

# 药物熔点测定中的 DSC 实验影响因素研究

王

(南京师范大学 分析测试中心, 江苏 南京 210097)

[摘要] 熔点是测量药物质量的重要指标之一. 利用正交设计法设计了一些实验参数, 较系统地研究了不同升温速率、试样用量、炉体气氛对药物熔点的影响. 以卡马西平药物为例, 提出了药物熔点测定的最佳实验参数, 并计算出实验分析的稳定性指标. 为其它药物进行 DSC 熔点测定提供理论和实践上的借鉴.

[关键词] 差示扫描量热计, 熔点, 正交设计, 卡马西平

[中图分类号] R917, [文献标识码] A, [文章编号] 1672-1292-(2004 04-0058-03)

## 0 引言

自 1887 年 Lechatelier 提出差热分析至今, 热分析已发展成为现代分析技术之一, 在药物分析领域也得到了广泛的应用, 如理化常数测定、药品检验、药物生产过程中的质量控制、中药活性成分的研究以及中药材真伪品的鉴别等等. 目前, 一些发达国家已把热分析方法作为控制药品质量的主要方法之一<sup>[1]</sup>. 中国药典 2000 年版也收载了热分析方法<sup>[2]</sup>. 在实际的药品检验工作中, 熔点也是测量药物质量的重要指标之一. 有的药品是熔融同时分解, 有的药品则有明确的熔点. 用毛细管测定法对这两种反应很难作出准确判断. 采用差示扫描量热技术(DSC 与热重分析技术(TGA 相结合进行测定就可对其作出准确的判断. 但是由于热分析是一种动态技术, 所以在用 DSC 测定药物熔点过程中, 有很多因素会影响最终的实验结果, 例如升温速率、炉体气氛、样品量、颗粒大小等等. 虽然人们早已认识到升温速率、试样用量等因素对熔点的影响<sup>[3,4]</sup>, 但用正交设计法<sup>[5]</sup>综合地研究影响因素及其交互作用还未见过报道. 本文利用正交设计法设计了一些实验参数, 较系统地研究了不同升温速率、试样用量、炉体气氛对药物熔点的影响. 以卡马西平药物为例, 提出了药物熔点测定的最佳实验参数, 并计算出实验分析的稳定性指标.

## 1 实验

### 1.1 实验目的与指标

目的: 利用正交设计法设计 DSC 实验的参数

进行实验, 从而得到一个最佳实验条件.

指标: 试样的熔点与真实值接近. 卡马西平的纯度为 99%.

### 1.2 因素与水平

本实验设计为 3 因素 4 水平实验. 根据试样坩埚的容量、仪器允许的气氛流量、药品为均匀的粉状物等情况, 把实验因素及水平列表, 如表 1 所示.

表 1 实验因素水平表

水平	升温速率 $A/(^{\circ}\text{C}/\text{min})$	试样用量 $B/\text{mg}$	气氛流速 $C/(\text{mL}/\text{min})$
一水平	5	5	20
二水平	10	10	30
三水平	20	15	40
四水平	40	20	50

### 1.3 实验表头设计与安排

3 种影响因素中升温速率对实验影响要大于其它两种影响因素, 根据经验  $A \times B \times C$ ,  $B \times C$  很小, 并为节省实验次数, 所以在此不考虑  $A \times B \times C$  和  $B \times C$ , 故选用  $L_{16}(4^5)$  表进行正交设计, 如表 2 所示.

### 1.4 实验仪器与试样

仪器为美国 PE 公司产 DSC 7 差示扫描量热仪, 药物为卡马西平, 它的熔点文献值为 189~ 193  $^{\circ}\text{C}$ <sup>[2]</sup>.

## 2 实验结果与分析

### 2.1 直观分析

1) 本文以卡马西平为例, 以熔点文献值下限为基准, 即以 189  $^{\circ}\text{C}$  为标准熔点值), 对  $T_{\text{onset}}$  来说, 比较  $T_{\text{onset}}$  项的极差  $R$  的大小, 各因子和交互作用从主到次关系分别为:

$$A \rightarrow B \rightarrow A \times C \rightarrow C \rightarrow A \times B$$

表2 实验正交排列

试号	A 1	B 2	A × B 3	C 4	A × C 5	$T_{\text{onset}}^*$ - 189)	$\Delta H^{**}$ (J/g)
1	1	1	1	1	1	- 3. 731	107. 077
2	1	2	2	2	2	- 1. 554	107. 413
3	1	3	3	3	3	- 0. 022	108. 234
4	1	4	4	4	4	0. 320	108. 513
5	2	1	2	3	4	- 3. 730	108. 125
6	2	2	1	4	3	- 1. 281	108. 453
7	2	3	4	1	2	- 2. 139	109. 410
8	2	4	3	2	1	0. 564	109. 791
9	3	1	3	4	2	- 2. 574	109. 512
10	3	2	4	3	1	3. 950	109. 821
11	3	3	1	2	4	1. 530	110. 456
12	3	4	2	1	3	1. 710	110. 891
13	4	1	4	2	3	1. 420	109. 610
14	4	2	3	1	4	4. 247	109. 521
15	4	3	2	4	1	2. 700	109. 800
16	4	4	1	3	2	4. 080	110. 920

$T_{\text{onset}}$	$m_1$	- 4. 987	- 8. 615	0. 598	0. 087	3. 483	$T_{\text{onset}} = 5. 49$
	$m_2$	- 6. 586	5. 362	- 0. 874	1. 960	- 2. 187	$CT = (T_{\text{onset}})^2/16$
	$m_3$	7. 190	2. 069	2. 215	4. 278	1. 827	$= 1. 884$
	$m_4$	12. 447	6. 674	3. 551	- 0. 835	2. 367	$\Delta H = 109. 222$
极差 R		19. 033	15. 289	4. 425	5. 113	5. 67	
$\Delta H$	$m_1$	107. 809	108. 581	109. 226	109. 224	109. 122	
	$m_2$	108. 945	108. 802	109. 057	109. 317	109. 314	
	$m_3$	110. 170	109. 475	109. 264	109. 275	109. 297	
	$m_4$	109. 963	110. 029	109. 338	109. 345	109. 154	
极差 R		2. 361	1. 448	0. 281	0. 121	0. 192	

\*  $T_{\text{onset}}$  是 DSC 曲线前沿陡峭部分斜率最大点的切线和基线延长线的交点,可把它视为试样的熔点 mp.

\*\* DSC 曲线与基线所构成的峰面积与热焓成正比,  $\Delta H$  为通过计算 DSC 峰面积而得出的熔化反应热焓值.

由此可见, A 和 B 对  $T_{\text{onset}}$  的影响最大, 其次是  $A \times C$ , C, 最后是  $A \times B$ . 又因为 A 和 B 的数值远大于 C、 $A \times B$ 、 $A \times C$ . 因此, 可以认为 A 和 B 对  $T_{\text{onset}}$  的影响是主要的.

从表 2 也可以看出:  $\Delta H$  极差值 A 项最大, 为 2. 361; B 项其次, 为 1. 448;  $A \times B$  项, C 项和  $A \times B$  项都比较小. 所以对热焓的影响主要是升温速率, 其次为试样质量. 这与 A 项和 B 项对熔点的影响是一致的.

2) 对于热焓  $\Delta H$  来说, A、B、C 的变化并未引起  $\Delta H$  的很大差异, 其平均值为 109. 222 J/g, 最大偏移量为 2. 145 J/g. 所以, 可以根据熔点  $T_{\text{onset}}$  来决定最佳搭配. 但发现热焓值随着升温速率的增大而呈偏高的趋势, 曾有过文献报道<sup>[6]</sup>. 因此, 升温速率也不易过高. 根据前文实验提出的要求, 比较 A 列中各  $m$  值,  $A_2$  值 (加上 200 之后) 最接近理论值,  $m_2$  为 - 6. 586, 同样加上 200 之后, B 列中的  $B_1$  的  $m$  值, C 列中  $C_4$  的  $m$  值也最接近理论值, 所以实

验的最佳搭配为  $A_2 B_1 C_4$ .

3) 再进一步仔细观察表 2 中 A 和 B 列中的各  $m$  值, 不难看出 A 列中的  $A_1$  和  $A_2$  的  $m$  值比较接近,  $A_3$  和  $A_4$  则要大很多. 所以选择升温速率为 5℃/min 还是 10℃/min 其差异性比选择 20℃/min 或 40℃/min 要小很多. 在质量上, 10 mg 似乎是一道门槛, B 中的  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$  数值相近, 和  $B_1$  相差较大. 说明用 5 mg 的量比用 10 mg 或更多的量要好.

## 2. 2 方差分析

如表 3 所列, 由于  $S_A$ 、 $S_B$  与  $S_{A \times B}$ 、 $S_{A \times C}$ 、 $S_c$  相差很大, 我们把后 3 项合并为误差列  $S_e$ , 即  $S_e = S_{A \times B} + S_{A \times C} + S_c$ , 计算得到  $F_A$  与  $F_B$ , 均为高度显著, 但 C 因素不显著, 因此 C 因素在此 4 个水平中可以任选, 结合直观分析取  $C_4$ .

表 3  $L_{16}(4^5)$  方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
$S_A$	66. 833	3	22. 278	17. 937	高度
$S_B$	36. 064	3	12. 021	9. 679	高度
$S_c$	3. 828	3			
$S_{A \times B}$	2. 775	3			
$S_{A \times C}$	4. 580	3			
$S_e$	11. 183	9	1. 243		

$$F_A, F_B > F_{0.01}(3, 9) = 6. 99.$$

## 2. 3 理论分析

(1 通常大颗粒试样的热阻较大而使试样的熔融温度和熔融热焓偏低, 试样的不规则形状也会影响熔融温度和熔融热焓. 所以一般地建议减小试样的颗粒度, 增大试样与坩埚底部的接触面积. 由于一般药物或药物中间体的试样颗粒度很小, 试样均匀性也好, 所以试样用量的多少就成了一个非常关键的影响因素. 它会直接影响试样内温度梯度. 对于药物的熔化这一吸热反应, 太多的试样用量将使温度偏离线性温度变化, 即记录的温度总是大于实际温度, 试样的熔点向高温方向偏移. 另外会使试样内部传热慢、温度梯度大, 导致峰形扩大, 分辨率下降. 相反, 试样量少, 得到的峰尖锐, 分辨率也好.

(2 在实际中, 升温速率的影响是很复杂的, 它对温度的控制在很大程度上与试样种类和转变的类型密切相关. 从热平衡和过热现象两方面进行解释, 可以认为: 药物的熔化过程是固-液相变, 在低升温速率下, 加热炉和试样接近热平衡状态, 在高升温速率下却相反; 高升温速率会导致试样内部温度分布不均匀; 在高升温速率下试样会发生过热现象; 高升温速率会直接影响炉壁与试样、外层试样与内层试样间的传热性质和导致温度梯度增大;

体系不能及时响应,因而不能准确记录温变的过程.

(3 对于用同一种惰性气氛,其流量的大小对试样质量变化的影响比较大,而熔化过程是固-液的相变,则影响较小.而与升温速率的影响相比,则前者要小很多.

(4 在 DSC 定量测定中,最主要的热力学参数是热焓.一般认为升温速率对热焓值没有影响.但在实际中却并不都是这样.有报道,用不同升温速率 1 °C/min、5 °C/min、20 °C/min,测定萘唑啉的硝酸盐的固-液相变时的热焓值,分别为 89.8 J/g、95.7 J/g、99.9 J/g,热焓值是随着升温速率的提高而呈现增大的趋势.又如在测定 NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> 从室温到它的熔点之间的四个相转变时,发现随着升温速率的提高其各相变热焓值也增大,并且这种增大的趋势从 10 °C/min 升温速率以后更大.本实验数据的结果也同样显示,随着升温速率的提高,卡马西平试样的熔融热焓值也随之增大.表 3 中所示升温速率对热焓值影响是最大的,其极差为 2.361,并且随着升温速率的提高而增大,特别是 5 °C/min、10 °C/min、20 °C/min 增大趋势非常明显,20 °C/min 与 40 °C/min 差异就不大了.所以升温速率不易过大.

(5 综合上述分析,确定的最佳实验参数为:试样用量 5 mg,升温速率 10 °C/min,气氛流速 50 mL/min.当然,也可以把试样用量定在 10 mg 以下,相应升温速率定在 10 °C/min 以下,即对于相变不明显的试样,以增加试样量,降低升温速率,来提高 DSC 测定的灵敏度和增强分辨率,但分析周期则较长.

(6 用上述最佳实验参数进行实验测定,其稳

定性指标如表 4 所列.

表 4 实验的稳定性指标

最大统计量	熔点 $T_{msd}/^{\circ}\text{C}$	反应温区 $\Delta T/^{\circ}\text{C}$
平均值	188.801	8.300
标准差	1.271	1.652

DSC 参数:Temperature Precision  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ , Calorimetric Precision Better than  $\pm 0.1\%$ .

由此可见,实验的重显性好,其标准差最大为 1.271 °C.

(7 虽然在此我们只列出了卡马西平熔点 DSC 测定的正交设计和分析,但对于其它药物的熔点测定的实验条件的确定具有很大的借鉴作用,这在进行其它药物熔点的实际测试工作中也得到了证实.

3 结论

综上所述,采用 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>4</sub> 的 DSC 实验搭配,即试样用量 5 mg、升温速率 10 °C/min、气氛流速 50 mL/min 对药物的熔点进行测定是最优的选择.

[参考文献]

[1] 刘晓晴,张罗红,李波. 热分析技术在药物分析中的应用进展[R]. 上海: 药物分析杂志编辑部,2003. 1-3.  
[2] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京: 化学工业出版社,2000. 127-128.  
[3] Wesley Wm Wendlandt. Thermal Analysis[M]. Third Edition. New York: Wiley, 1986.  
[4] 李余增. 热分析[M]. 北京: 清华大学出版社,1987. 78-80.  
[5] 北京大学数学力学系数学专业概率统计组. 正交设计[M]. 北京: 人民教育出版社,1976. 11-20.  
[6] Breuer K H, Langfelderova H. Thermochemica Acta[M]. New York: Elsevier Science, 1982. 57,317-329.

Studies on the Effect of DSC Parameters on Melting Point of Medication

WANG Fang

(Test Center of Physical and Chemical Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China

**Abstract:** Based on the orthogonal design, a number of experiments have been systematically performed to study the effect of different heating rates, sample weights, atmosphere gas flow rates on the melting point of medication, with the best parameter of DSC experiment and the analysis of DSC stability discussed.

**Key words:** DSC, melting point, orthogonal design, Carbamazepine

[责任编辑: 严海琳]