

差示扫描量热法测定药物纯度

王蕾¹, 王立身² (1. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315000; 2. 宁波大学, 浙江 宁波 315000)

摘要:目的 研究用差示扫描量热(DSC)法测定药物纯度的可靠性及影响测定的因素。方法 用DSC法测定吡罗美辛等7种不同类别的药物纯度, 并与药典规定方法结果进行对照。结果 DSC法测定药物纯度的准确性好; 试样的用量、纯度、升温速度对测定结果产生影响。结论 本法测定高纯度药物简便、结果准确。

关键词: 差示扫描量热法测定; 药物; 药纯度测定

中图分类号: R917. 700. 5 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2005)06-0498-03

Determine the purity of medicines with DSC method

WANG Lei¹, WANG Li-shen² (1. Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 31500, China; 2. Ningbo College, Ningbo 315000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the reliability of determining the purity of medicines with DSC method and the factors influencing results. **METHODS** Determine the purity of seven different medicines, such as indomethacin, with DSC method, and the result was compared with that obtained by the regulated way of pharmacopoeia. **RESULTS** It was accurate to test the purity of medicines with DSC method. The result of determination was influenced by the quantity, purity and the heating speed of the samples. **CONCLUSION** DSC method is a simple way to determine the purity of medicines and accurate results can be obtained.

KEY WORDS: determine with DSC method; medicine; the determination of the purity of medicines

差示扫描量热(DSC)法为在程序控制温度下测量输入到物质和参比物的功率差与温度的关系的一种技术, 由于其能定量测定各种热力学参数(如: 焓、熵、比热等), 所以, 在科学实验中获得广泛应用。近年来, 国外应用热分析方法测定药物纯度已见报道, 美国药典也已将该分析方法测定药物纯度予以收载^[1], 预示了该方法良好前景。本实验应用DSC法测定吡罗美辛等7种不同类别的药物, 并将测试结果与药典规定方法结果进行对照, 同时, 本实验还对应用DSC方法测定药物纯度的影响因素和最佳测试条件进行了探讨。

1 实验原理

DSC法测定药物纯度的原理是以Van't Hoff方程式为依据:

$$T_0 - T_m = \frac{RT_0^2 X_2}{\Delta H_f^0} \quad \text{或} \quad X_2 = \frac{(T_0 - T_m) \Delta H_f^0}{RT_0^2} \quad (1)$$

式中: T_m 为平衡时含杂质样品熔点, T_0 为平衡时纯样品熔点,

ΔH_f^0 为纯样品摩尔熔化热, R 为气体常数, X_2 为样品中杂质含量摩尔数, 式(1)中 T_m , ΔH_f^0 均可由样品DSC峰求出, 纯样品熔点的求得需引入融熔因子 $F^{[2]}$, 令 $F = \frac{A_i}{A}$, A_i 为与部分样品融熔温度 T_s 相对应的部分样品融熔面积, A 为样品融熔峰全面积, 并可得线性关系式:

$$T_s = T_0 - \frac{RT_0^2 X_2}{\Delta H_f^0} \times \frac{1}{F}^{[3]}$$

作 $T_s - \frac{1}{F}$ 图并经校正后可得一直线, 由此直线外推相交点

即为纯样品熔点, 直线斜率为: $Y = \frac{RT_0^2 X_2}{\Delta H_f^0}$ 由直线斜率即可求

出杂质含量 X_2 。其中: $X_2 = \frac{Y \Delta H_f^0}{RT_0^2}$

2 试剂与仪器

吲哚美辛、甲氧苄啶、氯苯那敏(扑尔敏)、对乙酰氨基酚(扑热息痛)(均由原宁波制药厂生产)、氯霉素(上海第四制药厂)、黄体酮、甲基炔诺酮、非那西丁(原宁波制药二厂)、 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 为参比物,纯铟为熔点及热量校正物。

仪器:CDR-1型差动热分析仪(上海天平仪器厂)。

3 实验条件

DSC 量程 $\pm 1\text{mm J/s}$,升温速率 0.5K/min ,走纸速度 1200mm/h ,铝坩埚加盖空气氛,试样用量 $2\sim 3\text{mg/次}$ (天平精度为 0.0001),峰温系指峰前缘外推起始温度^[2]。

4 实验方法

4.1 操作步骤

每一试样研细后称量 $2\sim 3\text{mg/次}$,分别作 DSC 峰。每一试样重复 5 次。

4.2 数据分析

以试样吲哚美辛为例,试样量 1.53mg DSC 峰如图 1 所示,试样熔点 $T_m = 431.32\text{K}$,试样全峰面积 $A = 14.11\text{cm}^2$,由试样峰面积并根据纯铟量热校正值可求得吲哚美辛 $\Delta H_f^0 = 41214\text{J/mol}$ 。熔融因子 F 可用以下方法求得:在 DSC 峰中取样品开始融熔 $6\% \sim 60\%$ 面积之间任选 $8\sim 9$ 个点($1\sim 9$)各点即为部分样品融熔温度,由于热阻存在 E 点的温度需以纯铟熔峰的前沿切线斜率校正确定为 $T_s(E_1 - E_9)$,如点 9 的校正熔点为 E_9 , E_9 点的峰积为 ADE_9 、峰总面积为 ABC ,则熔融因子: $F = \frac{A_i}{A} = \frac{ADE_9}{ABC}$,由试样吲哚美辛 DSC 峰测得 T 及 $1/F$ 值见表 1。由于 $T_s - 1/F$ 作图不是一条直线见图 2,需引进校正因子 δ 后使 $\frac{1}{F'} = \frac{ABC + \delta}{ADE_9 + \delta}$ 对试样消炎痛经数学计算, δ 取 $0.08A$,则 $T_s - 1/F'$ 作图成一直线,该直线斜率为 0.05065 ,表 1 吲哚美辛的 T_s 及 $1/F'$

Tab 1 Indomethacin's T_s and $1/F'$

$T_s(\text{K})$	431.62	431.70	431.75	431.84	431.89	431.93	431.97	432.02	432.05
$A_i(\text{cm}^2)$	0.2917	0.5118	0.775	1.31	1.86	2.44	3.13	4.25	5.4
$\frac{1}{F} = \frac{A_i}{A}$	48.4	27.6	18.2	10.77	7.59	5.8	4.5	3.32	2.6
$\frac{1}{F'} = \frac{A + 0.08A_i}{A_i + 0.08A}$	10.73	9.2	8	6.25	5.11	4.3	3.6	2.8	2.3

表 2 吲哚美辛等 7 种药物 DSC 法纯度分析结果

Tab 2 Result of seven sample's purity by DSC determination

药物名称	批号	$T_m(\text{K})$	$T_0(\text{K})$	$A(\text{cm}^2)$	$\Delta H_f^0(\text{J/mol})$	药典法结果%	DSC 结果%
吲哚美辛	940233	431.32	432.16	14.11	41214	100.56	99.87
甲氧苄氨嘧啶	940232	471.64	474.62	28.46	44870	100.05	99.82
氯霉素	951006	424.8	426.45	20.00	492.19	100.44	99.00
扑尔敏	940321	403.74	405.27	32.96	58515		99.58
扑热息痛	951050	442.00	444.00	42.67	30906		99.90
黄体酮	940202	401.56	401.56	19.42	25640	99.89	99.98
甲基炔诺酮	940703	479.70	479.03	25.26	34610	99.06	99.91

5 实验条件对测试结果的影响

5.1 试样用量对测试结果的影响

截距即为纯样品熔点 $T_0 = 432.16\text{K}$,将有关数据代入式(1)即可求得杂质 X 含量:

$$X_2 = \frac{0.05065 \times 41214}{8.314 \times (432.16)^2} = 0.00134$$

即试样吲哚美辛的纯度为 $X = 99.87\%$ 。其他七种药物纯度测试方法同上,结果列于表 2。

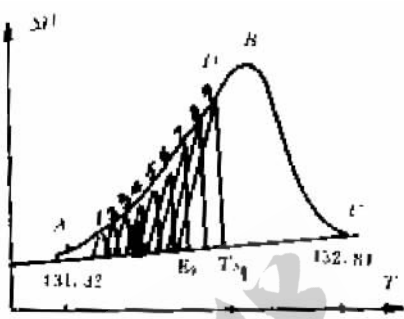


图 1 吲哚美辛 DSC 峰用 T_s 的测定

Fig 1 The determination of indomethacin

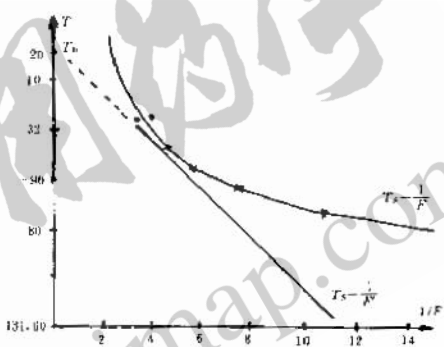


图 2 吲哚美辛 $T_s - 1/F$ 曲线

Fig 2 The curve of indomethacin' $T_s - 1/F$

表3 试样用量对测试结果的影响

Tab 3 The affect of sample quantity on results

试样用量 (mg)	ΔH_f^0 (J/mol)	纯试样 熔点 T_0 (K)	$T_m - 1/F$ 斜率	杂质含量 (mg)	纯度
1.53	41214	432.16	0.05065	0.00134	0.9987
3.05	42639	432.16	0.0726	0.00239	0.9976
5.13	44539	432.16	0.1166	0.00383	0.9961
8.1	47456	432.17	0.1960	0.005978	0.994

由上列数据可知:试样用量增大由峰面积计算所得试样熔化热 ΔH_f^0 偏大,求得纯物质熔点 T_0 值偏高,杂质含量值偏大,这是由于试样用量过大引起试样内部传热减慢,温度递度增大的缘故,因此,一般控制试样用量以小于2mg为宜。

5.2 升温速率(φ)对测试结果的影响

对试样用量相近($1.5 \pm 0.2\text{mg}$)三组吡喹酮分别以2K/min,5K/min,10K/min 升温速率作DSC 曲线图3可见,随(φ)增大,峰形趋向尖锐,当升温速率(φ)增至5K以上时,由于峰形过于尖锐,致使部分试样熔融温度原为 $T_2 > T_1$ 而经纯物质DSC 前沿切线斜率校正后出现 $T'_2 < T'_1$ 的现象,以致无法作图测定纯样品熔点 T_0 ,见图3。

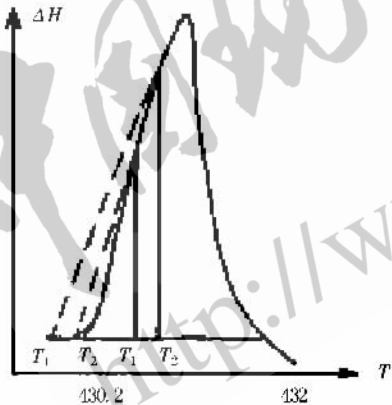


图3 升温速率对Ts测定影响($\varphi = 5^\circ\text{C}/\text{min}$)

Fig 3 The affect of heating rate on Ts determination

升温速率对测定试样的熔点 T_m ,纯物质熔点 T_0 及摩尔熔化热 ΔH_f^0 均有影响,高升温速率导致 T_0 及 ΔH_f^0 增大,这是由于高升温速率引起试样与加热炉不平衡及试样内部温度分布不均匀所致。见表4。

表4 升温速率对测试结果影响

Tab 4 The effect of heating rate on determination result

试样用量 (mg)	升温速率 (φ)K/ min	ΔH_f^0 (J/mol)	T_m (K)	T_0 (K)	纯度 (%)
1.53	0.5	41214	431.3	432.16	99.998
1.78	2	49148	429.8	435.37	98.556
1.65	5		430.2		
1.85	10		429.5		

5.3 试样纯度对测试结果的影响

由表2可知,试样纯度越高,试样熔点 T_m 越接近纯物质熔点 T_0 (如试样黄体酮),当试样纯度较低时, T_m 与 T_0 差较大(如试样氯霉素),同种物质试样纯度越高,峰形越呈尖锐,熔程越窄。不同纯度的吡喹酮DSC 测试结果,当纯度高于99.98%时,与药典法相对误差在1%以内,当杂质在1%时,误差在0.6%以内,当纯度99%~98%之间时,相对误差在1.5%左右,随着纯度减小,DSC法与药典法相对误差增大。

6 结论

由试样DSC图样所示均为单一光滑曲线,无其他吸热峰、放热峰存在。可见,在熔融范围内试样无挥发、分解、缔合等热变化存在。若有前述诸反应存在,或样品与杂质形成低共熔体、固熔体等不能用DSC法测定纯度。

应用DSC法测定药物纯度与药典规定方法结果对照表明,当试样杂质含量 $<1\%$ 时,误差在0.6%以内,试样纯度越高,DSC法测定结果与药典法比较相对误差越小,高升温速率将导致测定纯度减小,应控制升温速率在0.5K/min以下,试样用量及粒度对测试结果均有影响,试样用量一般控制2mg/次以内,用量过大将使DSC法测得纯度值降低,粒子宜小宜细匀以充分与坩埚底接触减小热阻,此外对加热时形成固熔体的试样不宜用DSC法测定。准确掌握DSC法测定条件,应用本法测定高纯药物是最为准确简便的一种方法。

参考文献

[1] USP XX1[S]. 1985,1275.
[2] 李余增. 热分析[M]. 北京: 清华大学出版社,1989,238,257