段, 分别失去 0.4 和 2.1 个乙醇分子. 醋酸乌利司他假多晶型分子的分解发生在第 3 个阶段. 从表 1 可

以看出: 升温速率越大, 热现象滞后越明显, 醋酸乌利司他假多晶型的热分解温度随之增大, 峰值温度向高温方向移动, 但第 3 个阶段的失重率几乎保持不变.

2.3 醋酸乌利司他假多晶型的热分解动力学参数的求解

在线性加热条件下, 固体物质热分解的动力学方程通常可以用式(2)来表示^[8].

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{A}{\beta} \exp(-E/RT) f(\alpha) \quad (2)$$

式中: α 为 t 时刻的失重率, %; A 为指前因子, s^{-1} ; E 为活化能, J/mol ; R 为气体常数, $8.314 \text{ J/(mol} \cdot \text{K)}$; T 为样品的绝对温度, K ; $f(\alpha)$ 为机理函数的微分形式; β 为线性升温速率, K/min .

基于式(2)可以推导出无模型的方法, 如 Flynn-Wall-Ozawa 和 Kissinger-Akahira-Sunose 法等. 因为无模型函数法不涉及动力学模型函数就可以获得较为可靠的活化能, 所以可用来对单条热分析曲线所得到的结果进行验证; 同时还能比较不同失重率下的活化能, 检验整个过程中反应机理的一致性. 由于其中的一些方法通常会用到热分析曲线上同一失重率的数据, 所以也被称为等失重率法.

迭代的方法也可估算反应的活化能^[9].

$$\ln \frac{\beta}{T^2 h(x)} = \ln \frac{AE}{G(\alpha)R} - \frac{E}{RT} \quad (3)$$

式中:

$$h(x) = \frac{x^4 + 18x^3 + 88x^2 + 96x}{x^4 + 20x^3 + 120x^2 + 240x + 120}, \quad x = \frac{E}{RT};$$

$G(\alpha)$ 为机理函数的积分形式.

本研究采用等失重率法计算醋酸乌利司他假多晶型分子热分解过程的活化能, 由于失重率小于 0.1 时反应处于诱导期, 而失重率大于 0.9 时是反应的末期, 这两个阶段都不能全面地说明反应的真实情况, 如果用这两个失重率范围来研究分解机理往往会给机理的判定带来不确定性^[10], 所以本研究采用失重率区间为 0.2 ~ 0.8. 取 t 时刻的相对失重率 α_t , 利用式(1)计算 t 时刻的质量 m_t , 由 m_t 在 TG 曲线上得到温度 T , 根据 FWO 公式中 $\lg \beta$ 与 $1/T$ 的线性关系, KAS 公式中的 $\ln(\beta/T^2)$ 与 $1/T$ 的线性关系, 以及迭代法分别计算醋酸乌利司他假多晶型第 3 阶段的热分解反应活化能及线性相关系数, 所得结果见表 2. 从表 2 可以看出, 随着相对失重率的增大, 活化能减小. 从拟合结果相关系数来看, 迭代法计算所得的活化能具有更高准确性. 所以, 醋酸乌利司他假多晶型第 3 阶段的热分解活化能 E 为 345.11 kJ/mol .

表2 不同方法计算醋酸乌利司他假多晶型第3阶段的热分解反应活化能的数据表

Tab. 2 The activation energy of ulipristal acetate pseudo-polymorph at the third thermogravimetric phase calculated by different methods

α_i	FWO 法		KAS 法		迭代法	
	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	R^2	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	R^2	$E/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	R^2
0.2	350.84	0.989 1	357.76	0.989 9	357.92	0.985 9
0.3	347.43	0.982 6	354.41	0.987 8	354.47	0.989 8
0.4	340.13	0.989 6	346.41	0.990 8	346.54	0.990 3
0.5	337.73	0.990 9	343.71	0.990 1	343.88	0.991 1
0.6	339.82	0.994 7	344.89	0.994 2	344.87	0.989 2
0.7	331.63	0.989 9	335.35	0.987 8	335.53	0.989 8
0.8	327.26	0.991 1	332.36	0.987 3	332.54	0.992 2
平均值	339.26	0.989 7	344.98	0.989 7	345.11	0.989 8

本文通过式(4)估算反应机理函数^[11]:

$$\ln G(\alpha) = \left[\ln \frac{AE}{R} + \ln \frac{e^{-x}}{x} + \ln h(x) \right] - \ln \beta \quad (4)$$

确定反应机理函数的方法是将相同温度下不同加热速率对应的失重率 α 代入表3所示的反应机理对应的 $G(\alpha)$ 的数学表达式中,通过醋酸乌利司他假多晶型分解第1阶段的原数据的 $\ln G(\alpha)$ 对 $\ln \beta$ 的线性关系可以获得斜率和相关系数,反应机理为直线的

斜率最接近-1,且相关系数更高者,计算结果见表3.从表3中可以看出,以10号动力学函数与升温速率建立 $\ln G(\alpha)-\ln \beta$ 的函数的斜率更接近-1,相关系数与1也较为接近.所以,可以判断醋酸乌利司他假多晶型第3阶段的热分解反应遵循10号动力学函数,其积分形式和微分形式分别为 $[-\ln(1-\alpha)]^4$, $1/4(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^3$,函数方程是Avrami-Erofeev方程,分解机理为成核和生长, $n=4$.

表3 应用37种机理函数拟合醋酸乌利司他假多晶型3个热分解阶段的动力学部分结果

Tab. 3 Part fitting results of ulipristal acetate pseudo-polymorph in three decomposition phases with 37 types of common kinetic functions

序号	机理函数 $G(\alpha)$	函数名称	机理	斜率 k	R^2
1	α^2	抛物线法则	一维扩散, 1 D	-0.340 3	0.932 7
2	$\alpha + (1-\alpha) \ln(1-\alpha)$	Valensi 方程	二维扩散, 2 D	-0.368 2	0.963 3
3	$[1 - (1-\alpha)^{1/2}]^2$	Jander 方程	二维扩散, 2 D, $n=2$	-0.384 4	0.946 7
4	$[1 - (1-\alpha)^{1/3}]^2$	Jander 方程	三维扩散, 3 D, $n=2$	-0.399 3	0.951 3
5	$[-\ln(1-\alpha)]^{2/3}$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=2/3$	-0.143 2	0.851 6
6	$[-\ln(1-\alpha)]^{3/4}$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=3/4$	-0.161 3	0.852 2
7	$-\ln(1-\alpha)$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=1$	-0.214 8	0.874 6
8	$[-\ln(1-\alpha)]^2$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=2$	-0.630 2	0.920 3
9	$[-\ln(1-\alpha)]^3$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=3$	-0.846 5	0.962 2
10	$[-\ln(1-\alpha)]^4$	Avrami-Erofeev 方程	成核和生长, $n=4$	-0.990 3	0.977 4
11	$\alpha^{1/3}$	Mampel Power 法则	$n=1/3$	-0.477 5	0.968 2
12	$\alpha^{1/2}$	Mampel Power 法则	$n=1/2$	-0.084 7	0.953 8
13	α	Mampel Power 法则	相界反应, $n=1$	-0.169 7	0.954 2
14	$\alpha^{3/2}$	Mampel Power 法则	$n=3/2$	-0.255 4	0.953 3
15	$(1-\alpha)^{-1}-1$	反应级数	化学反应	-0.267 4	0.956 9
16	$1 - (1-\alpha)^{1/4}$	反应级数	$n=1/4$	-0.203 3	0.954 6
17	$1 - (1-\alpha)^2$	反应级数	$n=2$	-0.132 1	0.954 6
18	$1 - (1-\alpha)^3$	反应级数	$n=3$	-0.101 4	0.953 8
19	$1 - (1-\alpha)^{1/3}$	收缩球状	相界反应, $n=1/3$	-0.192 3	0.924 8
20	$1 - (1-\alpha)^{1/2}$	收缩圆柱状	相界反应, $n=1/2$	-0.195 7	0.928 8

由10号动力学函数的 $\ln G(\alpha)$ 对 $\ln \beta$ 线性关系得到截距为-4.684, $h(x) = 0.969 3$,由醋酸乌利司他

假多晶型第3阶段热分解反应的活化能 $E = 345.11 \text{ kJ/mol}$,通过方程(4)算得醋酸乌利司他假多

晶型第 3 阶段热分解反应的指前因子 $A = 6.86 \times 10^{21} \text{ s}^{-1}$.

3 结 语

采用非等温热重法对醋酸乌利司他假多晶型的醋酸乌利司他分子热分解过程进行了研究. 根据热重曲线及微分热重曲线的特点确定了醋酸乌利司他假多晶型晶体热分解过程分为 3 个阶段. 其中醋酸乌利司他分子热分解过程发生在第 3 个阶段. 通过迭代法和估算法获得了醋酸乌利司他分子热分解过程的活化能 E 和机理函数 $G(\alpha)$. 并利用估算法确定了醋酸乌利司他分子热分解过程的机理函数, 得到了相应的动力学方程:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{6.86 \times 10^{21}}{\beta} \exp\left(\frac{-345.11 \times 10^3}{RT}\right) \cdot \frac{1}{4}(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{-3}$$

醋酸乌利司他分子热分解过程的动力学模型为醋酸乌利司他假多晶型的热分解进一步提供了理论参考, 并为醋酸乌利司他假多晶型样品的储存与运输提供了指导.

参考文献:

- [1] 吴勇, 海俐, 于永国, 等. 一种合成醋酸乌利司他的新方法[C]//2011 全国药物化学学术会议论文集. 北京: 中国学术期刊电子杂志社, 2011: 335.
- [2] 刘宏斌, 高建永, 韩广甸. 醋酸乌利司他合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(1): 73-75.
- [3] Richardson A R, Maltz F N. Ulipristal acetate: Review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception[J]. Clinical Therapeutics, 2012, 34(1): 24-36.
- [4] 沈玉芳, 陈栋华, 胡小安. 热分析动力学处理方法现状及进展[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2002, 21(3): 11-15.
- [5] Azimi H R, Rezaei M, Abbasi F, et al. Non-isothermal degradation kinetics of MMA-St copolymer and EPS lost foams[J]. Thermochimica Acta, 2008, 474(1/2): 72-77.
- [6] 农韦健. 枞酸热力学特性及其热分解动力学[D]. 南宁: 广西大学, 2012: 84-85.
- [7] 田卫学, 陈帅, 史学森, 等. 甾体化合物的新晶型及其制备方法: 中国, 201210000516. 7[P]. 2012-01-04.
- [8] 杭祖圣, 谈玲华, 居法银, 等. 非等温热重分析三聚氰胺热分解动力学[J]. 分析科学学报, 2011, 27(3): 279-283.
- [9] Ren Yuanlin, Cheng Bowen, Jiang Anbin, et al. Thermal degradation kinetics of poly(O, O-diethyl-O-allylthiophosphate-co-acrylonitrile) in nitrogen[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2010, 115(6): 3705-3709.
- [10] 任元林, 程博闻, 张金树. N, N'-二(5, 5-二甲基-2-磷杂-2-硫代-1, 3-二噁烷-2-基) 乙二胺的热分解动力学研究[J]. 化学学报, 2008, 65(17): 1892-1896.
- [11] Li Z J, Shen X Q, Feng X, et al. Non-isothermal kinetics studies on the thermal decomposition of zinc hydroxide carbonate[J]. Thermochimica Acta, 2005, 438(1/2): 102-106.

责任编辑: 周建军