

差示扫描量热法在药品检验中的研究进展

朱炯, 吴建敏, 黄海伟, 刘毅* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 差示扫描量热分析(DSC)具有简便快速、重现性好、且避免繁杂的样品制备过程等优点。本文着重综述了近年来DSC在包括纯度测定、晶型表征、熔点检测、热稳定性检查和中药定性定量分析等药品质量控制研究中的多方面应用进展情况,并展望了其未来发展前景。

关键词: 差示扫描量热法; 纯度; 晶型; 熔点; 热稳定性; 应用

中图分类号: R927 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)02-0210-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.02.009

Research Progress of Differential Scanning Calorimetry in Drug Testing

Zhu Jiong, Wu Jianmin, Huang Haiwei, Liu Yi* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: Differential scanning calorimetry (DSC) has the advantages of being simple, rapid, having good reproducibility, and requiring no sample preparation. The progress of the application of DSC in drug quality control, including purity determination, crystal structure characterization, melting-point detection, thermal stability test, as well as qualitative and quantitative analysis of traditional Chinese medicine was reviewed in this paper. The future development prospect was also discussed.

Keywords: DSC; purity; crystal structure; melting-point; thermal stability; application

差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)是在程序升温的条件下,在程序控温和一定气氛下,测量输给供试品与参比物的热流速率或加热功率与温度(或时间)关系的一种热分析方法。DSC是在差热分析(DTA)基础上发展起来,从20世纪60年代初建立以来的半个世纪里,DSC技术得到了巨大发展。许多新式的DSC仪器被研制出来,电脑联控,配备全自动进样装置甚至清洗设备,准确度大大提高^[1]。DSC不仅在药品,而且在食品、材料等多个领域内也得到广泛运用^[2-3]。在药物分析领域,1975年的美国药典(USP)记载了DSC,标志着其正式作为法定方法用于药物分

析。近年来,不仅是美国药典,许多知名的国外药典如英国药典、欧洲药典和日本药局方等都已经将包括DSC在内的热分析方法运用到药品检验。在我国,DSC也是药物质量评价体系中选用方法之一,新药申报审核资料都必须附有相关的检验报告。本文着重综述了DSC在包括纯度测定、晶型表征、熔点检测、热稳定性检查和中药定性定量分析等药品质量控制研究中的多方面应用进展情况。

1 DSC在纯度分析中的应用

药品中杂质可分为无机杂质和有机杂质两种,无机杂质可通过生产工艺精制而大大降低其在原料药中的含量,因而药品中的杂质其实主要指的

是有机杂质,即质量标准中通常所说的有关物质。通过分析检测其中的有关物质,可以达到测定纯度之目的。已经广泛应用的色谱方法特别是高效液相色谱法是目前测定药品纯度的常用方法;此外,还包括容量测定法、核磁定量法等等。DSC作为一种简便快速,重现性好,不需要标样,取样量少,且避免繁杂的样品制备过程的检测方法,尤其适合高纯度的药品纯度测定。其测定结果可与色谱法等测定结果相互印证、相互补充。DSC纯度测定是基于药品中含有微量杂质会导致体系熔点降低且熔程变宽的现象,其理论基础为Van't Hoff 方程^[4],利用DSC在动态加热条件下测定物质纯度。有文献报道升温速率要保持在 $2.4\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 以下^[5],高纯度物质则需要更慢升温速率以保证固液平衡时Van't Hoff 方程成立的正确性^[6]。

DSC 法适合高纯度物质分析的特点使其在药品标准物质纯度测定方面应用较多。Mathkar等^[7]对16个药品标准物质进行DSC分析,其中如马来酸阿扎他啉等存在熔融分解的情况,因而其不确定度较大。同时,该研究也考察了加热速率对纯度结果的影响,存在如奋乃静的药品标准物质在 $0.2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 加热速率下测定的纯度要比 $1.0\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 高0.4%。这表明某些无定型或在熔化过程中有热效应的物质在不同加热速率下对纯度的测定结果会造成干扰。Kestens等^[8]用DSC法评估了多环芳烃和氯霉素纯度。还有研究^[9]通过DSC法和质量平衡法同时对30个高纯度的药品标准物质纯度进行对比考察,并衡量分析不确定度,结果表明两种方法在高纯度的药品标准物质纯度结果测定中具有等同性。杨德智等^[10-11]也通过DSC法和质量平衡法完成了氢溴酸加兰他敏、盐酸千金藤素等国家一级标准物质的研制工作。

DSC纯度分析试验过程中的升温速率、称样量、氮气流速等条件不同,会影响DSC纯度测定结果。张颖卓等^[12]通过对包括升温速率、称样量等在内的实验条件进行了优化,测得的药品纯度和药典方法等其他方法测定的结果基本一致,因而为药品纯度测定提供了一种新的检测方法。郭永辉等^[13-14]不仅采用DSC对药品纯度进行定值,还建立了不确定度评价的方法,使纯度检测方法具有科学性和应用性,为药品标准物质的研制提供了依据。此外,样品是否具有明确的熔点、高纯度($>98.5\%$),

以及在熔化过程中存在的分解现象等种种热效应因素都是影响DSC纯度测定结果的主要因素^[7]。

文献报道^[15]通过DSC法、质量平衡法和库仑滴定法对阿魏酸标准物质的纯度进行测定,结果表明3种分析方法的联用是对类似于阿魏酸这样的药品标准物质纯度测定的有把握的评估。Kestens V等^[16]研究也表明只用一种分析方法来测定纯度会产生偏差,发现DSC相比较其他传统的分析方法,更能敏锐地辨别那些与主成分相类似的杂质,如合成过程中产生的或降解的杂质。因而,药品标准物质的研发中应采用不同原理的多种分析方法对纯度进行测定,相互补充,相互印证。

2 DSC在晶型分析中的应用

同一种物质由于结晶条件的差异可以生成不同的晶型即同质异晶,这一现象往往导致相同的药品在熔点、溶解度和密度等许多理化性质方面出现差异,进而影响了药品的稳定性、生物利用度乃至疗效等,因而有需要对药品的晶型进行质量控制。目前,比较常用的晶型研究方法有X射线粉末衍射法、红外光谱法、DSC法等等。由于DSC试验操作简单方便,准确度较高,因而被实验室作为常用的晶型分析方法。

2.1 DSC在药品多晶型定性分析中的应用

DSC多晶型定性分析是利用药品不同晶型物质特有的热力学性质,通过其吸热峰或放热峰的数量、位置、形状、热焓等参量变化鉴别药品特定的晶型状态。

王震红等^[17-18]采用DSC法可以有效地区分联苯双酯的两种晶型;他们还利用DSC法对国内外不同生产企业生产的卡托普利原料药进行晶型测定,实验结果证明5家企业生产的均为高熔点的卡托普利B晶型,符合《中国药典》规定。An等^[19]通过X射线粉末衍射法、DSC法等分析证明阿托伐他汀存在3种晶型,其中晶型3为新品型,拥有非常稳定的物理性质。Lutker等^[20]通过DSC等分析方法发现奥卡西平的3个晶型中,晶型II与晶型III在加热过程中易发生转晶成为晶型I。Karan等^[21]还通过DSC和热重分析法(TGA)联用研究了硫酸奎宁5种晶型的转变情况。邢逞等^[22]采用DSC等分析方法研究利巴韦林多晶型状态。实验发现利巴韦林4种晶型样品的吸热峰位置差异很大,可有效区别利巴韦林不同晶型物质状态,不同晶态晶型物质间的吸热峰宽

度存在明显差异,表明晶型样品中物质成分发生变化,当样品中含有其他结晶成分时(如含结晶溶剂),通常会出现吸热峰变宽现象。采用DSC可有效进行晶态与无定型态样品的晶型物质状态鉴别,及对晶型样品中是否含有结晶溶剂进行鉴别分析。刘毅等^[23]采用红外光谱分析法、X射线粉末衍射法和DSC法对7个厂家8批次硫酸氢氯吡格雷原料药多晶型进行研究,不同分析方法都存在其优点和各自的局限性,应将不同分析方法综合运用,方能较好地鉴别并表征药物的多晶型。还有文献^[24-29]分别报道了综合应用DSC法表征醋酸乌利司他、莽草酸、阿达帕林、银杏内酯K、维生素B₂和洋托拉唑钠水合物晶型药物的研究情况。

2.2 DSC在药品多晶型含量分析中的应用

药品多晶型含量是表征药品中所包含的某种特定晶型的分量值,用百分数表示晶型含量。多晶型含量分析方法指进行药品晶型成分的定量或限量分析。药品的不同晶型具有不同的熔点和熔融焓,相应的熔融焓的量与晶型含量间存在一定的比例关系,故通过测定纯晶型的熔融焓或晶型转变焓,利用标准曲线法可以定量分析药品中各晶型的相对含量^[30]。

由于DSC是一种动态技术,因而颗粒大小、供试品的重量以及升温速率对晶型鉴别都有较大影响。有文献报道DSC测量的误差主要来源于样品取样和混合的不均一性^[31]。鉴于DSC的某些局限性,仍需要与X射线粉末衍射法、红外光谱法等其他分析方法联用,相互参考、相互印证。文献还报道^[32]采用DSC分析药品多晶型含量,目前还仅适用于原料药的晶型定量分析,熔融吸热峰焓值相差大的混晶原料供试品,建立标准曲线时线性范围较宽,焓值相差较小的则线性范围相对较窄。

杨世颖等^[33]运用这种原理,分别建立了尼群地平 and 那格列奈中某晶型含量在一定范围内限度的检测方法,袁钻如等^[34]使用红外光谱和X-射线衍射测试表明阿德福韦酯药物存在A、E两种晶型后,使用DSC法对阿德福韦酯药物的不同晶型进行了定量和稳定性研究。

3 DSC在熔点分析中的应用

熔点是评价药品质量好坏的重要指标之一。毛细管法是《中国药典》中最为经典的测定方法,其操作方便,设备简单,但是由于其加热速度不易

被精确掌握,且存在人为视觉上的误差,也没有客观的记录,所以对于某些熔距较长,或熔融伴随分解的物质,用此法较难以判断其熔点。DSC法则具有准确、快速、重复性好等特点,还可以客观记录熔融的全过程,因此DSC法在检测熔点方面显示其独特的优越性。值得一提的是,DSC检测熔点的Onset参数值很有可能成为类似色谱法中保留时间的鉴别指标收载进入药品质量标准。由于DSC是一种动态技术,所以在测定药品原料的熔点过程中,有很多因素会影响最终的实验结果;有仪器测试条件方面的影响因素,如传温介质、起始温度、升温速率、毛细管等,也有样品方面的影响因素,如颗粒大小、试样用量、试样纯度等。李风云等^[35]同时考察了不同因素对碳酰二胺晶体熔点的影响,最终找到合适的实验条件下,碳酰二胺晶体熔点测定值与文献值接近,方法重复性良好。贝琦华等^[36]则从理论层面深入剖析了不同因素对熔点的DSC测定结果的影响,对不同影响因素的实验以及理论研究都是对DSC法准确测定熔点的有力保证。早在20世纪80年代本实验室就曾用DSC法对比了我国和世界卫生组织发放的9种熔点对照品,结果显示我国的熔点对照品当时就已经达到或接近世界水平^[37]。刘毅等^[38-39]采用DSC法等研究双氰胺熔点对照品的熔融过程,证实双氰胺的熔融过程伴有部分降解,热稳定性可能是造成《中国药典》和世界卫生组织双氰胺熔点对照品存在熔点差异的原因,因而双氰胺是否可以继续作为熔点对照品值得思考。国外越来越多的先进制药企业引入DSC技术考察样品的熔点性质,提示我们增强运用DSC等现代分析技术到将来熔点对照品的研发工作中来。

4 DSC在热稳定分析中的应用

药物的热稳定性及热分解历程的研究对药物的稳定性及药物的贮存有效期具有重要意义。王昉^[40]等通过DSC法等研究了米力农样品的热变化,发现其不含结晶水。试样在201.04℃开始失重、脱去吡啶环;在293.06℃样品中的少量亚稳态晶体组分可能发生熔化反应,或是发生了微小的晶型转变;熔点到达即开始熔化,随即样品发生完全分解反应。徐芬^[41]采用DSC等分析方法研究了咖啡因、茶碱和氨茶碱的热力学性质,得到了咖啡因和茶碱的相转变温度、相转变焓和熵。

结果显示咖啡因分子的稳定性低于茶碱,与实验结果吻合。DSC一般与其他热分析方法联合应用,对药物热稳定性进行判断,对药物储藏期进行计算,有利于节约样品、缩减时间。Zimmermann等^[42-43]采用DSC法研究了对乙酰氨基酚的热稳定性及热特征。还有文献^[44-46]报道了DSC法研究青蒿琥酯、色胺酮和司他夫定等药物的热稳定性和热分解特征。

5 DSC在中药分析中的应用

中药在我国医药领域有着举足轻重的地位,随着现代分析技术的发展,DSC等一系列热分析技术也运用到中药质量分析。李维峰等^[47]采用DSC分别对不同产地的丹参、甘草和赤芍的粉末、醇提物和水提物进行分析鉴别。实验初步表明DSC法具有试样微量化、不用溶剂、曲线易于解析、快速简便等优点,可作为根、根茎类药材及其提取物的鉴别方法之一。喻喜华等^[48]采用DSC分别对不同产地的山茱萸及其伪品进行分析。山茱萸与其伪品的差热曲线差异明显,其中放热峰相差不大,但焓变值相差较大。张丽等^[49]采用DSC法与傅里叶红外光谱法均可有效鉴别野生与栽培不同产地来源的中药材肉苁蓉样品,其鉴别结果可以相互佐证。郭永辉等^[50]利用建立的DSC法可以快速、准确地测定苦参碱纯度,论文研究为苦参碱纯度测定提供了一种新的分析技术和方法。药物的热稳定性及热分解历程的研究对中药的稳定性及贮存有效期也具有重要意义,薛桂蓬等^[51]采用DSC法对芪天滴丸的稳定性进行研究,DSC结果显示芪天滴丸具有玻璃转化和熔化等热力学现象。王苏会等^[52]对4种血塞通剂型进行了DSC分析;刘圣金等^[53]通过DSC法等研究为禹余粮药材的质量控制提供依据。陈佳等^[54]将DSC法用于珍珠粉与贝壳粉真伪鉴别的研究。吕丽娟等^[55]通过近红外光谱分析和DSC分析2种谱学技术实现对4种龙胆科“地格达”类蒙药材的鉴别。

6 结语

DSC分析具有简便、快速、重现性好、不需要标样,且避免繁杂的样品制备过程等优点。DSC技术也在多个领域得到广泛运用,在药物分析领域,DSC在包括纯度测定,晶型鉴别和熔点检测等药物分析的多个方面正扮演着越来越重要的角色。近些年来,DSC技术飞速发展,其灵敏度和精密度也得到不断提高,伴随着计算机技术的发展,对其数据处理得到进一步完善。综合应用多种不同原理的检

测技术来全面分析验证结果已经是分析测量的一种趋势,新技术、新方法的研究和应用有助于推动科学技术的不断进步和发展。鉴于目前用于药物分析的检测分析方法各具优缺点,DSC法也存在其自身局限性,充分发挥DSC法的自身特点,并综合应用色谱法、光谱法等其他各种分析技术,相互补充、相互参考、相互印证,将使得药品质量研究分析结果更加准确、科学、可信。

参考文献:

- [1] Plotnikov V, Rochalski A, Brandts M, et al. An Autosampling Differential Scanning Calorimeter Instrument for Studying Molecular Interactions[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2002, 1(1): 83-90.
- [2] 代晓青,肖加余,曾竟成,等.等温DSC法研究RFI用环氧树脂固化动力学[J]. *复合材料学报*, 2008, 25(4): 18-23.
- [3] 廖彩虎,单斌,钟瑞敏,等.真空预冷新鲜猪肉水分流失和DSC蛋白分析研究[J]. *食品与机械*, 2013, 29(1): 184-186.
- [4] Ma K, Wang H, Zhao M, et al. Purity Determination and Uncertainty Evaluation of Theophylline by Mass Balance Method, High Performance Liquid Chromatography and Differential Scanning Calorimetry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 650(2): 227-33.
- [5] Reubke R, Mollica JAJ. Applications of Differential Scanning Calorimetry in Pharmaceutical Analysis[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1967, 56(7): 822-825.
- [6] Deangelis NJ, Papariello GJ. Differential Scanning Calorimetry Advantages and Limitations for Absolute Purity Determinations[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1968, 57(11): 1868-1873.
- [7] Mathkar S, Kumar S, Bystol A, et al. The Use of Differential Scanning Calorimetry for the Purity Verification of Pharmaceutical Reference Standards[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2009, 49(3): 627-631.
- [8] Kestens V, Zeleny R, Auclair G, et al. Differential Scanning Calorimetry Method for Purity Determination: A Case Study on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Chloramphenicol [J]. *Thermochim Acta*, 2011, 524

- (1-2): 1-6.
- [9] Gao JM, Ding LX, Hu CQ. A Comparative Uncertainty Study Of the Purity Assessment of Chemical Reference Substances Using Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Mass Balance Method[J]. *Thermochimica Acta*, 2011, 525 (1): 1-8.
- [10] 杨德智, 胡堃, 杨雪薇, 等. 国家一级标准物质氢溴酸加兰他敏的定值研究与不确定度评定[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47 (6): 761-766.
- [11] 杨德智, 胡堃, 张燕, 等. 盐酸千金藤素国家一级有证标准物质的研制[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33 (3): 266-271.
- [12] 张颖卓, 崔秀兰, 杨庆云, 等. 差示扫描量热法测定草酸艾司西酞普兰纯度[J]. *化学分析计量*, 2014, 23 (1): 57-60.
- [13] 郭永辉, 周浩辉, 徐维盛, 等. 差示扫描量热法对芝麻酚纯度标准物质的定值[J]. *化学分析计量*, 2011, 20 (6): 4-8.
- [14] 郭永辉, 吕丽娟, 韩学静, 等. 差示扫描量热法测定比沙可啶原料药纯度及不确定度评定[J]. *中国药房*, 2015, 26 (18): 2581-2583.
- [15] Yang D, Wang F, Zhang L, et al. Development of a New Ferulic Acid Certified Reference Material for Use in Clinical Chemistry and Pharmaceutical Analysis[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5 (3): 231-237.
- [16] Kestens V, Zeleny R, Auclair G, et al. Differential Scanning Calorimetry Method for Purity Determination: A Case Study on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Chloramphenicol[J]. *Thermochimica Acta*, 2011, 524 (1): 1-6.
- [17] 王震红, 杨永刚. 热分析法对联苯双酯晶型的研究[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30 (11): 2101-2103.
- [18] 王震红, 杨永刚. 热分析法对卡托普利晶型的研究[J]. *中国药事*, 2011, 25 (12): 1195-1196.
- [19] An SG, Sohn YT. Crystal Forms of Atorvastatin[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2009, 32 (6): 933-936.
- [20] Lutker KM, Matzger AJ. Crystal Polymorphism in a Carbamazepine Derivative: Oxcarbazepine [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99 (2): 794-803.
- [21] Karan M, Chadha R, Chadha K, et al. Identification, Characterization and Evaluation of Rrystal Forms of Quinine Sulphate [J]. *Pharmacol Pharm*, 2012, 3 (2): 129-138.
- [22] 邢暹, 宋俊科, 张丽, 等. 利巴韦林的多晶型研究及药动学评价[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48 (8): 621-628.
- [23] 刘毅, 黄海伟, 吴建敏, 等. 硫酸氢氯吡格雷多晶型研究[J]. *药学学报*, 2013, 48 (8): 1358-1360.
- [24] 杨雪薇, 徐娟, 宁丽峰, 等. 醋酸乌利司他优势药用晶型研究[J]. *医药导报*, 2016, 35 (12): 1340-1347.
- [25] 王峰峰, 杨德智, 吕扬. 莽草酸多晶型研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41 (15): 2861-2863.
- [26] 张燕, 龚宁波, 吕扬. 阿达帕林的多晶型筛选和制备与表征研究[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25 (10): 1108-1113.
- [27] 张译文, 张国顺, 萧伟, 等. 银杏内酯K晶型物质的制备与表征[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36 (4): 579-586.
- [28] 熊婧, 宁保明, 吴建敏, 等. 维生素B2的晶型表征及其水分吸附特性研究[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50 (16): 1436-1440.
- [29] 邱晖, 杨庆云, 童元峰, 等. 泮托拉唑钠单水合物与倍半水合物的晶型与稳定性差异研究[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24 (8): 869-874.
- [30] 马乐伟, 杜藏, 赵春顺. 药物晶型定量分析方法的研究进展[J]. *药学学报*, 2011, 46 (8): 896-903.
- [31] Pan XH, Thomas J, Larry A. Quantitative Measurement of Indomethacin Crystallinity in Indomethacin-silica Gel Binary System Using Differential Scanning Calorimetry and X-ray Powder Diffractometry [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2006, 7 (3): 1-7.
- [32] 吕扬, 张丽, 杨世颖, 等. 多晶型药品的质量控制技术与方法应用要求[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23 (7): 759-763.
- [33] 杨世颖, 张丽, 杜冠华, 等. 差示扫描量热法对尼群地平晶型的定量分析研究[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24 (12): 1423-1426, 1434.
- [34] 袁钻如, 张爱明, 方江邻. 差示扫描量热法(DSC)定量测试阿德福韦酯晶型的研究[J]. *分析测试技术与仪器*, 2008, 14 (2): 105-108.
- [35] 李凤云, 田秀兰. 差示扫描量热法测定碳酰二胺晶体的熔点[J]. *精细石油化工*, 2007, 24 (6): 67-70.
- [36] 贝琦华, 陈英. 药品熔点测定中的影响因素分析[J]. 今

- 日药学, 2009, 19 (9): 7-8.
- [37] 林兰, 宁保明, 杨腊虎, 等. 热分析技术在药品检验中的应用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (15): 1734-1737.
- [38] 刘毅, 吴建敏, 黄海伟, 等. 双氰胺熔点对照品熔点差异分析[J]. 药物分析杂志, 2015, 35 (1): 151-153.
- [39] 刘毅, 吴建敏, 严菁, 等. 熔点对照品标化研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (3): 264-265.
- [40] 王昉, 李钢, 周林, 等. 米力农的差示扫描量热分析与热重分析[J]. 药学与临床研究, 2008, 16 (1): 8-10.
- [41] 徐芬, 邱树君, 梁建国, 等. 咖啡因、茶碱和氨茶碱的低温热容和热分析[J]. 物理化学学报, 2010, 26 (8): 2096-2102.
- [42] Zimmermann B, Baranovic G. Thermal Analysis of Paracetamol Polymorphs by FT-IR Spectroscopies[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, 54 (2): 295-302.
- [43] Yang M, Wang P, Suwardie H, et al. Determination of Acetaminophen's Solubility in Poly (ethylene oxide) by Rheological, Thermal and Microscopic Methods[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 403 (1-2): 83-89.
- [44] 刘毅, 董历华, 黄海伟, 等. 青蒿琥酯、蒿甲醚的热特征分析[J]. 药物分析杂志, 2009, 29 (2): 250-252.
- [45] 刘毅, 黄海伟, 杨腊虎, 等. 色胺酮热特性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31 (3): 201-203;
- [46] 王学杰, 游金宗. 司他夫定的热分解机理及动力学[J]. 应用化学, 2011, 28 (6): 709-715.
- [47] 李维峰, 刘益, 王玉蓉, 等. 应用热分析法鉴别根茎类药材及其提取物[J]. 中成药, 2008, 30 (1): 99-102.
- [48] 喻喜华, 陈晓辉, 李泽运, 等. 山茱萸及其伪品的差示扫描量热法鉴别[J]. 中成药, 2011, 33 (7): 1197-1198.
- [49] 张丽, 郭永辉, 侯艳艳, 等. 差示扫描量热法与红外光谱法快速鉴别肉苁蓉药材的对比研究[J]. 医药导报, 2014, 33 (3): 360-363.
- [50] 郭永辉, 杨德智, 龚宁波, 等. 采用差示扫描量热技术建立苦参碱纯度测定新分析方法[J]. 河北医药, 2010, 32 (24): 3438-3440.
- [51] 薛桂蓬, 邢建国, 李悦, 等. 现代中药表征技术在芪天滴丸稳定性中的应用研究[J]. 中成药, 2011, 33 (12): 2065-2068.
- [52] 王苏会, 李志平, 王瑞, 等. 四种血塞通剂型的差示扫描量热法分析[J]. 中医药导报, 2016, 22 (6): 60-62.
- [53] 刘圣金, 杨欢, 徐春祥, 等. TG-DSC分析法在矿物药禹余粮质量控制中的应用[J]. 中药材, 2016, 39 (1): 121-123.
- [54] 陈佳, 李明华, 余坤子, 等. 差示扫描量热法用于珍珠粉与贝壳粉真伪鉴别的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (8): 1459-1462.
- [55] 吕丽娟, 郭永辉, 赵雅婵, 等. 基于谱学技术鉴别4种龙胆科“地格达”类蒙药材[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (5): 799-803.

(收稿日期 2017年2月7日 编辑 范玉明)