

## 热分析技术研究物质纯度的探讨

刘毅<sup>1#</sup>, 刘朝霞<sup>1#</sup>, 吴锐<sup>1,2</sup>, 黄海伟<sup>1</sup>, 严菁<sup>1</sup>, 林兰<sup>1\*</sup> (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 烟台大学药学院, 烟台 264005)

**摘要** 目的: 探讨热分析技术在纯度研究方面的应用, 将其用于化学标准物质的纯度研究。方法: 通过热重分析仪 (TGA/SDTA) 和差示扫描量热分析仪 (DSC) 的研究实例, 探讨热分析技术的纯度研究方法, TGA/SDTA升温速率为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , 气氛 $\text{N}_2$ 流速为 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; DSC升温速率为 $0.5$ 、 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , 气氛 $\text{N}_2$ 流速为 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结果: 三步骤的过程解析较系统地反映了热分析技术在纯度研究方面的应用。结论: 该方法简明易操作, 有助于热分析技术纯度研究方法的应用推广。

**关键词:** 热分析; 纯度; 化学标准物质

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0330-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.013

### Purity Investigation by Thermal Analysis

Liu Yi<sup>1#</sup>, Liu Zhaoxia<sup>1#</sup>, Wu Rui<sup>1,2</sup>, Huang Haiwei<sup>1</sup>, Yan Jing<sup>1</sup>, Lin Lan<sup>1\*</sup> (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China)

**Abstract Objective:** To study the application of thermal analysis in the purity research and in the purity of chemical reference substances. **Methods:** Purity examples by thermo gravimetric analysis/simultaneous differential thermal analysis (TGA/SDTA) and differential scanning calorimetry (DSC) for chemical reference substances were analyzed and discussed. Via the analysis with TGA/SDTA, the heating rate was  $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , and the gas flow rate of  $\text{N}_2$  was  $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Via the analysis with DSC, the heating rates were  $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  and  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , respectively, and the gas flow rate of  $\text{N}_2$  was  $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . **Results:** The three-step process analysis systematically reflected the application of thermal analysis technology in the purity research. **Conclusion:** The purity research by thermal analysis provided a simple and convenient method for chemical reference substances and other suitable drug substances. It was helpful to the application and popularization of the thermal analysis technology in the purity research.

**Keywords:** thermal analysis; purity; chemical reference substances

热分析技术如今已经广泛应用于标准物质的量值分析和新药理化性质开发等药物分析领域, 其中热重分析法 (Thermogravimetric Analysis, TGA) 和差示扫描量热法 (Differential Scanning Calorimetry, DSC) 的应用报道比较多见。TGA可用于检查药物水分、干燥失重、结晶溶剂等, 还可

通过观察样品在受热过程中的质量变化预测稳定性与相容性等等<sup>[1]</sup>。常见应用于熔点分析、晶型表征和物相转化及纯度研究等方面。两种方法的联合应用往往可获得较为全面的热特征信息, 例如热重/同步差热分析仪 (Thermogravimetric Analysis/Simultaneous Differential Thermal Analysis, TGA/

基金项目: 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金 (编号 2015X3)

作者简介: 刘毅, 主任药师; 研究方向: 化学药品质量分析研究; Tel: (010) 53851579; E-mail: liuyi@nifdc.org.cn

共同第一作者: 刘朝霞, 副主任药师; 研究方向: 化学药品质量分析研究

通信作者: 林兰, 博士, 研究员; Tel: (010) 53851330; E-mail: linlan@nifdc.org.cn

SDTA)的应用在药物热力学信息缺失的纯度研究中就发挥着重要的作用。差示扫描量热法(DSC)就是在差热分析(DTA)基础上不断发展并逐渐取而代之,DSC可直接测得热量信息且更为灵敏<sup>[2]</sup>。

常用的药物纯度研究方法包括色谱法、核磁定量法和差示扫描量热法(DSC)等<sup>[3]</sup>,国内外已有热分析技术研究药物纯度的相关报道,与传统的色谱法分析结果基本一致<sup>[4-9]</sup>。热分析技术纯度研究的理论依据是范德霍夫方程,物质的熔融行为受杂质的影响,在多数有机物可能发生的低共熔体系中,主成分的熔点会随杂质摩尔百分比含量的提高而逐渐降低<sup>[10-11]</sup>。美国材料测量协会(American Society for Testing Materials, ASTM)给出指导,化合物纯度摩尔质量百分比大于98.5%时,基于热分析技术的纯度研究结果较为准确<sup>[10]</sup>。因此,热分析技术纯度研究方法尤其有助于分析合适的化学标准物质。目前《美国药典》<sup>[12]</sup>、《欧洲药典》<sup>[13]</sup>和《中华人民共和国药典》<sup>[2]</sup>都已经将热分析法作为测定药物纯度的方法在附录或通则中进行收载,但尚未有具体品种项下的纯度研究方法应用。

本文通过梳理和归纳研究实例,对热重分析、差示扫描量热分析等热分析技术的纯度研究方法进行探讨,首次较系统地提出了热分析技术纯度研究的应用途径,为具体品种的药品标准提高储备了较详尽的技术方法,有利于进一步推动热分析技术在药物质量研究中的应用。

## 1 仪器与试剂

瑞士METTLER TOLEDO DSC822°差示扫描量

热仪,瑞士METTLER TOLEDO TGA/SDTA热重分析仪;瑞士METTLER TOLEDO AE163分析天平。

铟(In)[批号:GBW(E)130182,规格:0.5 g/瓶]、锌(Zn)[批号:GBW(E)130185,规格:0.5 g/瓶]均来源于中国计量科学院;盐酸美西律(批号:100218-201504,规格:100 mg/瓶)、间苯二酚(批号:100389-201202,规格:100 mg/瓶)、硫酸阿托品(批号:100040-201112,规格:100 mg/瓶)、金诺芬(批号100272-201202,规格:100 mg/瓶)均来源于中国食品药品检定研究院。

## 2 实验方法

选择铟(In)、锌(Zn)将热分析仪器校准后研究分析。

### 2.1 热重/同步差热分析仪

取少量药品于氧化铝坩埚内进行分析。从室温开始以 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 速率升温至 $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;气氛 $\text{N}_2$ 流速为 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

### 2.2 差示扫描量热仪

取 $1\sim 3\text{ mg}$ 药品于标准铝坩埚内进行分析。以 $0.5、10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率扫描熔融温度区间;气氛 $\text{N}_2$ 流速为 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

## 3 结果与分析

### 3.1 热分析技术纯度研究方法分析

分析并总结热分析技术在化学标准物质研发中的纯度研究方法,可以简明扼要地将其初步解析为三个步骤的研究过程,流程图如图1所示。

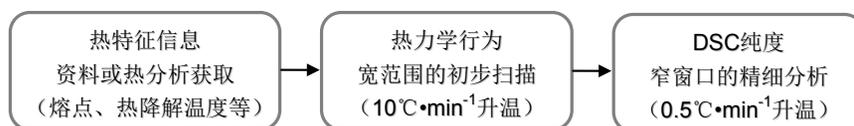


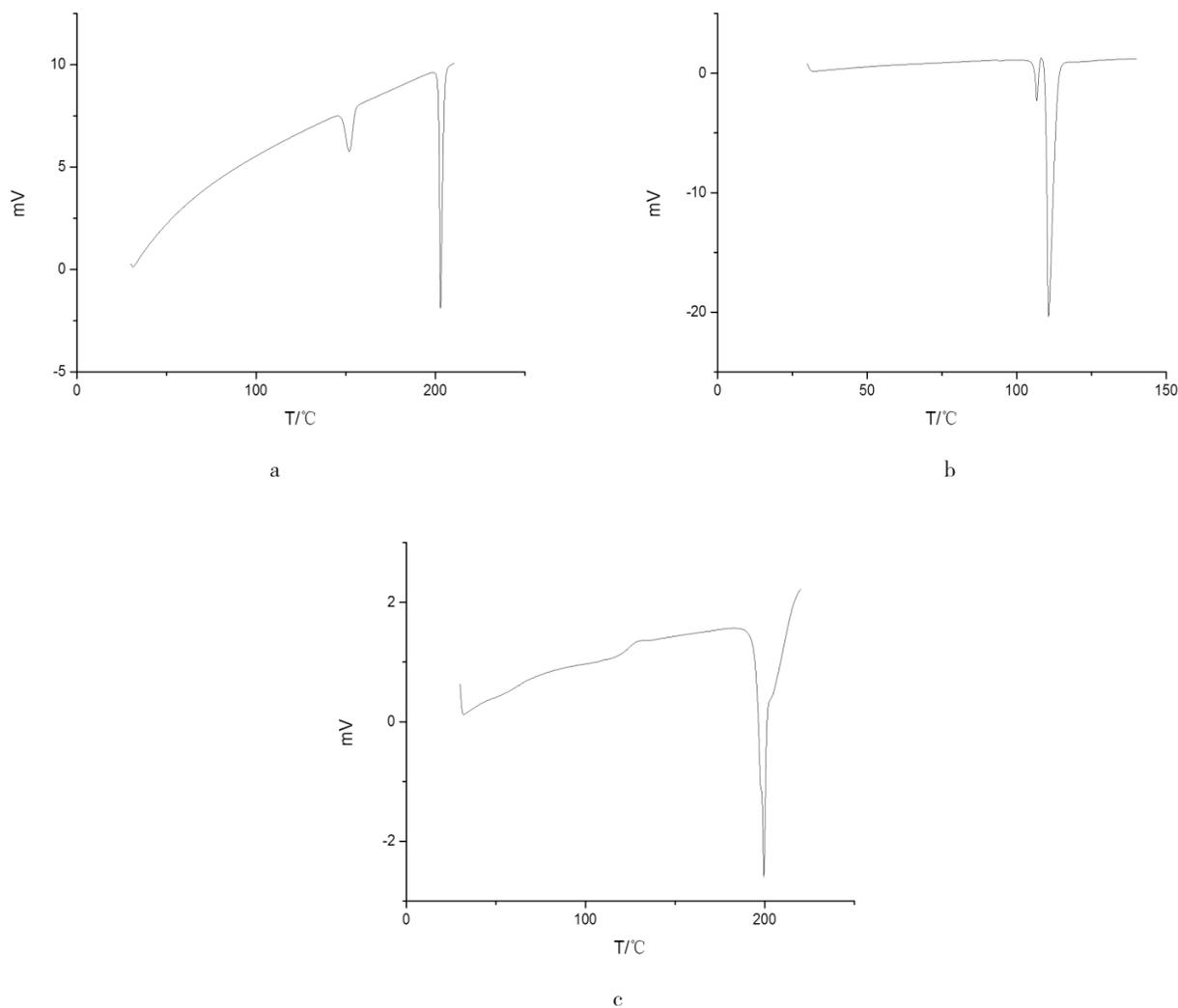
图1 热分析技术纯度研究法三步骤解析流程图

首先,需要获取样品的热特征信息,主要是熔点和热降解温度等数据。一般可以通过查阅技术资料获得,遇上相关信息获取有难度或者有疑问的,也可以借助热重/同步差热分析(TGA/SDTA)进行考察。一般而言,TGA/SDTA分析参数可以考虑 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的程序升温,从室温开始扫描至 $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ 即可获知大多数化学药物原料样品的相关信息。

其次,针对性地开展样品的热力学行为研究,采用差示扫描量热分析(DSC)技术,以 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的程序升温进行较宽温度范围的扫描分析,可以从室温开始至获知的熔点后顺延约 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (注意在热降解温度前结束)。这个步骤主要是样品熔融行为的初步研究,为进一步的DSC纯度分析奠定基础,也需要分析样品可能存在的多晶型、晶型转化或熔融分解等情况来判断样品的适用性。例

如,本步骤的DSC宽范围扫描分析中,盐酸美西律的DSC图谱(图2a)显示多个吸热峰,这说明样品可能就存在着多晶现象;间苯二酚热分析(图2b)显示的肩峰后放吸热紧接续主熔融峰提示可能存在转晶过程;而硫酸阿托品吸热熔融峰中后段的明

显放热现象(图2c),反映的是熔融分解的显著特征。单一而独立的熔融吸热峰是接下来可以进行DSC纯度分析的典型热力学特征图谱,而以上介绍的几种情况(图2)很可能导致不准确、重现性差的分析结果。



a. 盐酸美西律; b. 间苯二酚; c. 硫酸阿托品。

图2 热分析技术纯度研究的DSC图谱

最后,就是DSC纯度分析,针对第二步骤中可以获知的单一熔融吸热峰进行较窄温度窗口的精细分析。为使样品内部达到更好的热平衡,采集相关热焓值推导分析样品的DSC纯度,采用 $0.5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的升温速率细致分析样品的熔融区间温度。

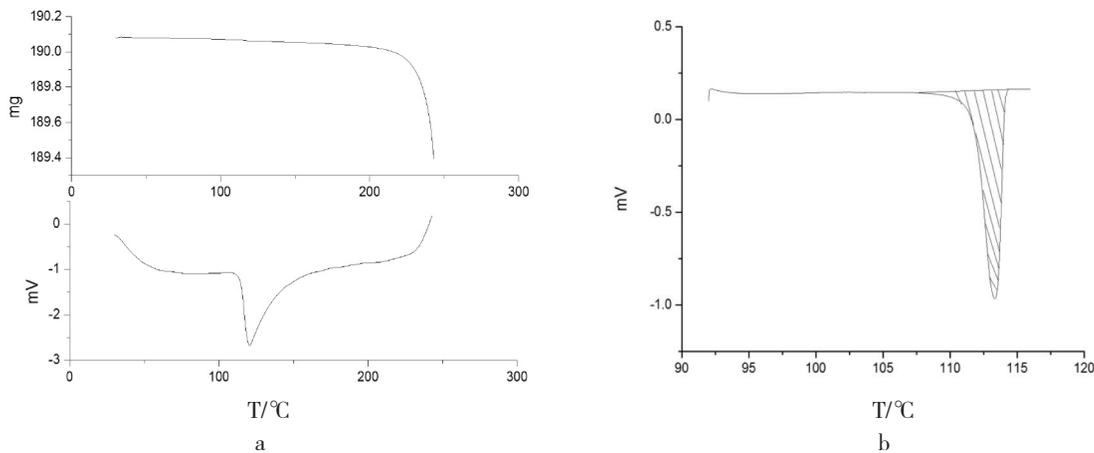
### 3.2 热分析技术纯度研究方法的应用实例

热分析技术纯度研究特别适合化学标准物质的量值分析,目前也已经在这个研发领域中广泛应用。首批化学标准物质的质量研究中,因为多种技术方法相互印证的重要性,热分析技术的应用倍受关注,首批化学标准物质金诺芬的DSC纯度分析具

有代表性。

金诺芬尚未被国内外药典收载, 查阅相关标准和参考资料也未获得其熔点和热降解温度等热特征信息, 借助TGA/SDTA进行了相关研究, 见图3a。从室温开始, 以 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率扫描分析, 直至 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ 明显失重(热降解)结束。图3a

上方的TGA图谱显示约 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ 附近样品重量迅速下降, 下方的SDTA图谱反映该温度附近样品正呈现放热, 据此获得本品热降解温度即 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右。SDTA曲线还显示 $120\sim 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 有明显的吸热峰, 同温度段未见TGA的失重台阶, 基本确定金诺芬的熔融发生在 $120\sim 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间。



a. 获取热特征信息的TG/SDTA图谱; b. 纯度分析的DSC图谱。

图3 金诺芬的热分析纯度研究图谱

确定了本样品大致熔融、热降解数据信息, 接下来采用更为灵敏精确的DSC分析确认本品的熔融等热力学行为。以 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的升温速率从室温开始宽温度段的扫描分析至 $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 结果显示本品在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右呈现独立单一的熔融吸热峰, 未观察到多晶、转晶或者熔融分解等可能干扰进一步纯度研究的热力学行为, 本品非常适合DSC纯度分析。

最后以 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的升温速率, 针对性地精细分析 $92\sim 118\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的熔融吸热峰, 如图3b所示。打开数据处理软件, 选中熔融吸热峰, 对阴影面积进行积分, 输入金诺芬的摩尔质量, 系统根据范德霍夫方程自动计算得纯度为 $99.4\%$ 。对比本样品色谱纯度分析结果 $99.6\%$ 无显著性差异, 也有效佐证了研究分析数据。

#### 4 结论与讨论

方法中TGA常使用开放式的氧化铝坩埚, 化学稳定性优于DSC惯用的金属铝坩埚, 易观察分析样本的变化情况。需要注意的是, 使用TGA/SDTA获知熔融、降解等热特征信息时, 方法温度的设置和实验进程中都需要尽可能地考虑样品热降解失重的情况, 且样品的称样量一般不宜超过坩埚体积 $1/3$ , 当样品量过多在坩埚内体积过大时, 一旦样

品出现熔融分解或冒泡溢出等现象会污染炉体, 轻则影响实验结果, 重则造成仪器损耗。目前, 对于熔融分解的样品还无法较好地应用热分析技术开展纯度研究, 因为化学分解使得主成分含量已经发生了变化<sup>[14]</sup>。对于存在多晶、转晶等热力学行为的样品, 可以考虑通过溶剂或者热处理的方式统一晶型, 再精细分析独立单一的熔融吸热峰以获得相关纯度方面的信息<sup>[15]</sup>。

热分析技术纯度研究方法是药物质量分析中滴定法、色谱法等常规方法的有益补充, 已经逐渐成为药品检验工作中不可或缺的方法之一。热分析法较一般方法所需样品用量少、无需标样和有机溶剂、没有烦琐的样品前处理, 较短时间内可获取或者佐证样品的多方面表征信息。尤其对于某些稀缺、价格昂贵、购买渠道少的样品是一种高效又经济的研究方法, 比如文中比黄金还昂贵的化学标准物质原料金诺芬,  $10\text{ mg}$ 左右的样品完成了相关的热分析技术的纯度研究, 可见其特别适用于这类化学标准物质的研究。笔者已经对多种已知熔点信息的化学标准物质原料直接从介绍方法的第二步开展其纯度研究, 快速准确地进行了卡托普利、磺胺、乙酰苯胺等化学标准物质的质量分析, 对于一

些热特征信息缺乏的样品如喷昔洛韦、西吡氯铵等也依据本文介绍的方法流程开展了相关研究,多次实验分析证明本法的实际操作性较强,易于被研究人员所掌握。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015: 82-84.
- [3] ASTM E928-08 Standard Test Method for Purity by Differential Scanning Calorimetry[S]. 2008.
- [4] 胡少强, 刘红雨, 李洁, 等. 间苯二酚二羟乙基醚纯度的差示扫描量热法测定[J]. 化学推进剂与高分子材料, 2006, 4(4): 59-61.
- [5] 张春峰. 有机纯度标准物质定值技术研究进展[J]. 科技资讯, 2014, 12(31): 48.
- [6] 王路, 张乐, 杨佳颖, 等. 熊果苷对照品的定值研究[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(1): 171-177.
- [7] 周瑾艳, 黄彦捷, 白英臣, 等. 差示扫描量热法和质量平衡法测定林丹的纯度[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(15): 3932-3937.
- [8] Mathkar S, Kumar S, Bystol A, et al. The Use of Differential Scanning Calorimetry for the Purity Verification of Pharmaceutical Reference Standards[J]. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009, 49(3): 627-631.
- [9] 王蕾, 王立身. 差示扫描量热法测定药物纯度[J]. 中国现代应用药学, 2005, (6): 498-500.
- [10] 邵妃. 差示扫描量热法测定新戊二醇纯度[J]. 涂料工业, 2015, 45(12): 59-62.
- [11] 刘毅, 吴建敏, 鲁涓, 等. 差示扫描量热法在化学药品对照品纯度分析中的应用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1115-1118.
- [12] USP: 41[S]. 2018: 6669-6673.
- [13] EP: 9.0[S]. 2016: 57-59.
- [14] 刘春光, 李庆春, 赵尚清, 等. 热分析法在药品检验与研究中的应用[J]. 解放军药学学报, 2018, 34(1): 75-77, 94.
- [15] 刘毅, 岳志华, 宁保明, 等. 盐酸美西律多晶型研究[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9): 1503-1505.

(收稿日期 2019年9月3日 编辑 王雅雯)