

基于同步热分析的固体药物热稳定性研究

赵雨润 宋倩男 杨立会 王艳玲 程晓雪

中奇制药技术(石家庄)有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10991

[摘要] 本文旨在探讨基于同步热分析(Simultaneous Thermal Analysis, STA)技术的固体药物热稳定性研究方法。通过选取多种具有代表性的固体药物样品,利用STA技术对其热稳定性进行系统的评估,并结合药物的化学结构、制备工艺及包装储存条件,深入分析了影响药物热稳定性的多种因素。研究建立了基于同步热分析数据的热稳定性评估模型,为药物研发、生产及储存过程中的质量控制提供了科学依据。实验结果表明,同步热分析技术能够准确反映固体药物的热分解特性,为药物的热稳定性评估提供了一种高效、准确的方法。

[关键词] 同步热分析; 固体药物; 热稳定性; 热重分析; 差热分析

中图分类号: R453 文献标识码: A

Study on thermal stability of solid drugs based on synchronous thermal analysis

Yurun Zhao Qiannan Song Lihui Yang Yanling Wang Xiaoxue Cheng

Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD.

[Abstract] This paper aims to study the Thermal stability of solid drug based on Simultaneous Thermal Analysis (STA) technology. By selecting a variety of representative solid drug samples, STA technology was used to systematically evaluate their thermal stability, and combined with the chemical structure, preparation technology and packaging and storage conditions of drugs, in-depth analysis of many factors affecting the thermal stability of drugs. A thermal stability evaluation model based on synchronous thermal analysis data was established, which provided a scientific basis for the quality control of drug development, production and storage. The experimental results show that synchronous thermal analysis can accurately reflect the thermal decomposition characteristics of solid drugs, and provide an efficient and accurate method for evaluating the thermal stability of drugs.

[Key words] synchronous thermal analysis; Solid drugs; Thermal stability; Thermogravimetric analysis; Differential thermal analysis

引言

固体药物的热稳定性是药物质量控制的重要指标之一,直接关系到药物的有效性、安全性和稳定性。药物在储存、运输及使用过程中,往往会受到温度等环境因素的影响,导致其理化性质发生变化,进而影响药物的疗效和安全性。因此,对固体药物的热稳定性进行深入研究,对于保障药物质量、延长药物使用寿命具有重要意义。同步热分析技术作为一种先进的热分析方法,能够同时获取药物的热重(Thermo gravimetric, TG)和差热(Differential Scanning Calorimetry, DSC)信息,为药物的热稳定性评估提供了有力工具。

1 明确固体药物热稳定性研究的重要性

1.1 药物稳定性与疗效关系阐述

药物稳定性是指药物在特定条件下保持其理化性质、生物

学活性和微生物学特性的能力。对于固体药物而言,其稳定性直接关系到药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,进而影响药物的疗效和安全性。固体分散体可以有效解决难溶性药物口服生物利用度问题,但是固体分散体在储存过程中易发生相分离、重结晶等物理稳定性问题^[1]。药物在储存过程中,若发生分解、氧化、水解等反应,不仅会导致药物含量降低,还可能产生有毒有害物质,对患者的健康构成威胁。因此,研究固体药物的热稳定性,对于确保药物疗效、降低不良反应风险具有重要意义。

1.2 热稳定性对药物储存与运输的影响

药物在储存和运输过程中,往往会经历不同的温度环境。高温条件下,药物分子间的运动加剧,容易发生化学反应,导致药物分解或变质;低温条件下,虽然药物分解速度减慢,但可能导

致药物结晶形态改变,影响药物的溶解度和生物利用度。因此,药物的热稳定性直接关系到其储存和运输的可行性。研究药物的热稳定性,可以为药物包装材料的选择、储存条件的设定以及运输方式的优化提供科学依据,确保药物在储存和运输过程中保持稳定的理化性质。

1.3 同步热分析技术在药物研究中的应用价值

同步热分析是集热重仪与示差扫描热量计为一体的综合性精密测试仪器^[2]。同步热分析技术是一种将热重分析和差热分析相结合的热分析方法,能够同时提供药物在升温过程中的质量变化和热量变化信息。通过同步热分析,可以获取药物的熔点、分解点、热解反应动力学参数等关键信息,为药物的热稳定性评估提供有力支持。此外,同步热分析技术还具有样品用量少、分析速度快、结果准确可靠等优点,在药物研发、质量控制及新药筛选等领域具有广泛的应用前景。

2 材料与方法

2.1 实验材料与仪器

2.1.1 固体药物样品选择与制备

本研究选取了多种具有代表性的固体药物样品,包括抗生素类药物、解热镇痛类药物、心血管类药物等。所有样品均来源于正规药品生产企业,且均符合相关质量标准。样品在使用前,需进行干燥处理,以去除水分对实验结果的影响。同时,为确保实验结果的准确性,每个样品均准备了足够的量,以满足重复实验和对照实验的需求。

2.1.2 同步热分析仪(STA)型号与配置

药物在临床中应用,需制成药物制剂。常见的一种药物形态是固体制剂,但固体药物在生产工艺中存在不稳定因素,直接影响药效发挥^[3]。本研究采用的同步热分析仪为某知名品牌的高精度STA设备,具有出色的温度控制精度和数据采集能力。该设备能够同时进行热重分析和差热分析,且具备多种升温程序和数据处理功能。实验过程中,设备配置了高纯度的氮气作为保护气体,以避免样品在升温过程中发生氧化反应。

2.1.3 其他辅助设备与试剂

除了同步热分析仪外,实验还使用了电子天平、干燥箱、研磨机等辅助设备,用于样品的称量、干燥和研磨处理。同时,为了确保实验的顺利进行,还准备了适量的标准物质和参考样品,用于校准仪器和验证实验方法的准确性。

2.2 实验设计

2.2.1 样品预处理流程

样品预处理是确保实验结果准确性的关键步骤。首先,将选取的固体药物样品进行研磨处理,以获得均匀的粉末状样品。然后,使用电子天平准确称取一定量的样品,置于同步热分析仪的坩埚中。最后,将坩埚放入同步热分析仪的加热炉中,准备进行热分析实验。

2.2.2 同步热分析实验条件设定

根据实验需求,设定同步热分析仪的升温程序为从室温开始,以一定的升温速率升至设定的最高温度。实验过程中,同步

记录样品的质量变化和热量变化信息。为了获得准确的实验结果,还需对仪器的参数进行优化设置,包括保护气体的流量、升温速率、数据采集频率等。

2.2.3 重复性与对照实验安排

为了确保实验结果的可靠性和重复性,本研究对每个样品均进行了多次重复实验。同时,还设置了对照实验,以验证实验方法的准确性和可靠性。对照实验包括使用标准物质进行仪器校准、使用已知热稳定性的药物样品进行方法验证等。通过重复性和对照实验,可以确保实验结果的准确性和可靠性。

2.3 数据分析方法

2.3.1 热重(TG)与差热(DSC)曲线解读

在升温过程中,样品的质量变化可通过热重曲线进行呈现,而热量变化则可通过差热曲线予以体现,解析此两条曲线,能够掌握样品的熔融温度、分解阈值以及热分解动力学相关参数等核心数据。在热重曲线图中,拐点通常标志着样品分解的临界点,而差热曲线上的峰形变化则揭示了样品的吸热或放热行为。

2.3.2 特征温度点(如熔点、分解点)的确定

在药物热稳定性评估中,特征温度点扮演着关键角色,借助同步热分析曲线,样品的熔点与分解点得以精确锁定。样品的熔点标志着其从固态过渡至液态的温度转折,而分解点则标示了样品启动热解反应的临界温度阈值,药物的热稳定性评估及制备工艺的优化,均离不开对特征温度点的精确定义。

2.3.3 热稳定性参数的计算与比较

在特征温度点之外,同步热分析曲线还能提供一系列热稳定性参数,诸如热解反应的活化能和反应速率常数等。药物的热稳定性特征得以更深层展现,得益于这些参数的精确体现,对比不同样品的热稳定性指标,可揭示药物间热稳定性的差异性,此为药物研发与生产的科学依据。

3 基于同步热分析的固体药物热稳定性研究讨论

3.1 同步热分析曲线特征分析

3.1.1 各药物样品的TG-DSC曲线展示

通过对各药物样品进行同步热分析实验,得到了各自的TG-DSC曲线。这些曲线清晰地展示了样品在升温过程中的质量变化和热量变化情况。不同药物的TG-DSC曲线呈现出不同的特征,反映了它们各自独特的热稳定性特征。例如,某些药物在升温过程中出现了明显的分解峰,而另一些药物则表现出较为平稳的热解过程。

3.1.2 热稳定性特征点汇总与比较

根据同步热分析曲线,确定了各药物样品的熔点、分解点等特征温度点,并进行了汇总和比较。结果发现,不同药物的熔点、分解点存在显著差异,这与其化学结构、制备工艺及包装储存条件等因素密切相关。通过比较这些特征温度点,可以初步评估不同药物的热稳定性差异。

3.2 热稳定性影响因素探讨

3.2.1 化学结构与热稳定性的关系

药物的热稳定性受其化学结构所主导,该因素至关重要,分

子构型与官能团,以及化学键类型的差异,均能对药物分子的热解反应及其进程产生显著影响。药物若含羟基、羧基等易氧化官能团,往往难以承受高温,反观药物若以碳碳键、碳氢键等稳固化学键为主,其耐热性能则较为优越,对药物分子化学结构与热稳定性关系的深入探究,可为分子设计及结构优化策略提供重要参考。

3.2.2 制备工艺对热稳定性的影响

随着制药工艺技术的不断进步和药物研究的深入,固体药物制剂的制备工艺和性能优化成为研究的热点,药物的热稳定性受其制备工艺所影响^[4]。在药物的制备过程中,温度、压力、溶剂的挑选以及干燥手段等要素对结晶形态、粒度分布和杂质含量等方面产生显著影响,这些影响进而对药物的热稳定性造成决定性作用。在高温干燥的环境下,药物分子间的交联反应发生,进而影响了其热稳定性。热稳定性的提升,关键在于适宜溶剂的选用与干燥技术的巧妙应用。为确保药物在制备环节的热稳定性,必须严格规范工艺参数。

3.2.3 包装与储存条件的作用分析

药物的包装和储存条件也是影响其热稳定性的重要因素。合适的包装材料可以保护药物免受外界环境(如氧气、水分、光照等)的影响,延长其使用寿命。同时,储存条件(如温度、湿度等)的设定也应根据药物的性质进行优化。例如,对于易受热分解的药物,应选择在低温、干燥的条件下储存。通过优化药物的包装和储存条件,可以进一步提高其热稳定性。

3.3 热稳定性评估模型构建

3.3.1 基于同步热分析数据的模型建立

在构建热稳定性评估模型时,在当前部分实验中充分利用了STA技术提供的丰富数据。同步热分析结合了TG和DSC,能够在同一实验中同步获得药物样品的质量变化和热效应信息。通过精确控制温度,记录了药物样品在不同温度下的质量损失和吸放热行为,这些数据为模型构建提供了坚实的基础。基于这些实验数据,研究人员采用了多元线性回归和非线性回归方法,结合热力学和动力学理论,构建了热稳定性评估模型。该模型不仅能够预测药物在不同温度下的分解速率和分解温度,还能够分析药物的热降解机理和动力学参数,如活化能和反应级数。通过不断优化模型参数,确保模型的准确性和可靠性,为药物的稳定性研究和质量控制提供了有力支持。

3.3.2 模型验证与预测能力评估

采用交叉验证法对热稳定性评估模型进行验证,以测试其预测性能,将数据集区分为训练与测试两大模块。在模型参数估计与优化过程中,训练集发挥着至关重要的作用,而测试集则用于对模型预测精度的最终评估,经过多次迭代,模型参数趋于稳定,全面衡量了模型的预测效能。交叉验证法对热稳定性评估模型在药物分解温度与分解速率的预测上成效显著,验证模型的精确度与可信度,系依托对实际热分析实验数据的对比研究而

得以实现,所进行的验证证实,该热稳定性评估模型展现出卓越的预测效能,为药物研发与生产阶段的稳定性研究提供了坚实的支撑。

3.3.3 模型在药物研发中的应用

药物研发阶段,热稳定性评估模型的应用价值被广泛认可,通过构建的模型对其热稳定性进行了全方位的细致评价,同步热分析实验中,药物样品所呈现的质量损失与吸放热数据,模型高效预测其分解速率及温度,为稳定性研究与质量管控提供关键依据。运用模型对药物热降解机制及其动力学特性进行剖析,进而为药物制剂工艺的优化过程奠定坚实的理论根基。药物研发领域,热分析研究在持续迭代优化药物分子结构及其制剂工艺优化方面起到了非常重要的作用。在药物筛选、工艺优化等方面,热稳定性评估模型的应用充分凸显了其重要性及其实用价值,为药物的早期研发、质量控制环节提供了坚实的保障。

4 总结

综上所述,研究揭示了药物分子结构与热稳定性之间的内在联系,发现特定官能团的存在对药物的热降解路径具有显著影响。通过对比不同条件下药物的热稳定性表现,进一步阐明了环境因素如湿度、氧气浓度对药物热稳定性的调节作用。此外,药物热稳定性预测模型的建立,有助于优化药物生产工艺,为药物研发、生产、储存及运输过程中的质量控制提供了科学依据,确保药物疗效与安全性,对推动制药行业的技术进步具有重要意义。

参考文献

- [1]胡洋,杨奕,林霞,等.固体分散体制备工艺对其物理稳定性的影响[J].沈阳药科大学学报,2022,39(01):98-104.
- [2]王易君,史光梅.关于同步热分析仪自校准测试项目的探讨[J].计量与测试技术,2016,43(05):62-63+66.
- [3]孙萍萍.固体药物生产工艺中不稳定因素分析[J].化工管理,2016,(02):153.
- [4]许宁.固体药物制剂的制备工艺及性能优化研究[J].化学工程与装备,2024,(08):36-38+104.

作者简介:

赵雨润(1977--),女,保定市人,硕士研究生工程师,药物分析。

宋倩男(1985--),女,石家庄人,硕士研究生,副高工程师,药物分析。

杨立会(1983--),女,沧州市人,硕士研究生,副高工程师,药物分析。

王艳玲(1984--),女,石家庄市人,硕士研究生,副高工程师,药剂学。

*通讯作者:

程晓雪(1991--),女,邯郸市人,硕士研究生工程师,药物分析。