

用差示扫描量热法测定头孢菌素类 药物的热降解稳定性*

郑 韵 张 建 芳

(上海医科大学药学院药剂学教研室)

提要 本文用差示扫描量热法(DSC)试验了十二个常用的有代表性的头孢菌素的热降解稳定性,用 Kissinger 和 Ozawa 方程求各头孢菌素的热降解动力学参数(主要为活化能)。在所有头孢菌素的 DSC 曲线中均未见有熔点峰,故不能用量热法测定其纯度,但它们的放热峰均甚陡直、敏锐,而且峰温的重现性良好,可供鉴别这些头孢菌素用。

关键词 头孢菌素;热降解稳定性;活化能;差示扫描量热法

固体药物及其制剂在医药上使用频繁,但其稳定性的研究,在理论上、方法学上都还存在不少问题,刘崇悌⁽¹⁾、Garrett⁽²⁾、Lachman⁽³⁾与 Carstensen 等⁽⁴⁾对此已有详细述评。迄今有关这方面的研究报告不多,进展缓慢。八十年代初期,一些学者采用热分析技术从事这方面的研究, Khattab^(5~7)用差示扫描量热法(DSC)、差热分析法(DTA)研究了磺胺类、吩噻嗪类药物的热学行为,以活化能比较这些药物的稳定性。Goldstein等⁽⁸⁾研究了维生素 B₁₂ 去结晶水的动力学参数并估算了 B₁₂ 的贮存期。Aleksander 等⁽⁹⁾用 DTA、热重法(TG)研究了水杨酸盐的热降解过程及其动力学参数。我们曾用 DSC 法测定了七个常用青霉素的热降解动力学参数。本文用 DSC 法对十二个头孢菌素类药物的热学行为进行了研究,用 Kissinger⁽¹¹⁾ 及 Ozawa⁽¹²⁾ 方程计算其活化能。

材 料 和 方 法

本研究所用的头孢菌素均为医药用规格(表 1),不经任何纯化处理,每次直接从原装瓶中称取约 2 mg,盛于直径为 5 mm、深为 2.5 mm 的铝质坩埚中。DSC 量程为 1 或 2.5 mcal/s,一律为静态空气。差示扫描量热仪为上海天平仪器厂产品,CDR-I 型。实验条件与实验结果见表 1。

结 果

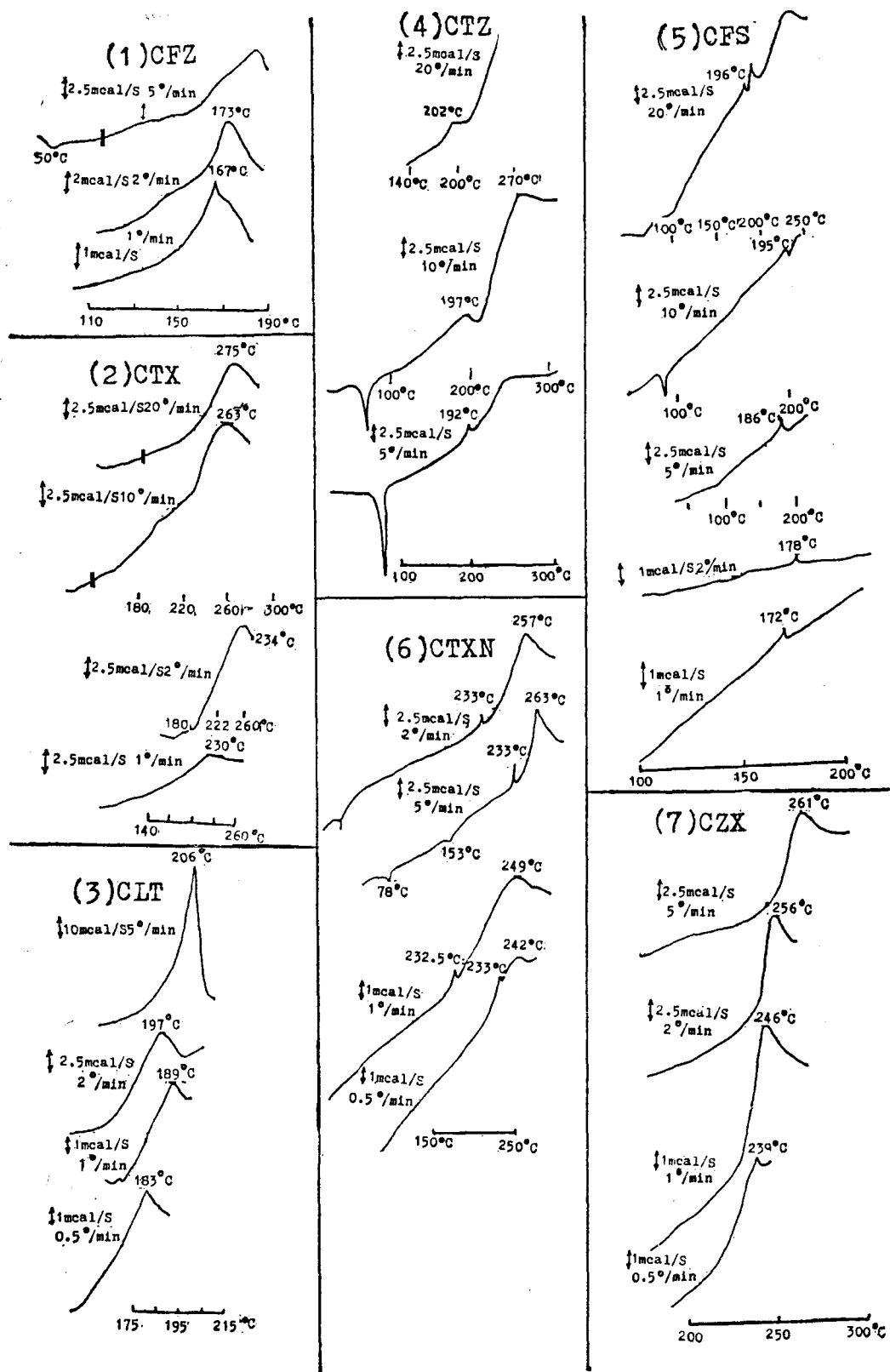
图 1 为头孢菌素的 DSC 曲线图,由图可见多数头孢菌素在程序升温至 100°C 以上时开始缓慢分解,加温至 150°C 以上,明显分解。除三噻嗪肟唑头孢菌素钠在 233°C 处有一明显、尖锐、恒定的放热峰外,其它头孢菌素在第一放热峰之前均无可供鉴别用的特征峰形。各头孢菌素的 DSC 第一放热峰均甚陡直、敏锐,而且峰温的重现性良好(表 1)可供鉴别头孢菌素用。升温速率和第一放热峰峰温数据,用 Kissinger 和 Ozawa 方程计算各头孢菌素的热降解活化能,结果列于表 2。各头孢菌素的放热峰的基线与底边很不平行且无规则,故无法求得峰面积和 DSC 曲线的“外推起始温度”(extrapolated onset temperature)。

本文于 1986 年 4 月 2 日收到。

* 中国科学院科学基金资助课题

Tab 1. Experimental conditions and its DSC data of the cephalosporins examined

Cephalosporins (abbr)	Cephalosporins supplied by (lot)	Heating rate (°C/min)	DSC peak temp (°C) ($\bar{X} \pm SD$)(n)
Cefazoline sodium (CFZ)	Laek (Italy) (642726/04023)	5	186±1(11)
		2	173±3(12)
		1	167±3(10)
Cefotaxime sodium (CTX)	Hoechst AG (Ger) (L786L033)	20	274±3(5)
		10	263±3(4)
		2	234±2(5)
		1	230±2(3)
Cephalothin sodium (CLT)	Shanghai 3rd Drug Factory (Shanghai) (840502)	5	206±2(10)
		2	197±1(11)
		1	189±1(8)
		0.5	183±1(10)
Ceftazidime (CTZ)	Glaxo (Eng) (H10916) (containing Na ₂ CO ₃)	20	202±5(3)
		10	195±4(4)
		5	189±3(3)
Cefsulodin (CFS)	武田 (Japan) (HJ003)	20	198±3(3)
		10	195±3(2)
		5	186±4(4)
		2	178±4(5)
		1	172±4(4)
Ceftriaxone sodium (CTXN)	Hoffmann-La Roche (Swiss) (8780384M FD01)	5	265±3(5)
		2	257±0.2(5)
		1	249±1(4)
		0.5	241±2(5)
Ceftizoxime sodium (CZX)	藤沢 (Japan) (JA-2260)	5	262±0.5(5)
		2	255±2(5)
		1	247±0.5(4)
		0.5	238±0.4(3)
Cephaloridine (δ -form) (CLR)	Glaxo (Eng) (3GP 108Z)	5	192±0.4(5)
		2	184±2(6)
		1	181±2(6)
		0.5	176±1(7)
Cefamandole Nafate sodium(CMD)	Eli Lilly (usA) (7SG 65A)	5	199±1(10)
		2	193±0.3(10)
		1	187±0.4(11)
		0.5	184±1(14)
Cefoperazone sodium (CPZ)	Shanghai 3rd Drug Factory (840502)	5	188±0.5(9)
		2	182±1(8)
		1	178±1(10)
		0.5	173±1(11)
Cephadrine sodium (CRD)	ER Squibb (Greece) (3J311)	5	195±1(6)
		2	191±2(7)
		0.5	187±1(7)
Cephalexin (CLX)	Shanghai 5th Drug Factory (850211)	5	193±0.4(5)
		2	189±1(7)
		1	187±0.4(6)
		0.5	185±2(7)



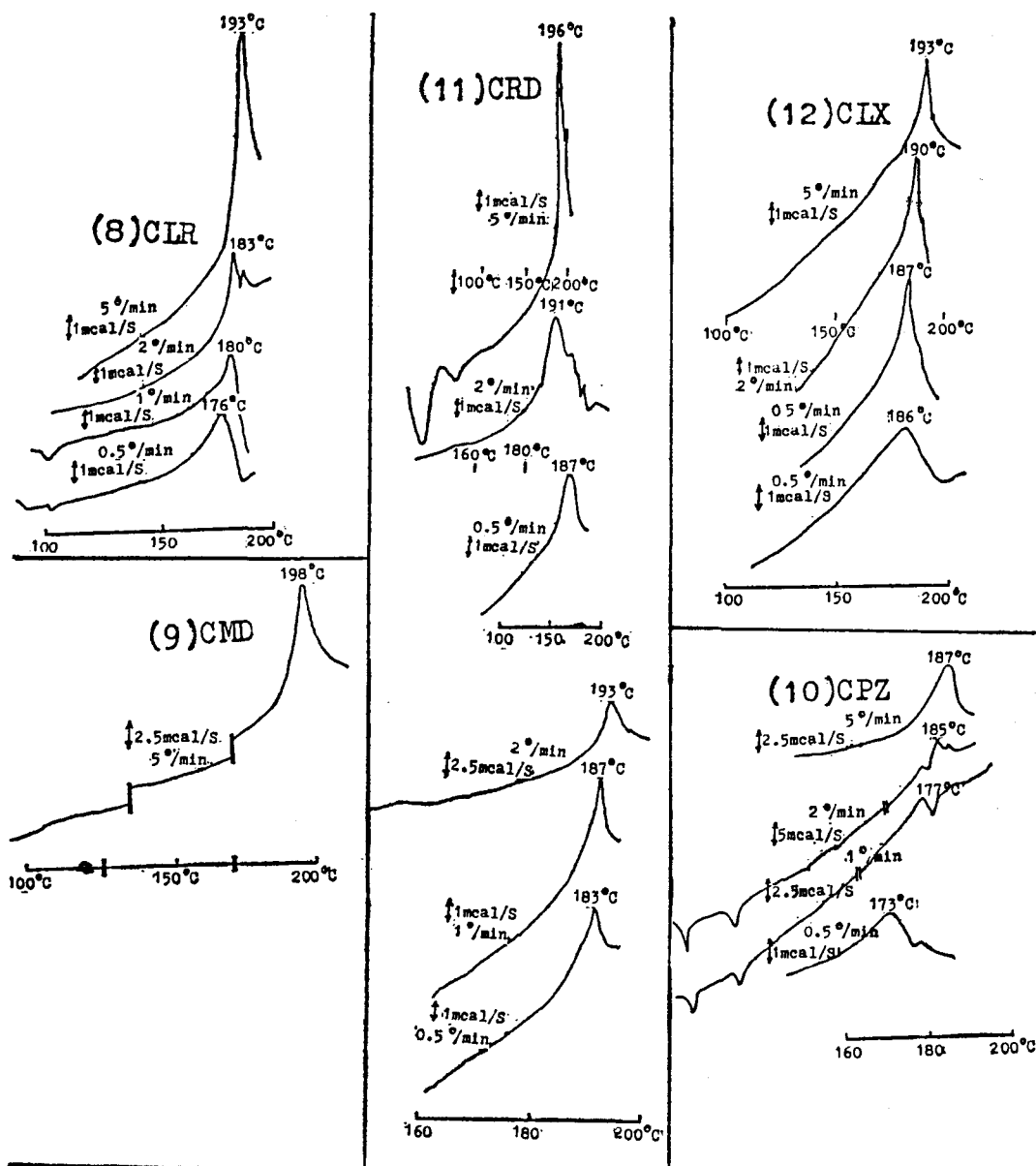


Fig 1. The cumulative DSC curves of cephalosporins

讨 论

头孢菌素为当今国际上研究最活跃、进展最迅速的抗生素类药物，也是今后新抗生素的主要来源。八十年代以来，又有不少新型的、抗菌谱广、作用强又长的所谓第三、四代品种出现。头孢菌素的理化稳定性也是选择、使用这类抗生素不可忽视的因素。本文提出的测定活化能的方法，简便、快速、重现性好，可供筛选新头孢菌素、合成、临床应用、药学研究时参考使用，具有普遍意义。本文选用的 12 个样品的活化能相差很大，最低的头孢唑啉钠与最高的头孢氨苄，相差约四倍（表 2），但均在 10~100 kcal/mol⁽¹³⁾附近。在程序升温过程中，样品中的自由水份和结晶水远在放热峰温之前失去，故本文提供的均为无水物的活化

Tab 2. The activation energy of thermal degradation of cephalosporins
(comparison of results obtained by Kissinger's and Ozawa's method)

Cephalosporins (abbr)	Kissinger's method		Ozawa's method	
	Activation energy (kcal·mol ⁻¹) (x)	Correlation coefficient r	Activation energy (kcal·mol ⁻¹) (y)	Correlation coefficient r
CFZ	31.0	0.991	31.2	0.992
CTX	32.8	0.980	29.2	0.974
CLT	40.0	0.998	39.8	0.998
CTZ	42.6	0.999	42.2	0.999
ZFS	43.4	0.992	43.0	0.993
CTXN	49.4	0.997	49.1	0.997
CZX	50.0	0.987	49.7	0.988
CLR	56.8	0.995	55.8	0.996
CMD	61.3	0.998	60.0	0.998
CPZ	64.5	0.999	63.1	0.999
CRD	109.9	0.999	106.3	0.999
CLX	126.6	0.996	126.6	0.996

$$y = 0.992x - 0.536, r = 0.999 (n=12) (\text{table value} = 0.708, \alpha = 0.01)$$

能。样品边加温边被分解，在放热峰之前，除三嗪噻肟唑头孢菌素钠外，均无可供定性鉴别用的峰形。各头孢菌素的DSC曲线中均无熔点峰，故无法用量热法(calorimetry)测定各头孢菌素的纯度。由于第一放热峰曲线的基线与底边很不平行，故我们用Kissinger方程计算活化能。Ozawa方程原来主要用于热重量法或导数热重法活化能的计算，我们试用于本研究的实验条件，证明也很适用(见表2及其回归式，其结果与Kissinger法极接近)。

活化能大，显示化合物稳定。以活化能大小排列，各头孢菌素的稳定性依次为CLX>CRD>CPZ>CMD>CLR>CZX>CTXN>CFS>CTZ>CLT>CTX>CFZ。本文说明，用DSC法求固体药物的活化能，简便、迅速、样品用量少，DSC曲线图简明易懂，且计算简易，适宜推广。

参 考 文 献

- 刘崇梯, 等. 固体药物制剂的稳定性. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1984:1~59.
- Garrett ER, et al. Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations. *J Pharm Sci* 1962; 51:811.
- Lachman L. Physical and chemical stability of tablet dosage forms. *Ibid* 1965; 54:1519.
- Carstensen JT. Theory of pharmaceutical systems. Vol 2. New York: Academic Press, 1973:294~353.
- Khattab FI. Thermal analysis of pharmaceutical compounds. III. Characterization of sulfonamides by thermal analysis. *J Thermal Anal* 1981; 22:41.
- Khattab FI. Thermal analysis of pharmaceutical compounds. II. Thermal analysis of some antiallergic agent. *Ibid* 1981; 21:211.
- Khattab FI. Thermal analysis of pharmaceutical compounds. V. The use of differential scanning calorimetry in the analysis of certain pharmaceuticals. *Thermochim. Acta* 1983; 61:253.
- Goldstein S and Duca A. Contributions to the analytical chemistry of vitamin B₁₂. The thermal stability of cyanocobalamin, hydroxocobalamin and cobinamide in the solid state. *Ibid* 1982; 59:211.
- Aleksander R and Marek W. Thermal decomposition of alkali metal salicylates and pharmaceutical dosage forms containing them. *Pharm Acta Helv* 1980; 55:54.
- 郑颀、甘增源. 用差示扫描量法测定青霉素类药物的热降解稳定性. 上海第一医学院学报 1984; 11:257.
- Kissinger HE. Reaction kinetics in differential thermal analysis. *Anal Chem* 1957; 29:1702.
- Ozawa T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bull Chem Soc Japan* 1965; 38:1881.
- 朱京, 等. 光照后对二甲胺基肉桂醛苯胺的热效应及动力学参数的测定. 复旦大学学报 (自然科学版) 1983; 22:121.

APPLICATION OF DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY TO THE STUDY OF THERMAL STABILITY OF CEPHALOSPORINS IN SOLID STATE

ZHENG Jie and ZHANG Jian-Fang

(Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai)

ABSTRACT The thermal decomposition stability of a series of cephalosporins was examined by differential scanning calorimetric (DSC) technique. The Kissinger's and Ozawa's equations were employed for the determination of kinetic parameters of the first step of thermal decomposition of cephalosporins. The results were in good agreement. The thermal stability decreased in the order: cephalexin > cephadrine sodium > cephaloperazone sodium > cefamandole nafate sodium > cephaloridine (δ -form) > ceftizoxime sodium > ceftriaxone sodium > cefsulodine > ceftazidime > cephalothin sodium > cefotaxime sodium > cefazoline sodium.

Because of the absence of melting processes, it is impossible to evaluate calorimetrically the purity of the antibiotics examined. Nevertheless, the peak temperature of the first step of thermal decomposition may be useful in identifying and characterizing the compounds.

Key words Differential scanning calorimetry (DSC); Cephalosporins; Thermal stability; Activation energy