

使用 HyperDSC 确认多晶纯度

简介

许多材料都具有复杂的分子结构，因此能以多种结晶形式存在，这种现象称为多形性现象。不同晶型可具有不同特性，对于制药业的应用来说，所生产出用作药物成分的材料能够达到晶型纯净且稳定，这将是至关重要的。使用差示扫描量热仪 (DSC)，可根据其溶解图谱和不同的熔点确定上述材料的结晶形式。

示例 (图 1) 显示出一种晶型已熔化，然后重结晶为另一种晶型，而后者随后在更高的温度下熔化。

这是多形性现象的典型谱图。但是，从酰胺咪嗪 (carbamazepine) 的缓慢扫描中不可能得知在开始时是否存在单一纯净晶型。我们能够看出，样品正在进行重结晶，但我们仍然不知道所有较高温度下熔化的晶型是否都是从此重结晶过程中形成，因而无法确定初始样品中是否存在高熔点杂质。通过快速扫描，HyperDSC® 为避免此类重结晶过程创造了条件，使我们能够按来样测量样品，从而确定多晶纯度。

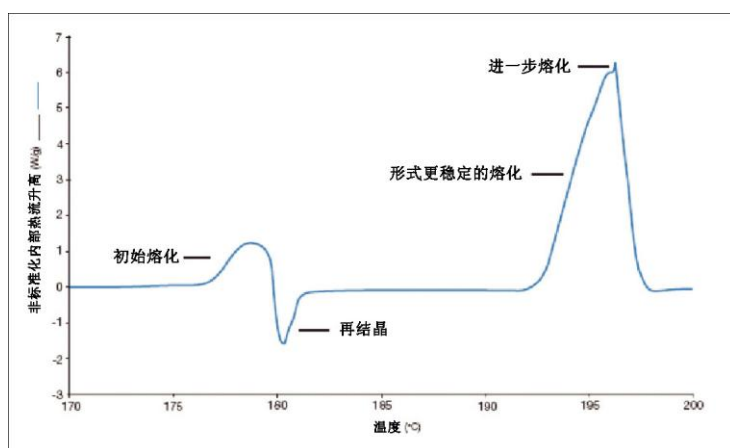


图 1. 使用差示扫描量热仪以 10 °C/分钟的缓慢速率开始对酰胺咪嗪晶型 III (carbamazepine Form III) 进行扫描所观测到的典型多晶行为。样品在大约 175 °C 处熔化，然后迅速重结晶，生成另一种晶型，这种晶型更加稳定，于大约 193 °C 处熔化。

HyperDSC

HyperDSC 是一项可用在在以 300 到 750 °C/分钟的速率扫描时进行有效差示扫描量热仪测量的技术。双炉差示扫描量热仪（例如 PerkinElmer® DSC 8500）性能独特，允许一次进行高扫描速率测量和快速测量，并可对样品中出现的热流提供有效测量。 此项技术的两个主要优势为：

- 可在不改变样品的情况下分析样品
- 显著提高灵敏度

如果多次测量的灵敏度显著提高^{1,2}，并在所显示的痕量样品中得到证明（图 2-4），则在不改变酰胺咪嗪的情况下对其进行分析这一能力将为测量提供最大可能。 要找到能够避免发生重结晶，并使我们可以测定最初存在的晶型的数量的足够快的速率，需要以渐增的扫描速率对酰胺咪嗪样品进行加热。

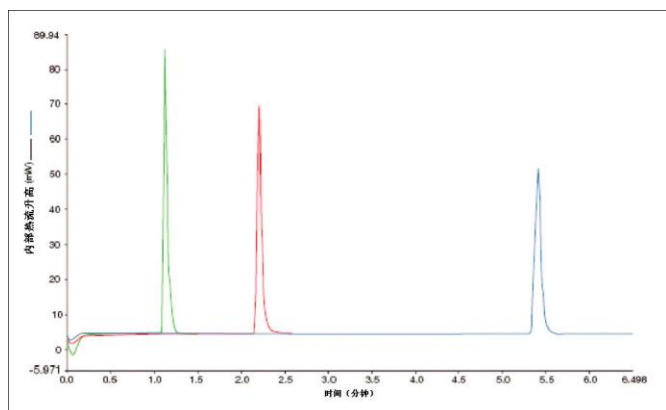


图 2. 为什么提高了灵敏度？ 分别以 100、50 和 20 °C/分钟速率扫描钢之后，钢的谱图显示在以时间为横轴的谱图上。速率越快，热流产生的峰越高，从而导致灵敏度越高。

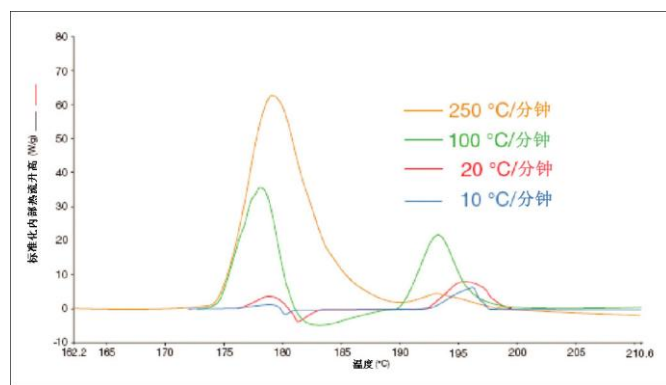


图 3. 以高达 250 °C/分钟的速率加热酰胺咪嗪晶型 III。在较高温度下熔化的那一部分晶型已减少，但没有消失。

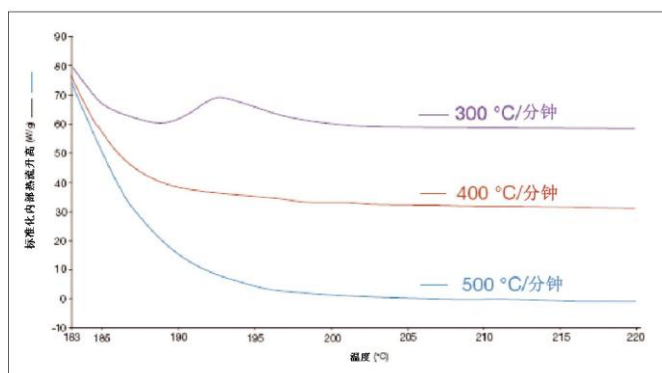


图 4. 酰胺咪嗪晶型 III。处于非常高的加热速率下的主要熔化峰热谱图的后部显示出，在 500 °C/分钟的速率下，此处已没有较高温度熔化的晶型。

结果

从图 3 与图 4 中的实验数据可以看出，即使是在 250 和 300 °C/分钟的速率下，仍有少量较高温度熔化的晶型。 即便是在 400 °C/分钟的速率下，仍可看到痕量较高温度熔化的晶型，只有在 500 °C/分钟的速率下才能观察到单一纯净的熔化物。 此数据显示随着扫描速率的增加，酰胺咪嗪样品重结晶的情况逐渐减少，并随着这种情况的继续，重结晶过程只产生痕量较高温度熔化的晶型。 只有在 500 °C/分钟的速率时，才彻底阻止了重结晶的发生并观测到一种纯净的熔化物。 若证明仍然存在较高温度熔化的晶型，则表明从一开始在样品中就存在污染物。 若在 500 °C/分钟的速率下较高温度熔化的晶型完全消失，则表示酰胺咪嗪晶型 III 样品本身只具有一种多晶型。 在本研究中，将氦气作为吹扫气体与高性能的 DSC 8000 配合使用，形成了在高扫描速率下对不同结晶形态的熔化图谱更加明确的定义。

结论

不同材料将显示出不同的动力学特征，但本文所提出的原理则表示，通过使用非常高的扫描速率进行测量，可在样品还未来得及发生变化时测量出样品的真实特性。在这种情况下，可使用以缓慢扫描速率不可能实现的方法，来确定出制药材料的多晶纯度。

参考文献

1. Paul Gabbott, Paul Clarke, Tim Mann, Paul Royall, Sukhraj Shergill. *A High Sensitivity, High Speed DSC Technique: Measurement of Amorphous Lactose*. American Laboratory August 2003。
2. Pijpers TFJ, Mathot VBE, Goderis B, et al. *High-Speed calorimetry for the study of kinetics of (re) vitrification, crystallization and melting of macro-molecules*. *Macromolecules* 2002; 35:3601-13。

PerkinElmer, Inc.

地址：上海张江高科园区李冰路67弄4号

邮编：201203

电话：(021) 3876 9510

传真：(021) 387 91316

www.perkinelmer.com.cn



要获取全球办事处的完整列表，请访问 www.perkinelmer.com.cn/ContactUs

©2009 PerkinElmer, Inc. 保留所有权利。PerkinElmer徽标和外观设计是PerkinElmer, Inc.的注册商标。HyperDSC 和PerkinElmer, Inc.是珀金埃尔默有限公司及其子公司在美国或其它国家和地区的注册商标。文中提及的其它非PerkinElmer, Inc.及其子公司所有的其它商标均为其各自所有者的财产。PerkinElmer保留随时更改此文档的权利，恕不另行通知。对于编辑、图片或排版错误概不承担任何责任。