

作者

Frederick J. Warren
Rosa Pandolfo
Gary P. Martin
Paul G. Royall
King's College
London, U.K.

Kevin P. Menard
Robert Packer
PerkinElmer, Inc.
Shelton, CT USA

微观网状结构试样夹 在研究非晶型和结晶型 乳糖粉末动态力学 性能中的应用

简介

乳糖是制备药片和体内吸收产品的一种非常重要的药物赋形剂。在加工过程中很容易形成非晶结构，当其与试样混合后非晶材料的准确表征较为困难。由于动态热机械分析（DMA）对玻璃化转变具有高灵敏性，配合使用网状结构试样夹的热机械分析仪能够准确测定乳糖中极少量的非晶成份(Royall 2005, Mahlin 2009)。这种试样夹可以使人们更加便利地分析乳糖粉末，因此是测定结晶型和非晶型乳糖混合物的有力工具。

DMA的工作原理是测量样品在交变振荡力作用下所产生的形变。由此，我们能够确定材料的刚度，并且计算出材料的模量和 $\tan \delta$ 值。模量是衡量材料特性的重要参数。在DMA实验中，当给材料施加一个振荡应力时，材料就会发生形变，即应变。我们可以测得材料的形变大小，并且把施加的应力与发生应变的比值定义为模量。当材料发生一种转变，比如熔融或重结晶时，材料的刚度就会有一个显著变化，我们可以观察到材料的模量值会发生一个阶跃式的变化。如果模量阶跃上升说明材料变得较硬（重结晶），如果模量阶跃下降说明硬度降低（熔化），因此DMA是一种研究材料在加热过程中微观结构变化的得力工具。粘弹性材料的模量可以分离为两部分，一部分是储存模量，另一部分是损耗模量。损耗模量和储存模量的比值可以用来描述材料的阻尼特性，用 $\tan \delta$ 表示。因为物质在玻璃化转变时会吸收能量（损耗模量加大），所以如果我们用 $\tan \delta$ 值对温度作图就会看到一个玻璃化转变峰。

用这种技术来分析乳糖的热机械特性会遇到一个问题，那就是非晶形态和结晶形态的乳糖都会含有水份。当加热时，可能会导致复杂的热变化，特别是在DMA研究中变化会更复杂。当结晶形态的乳糖一水合物被加热时，会释放出水，这可能会影响其作为温度函数的动态机械特性的变化。因为非晶形态的乳糖的无序结构会使其更易吸水。由于水的增塑作用，会影响无定形乳糖的动态热机械性能，特别是会看到试样产生多个玻璃化转变。对半晶形乳糖玻璃化转变的DSC分析表明脱水发生在非晶形态乳糖玻璃化转变之前(Saunders 2004)。之前的DMA试样夹实验(Royall 2005)表明了脱水反应发生在玻璃化转变之前，因此在相应的试样模量变化曲线中会出现一个明显的脱水峰。然而，当用实心结构的试样夹进行DMA实验时，由于不锈钢片的实心结构阻隔了水分的挥发过程因此导致样品脱水不完全，采集得到的数据不准确。本文研究了一种微观网状结构的Dutch Twilled不锈钢试样夹的使用，它可作为实心试样夹的替代品(Warren 2012)。Dutch Twilled不锈钢试样夹带有微米尺度的小孔结构，该结构可以作为试样中的水份的扩散通道，有效避免了测试误差。我们使用Perkin Elmer公司产的DMA 8000型仪器分析结晶形态和非晶形态的乳糖，分别用Dutch Twilled不锈钢试样夹和实心试样夹进行装样分析，并对得到的数据作了详细的比较。

实验部分

结晶形 α -乳糖一水合物由Sigma-Aldrich® (Batch no.056K0718)公司提供。非晶形态乳糖制备过程如下：首先使用超纯水(HPLC gradient级 Fisher 科技有限公司，莱斯特)配制10%（质量分数）的乳糖水溶液。然后使用191Büchi微型喷雾干燥器(Büchi Laboratories, Technik AG, Switzerland)将上述溶液进行喷雾干燥处理，最终得到完全非晶形态的乳糖粉末(Hogan and Buckton 2000)。

所有的DMA实验都是在Perkin Elmer公司产的DMA 8000上进行的。实心不锈钢试样夹是由Perkin Elmer公司生产的(Seer Green, U.K., Part No. N5330323)。Dutch Twilled不锈钢试样夹是由G. Bopp 有限公司生产的(MM10344 wire cloth)。Dutch Twilled不锈钢试样夹是用荷兰斜纹网布按照实心试样夹的尺寸参数加工制得的。

两种类型试样夹的实验条件相同。先在试样夹的中线划刻度，然后对折，成角约60°（图1）。准确称取约50mg的乳糖装入试样夹中。将试样夹对半折叠，卷曲闭合形成一个约0.5mm宽的夹层，再称重，然后固定住放入DMA上。采用单悬臂弯曲模式对试样夹负载，试样夹的一端由固定的支撑点夹持，另一端由驱动轴夹持。所有的夹具都用扭矩扳手拧紧至5N。这就意味着，试样夹的一端保持固定，而另一端由驱动轴产生振荡位移。这就导致了试样夹在振荡时会产生形变，在平面内、外产生弯曲形变，使得试样夹里的乳糖粉末未受到水平剪切力。试样以2°C/min的加热速率从20°C被加热到230°C，控制试样夹而在1,10和30 Hz发生0.05mm的动态位移量。仪器输出的动态力值受到设定的动态位移量控制，在1N到10N之间自动进行调整。由实际测得的动态位移幅度计算输出模量值。

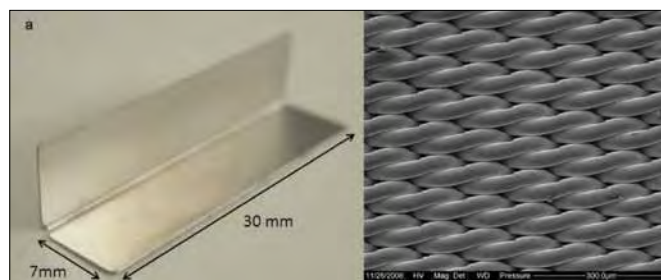


图1.A)实心钢质试样夹，试样准备好后对半折叠。B)网状试样夹的扫描电子镜图像(400倍放大率)显示清晰的网状微孔结构

结果

图2是采用实心不锈钢试样夹对结晶形态和非晶形态的乳糖进行测定所得的曲线数据。结晶形态的乳糖由于失水后，样品结构发生重排显示了一个明显的脱水峰(A)，紧接着，乳糖熔化，其模量产生一个很大的下降(B)。当用实心试样夹测定非晶形态乳糖时，DMA曲线较为复杂。在样品发生重结晶和熔融行为(E)之前，可以观察到两个独立的玻璃化转变信号(C和D)。第一个玻璃化转变信号(C)比第二个信号(D)弱很多。产生双玻璃化转变信号的原因可能为：非晶形态乳糖吸附的水分无法在实心试样夹中得到完全挥发，位于试样暴露边缘部分的水分容易挥发，而位于试样夹中央部分的水分由于受到是试样夹的阻滞作用，仍然会被乳糖保留。

水分对试样夹中部的乳糖起到小分子增塑作用，因此这部分样品的玻璃化转变温度较试样夹边缘干燥的乳糖来的低。于是在测试曲线中便会观察到两个不同的玻璃化转变过程（塑化过程在70-90℃，主转化过程在120-130℃），这也是通过测量样品玻璃化转变信号强弱推导非晶含量的主要误差来源之一。

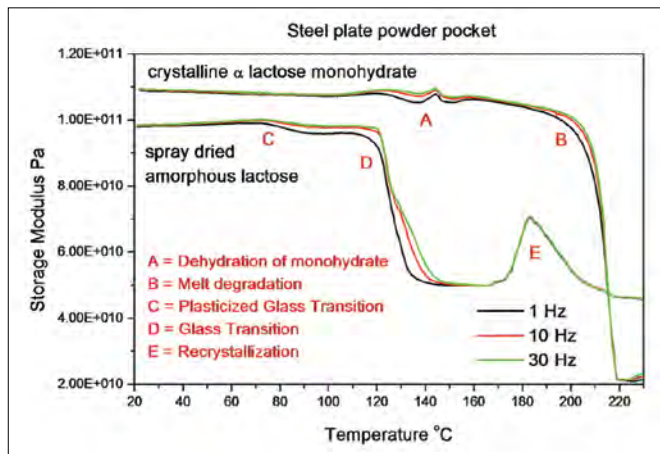


图2.非晶型乳糖和结晶型乳糖一水合物的DMA (采用传统平板式实心粉末试样夹) 测试数据比较

图3是采用Dutch Twilled不锈钢试样夹测得的非晶形态和结晶形态乳糖的数据。Dutch Twilled不锈钢试样夹具有微观小孔结构（平均直径约4微米），这就意味着当试样夹中装有试样时，水汽和其他挥发物能自由进出试样以及试样夹。图3数据显示利用Dutch Twilled不锈钢试样夹采集的模量大小要比图2中采用实心试样夹得到的低一个数量级，这是因为网状结构的试样夹比实心结构的强度低（使用试样夹开展试验时模量值最大的贡献是试样夹本身，而非试样中所装的物质，但各种转变过程均为试样夹中的试样的本体信号）。图3中利用网状试样夹测定结晶形态乳糖与使用实心试样夹测量乳糖最大的区别在于（图2 A）前者得到的数据没有任何脱水峰，这意味着试样夹中的乳糖脱水与乳糖内部的结构变化无关。与使用实心试样夹进行检测相比，用Dutch Twilled不锈钢试样夹测定的结晶形态的乳糖会有一个清晰的熔化过程。

图3中，非晶形态乳糖只有一个玻璃化转变（B），在较低温度区间不存在任何塑化作用产生的玻璃化转变。这就表明使用Dutch Twilled不锈钢试样夹可以保证乳糖在玻璃化转变之前失水完全，得益于Dutch Twilled不锈钢试样夹表面的微孔结构。理论上，如果仅存在单一的玻璃化转变，我们就可以利用DMA灵敏的、准确的测定乳糖中的非晶成份，反之亦然。但需要注意的是，与使用实心不锈钢试样夹相比。需要特别注意的是由于网状试样夹机械强度较低，会导致获得的信噪比较差。

网状试样夹（图3C）和实心不锈钢试样夹（图2E）在夹持无定形乳糖时测定的机械响应对温度图上都有一个明显的重结晶峰（170-190℃）。这是因为试样夹内的乳糖重结晶时其刚度会大大增强。用网状试样夹做实验，试样重结晶峰相对于玻璃化转变信号更加明显，因此网状试样夹中如果有少量的无定形物质，此峰会更加显著。可以显著提高无定形态物质含量测定的灵敏度。

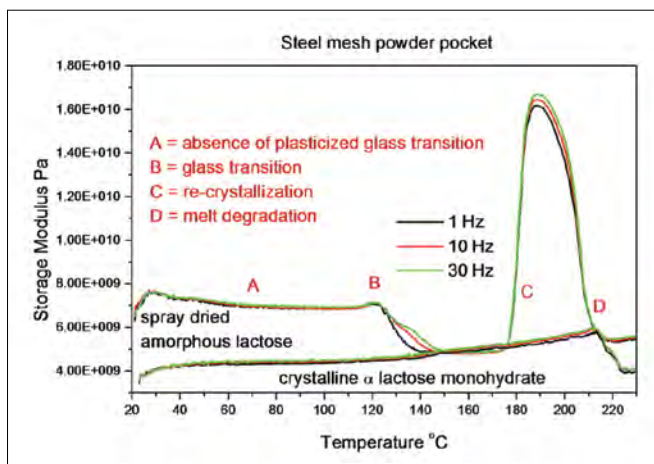


图3. 非晶型乳糖和结晶型乳糖一水合物DMA (采用网状结构粉末试样夹) 测定数据比较

结论

本文比较了采用实心不锈钢制作的试样夹和用Dutch Twilled 不锈钢材质制作的试样夹对乳糖中无定形成份测定的区别。采用实心不锈钢试样夹夹持样品开展实验是利用无定形物质的玻璃化转变信号推导乳糖中无定形含量的一种高灵敏度检测方法。然而, 由于受到实心试样夹的阻滞作用, 少量水分会滞留于乳糖中发生塑化作用, 引入比主转变温度更低的低温玻璃化转变过程, 因此大大降低了上述方法推导无定形含量的灵敏度和准确度。乳糖在玻璃化转变之前会发生脱水过程, 但在实心不锈钢试样夹中乳糖脱水不完全。而Dutch Twilled不锈钢试样夹独特的表面微观结构可以令水分从乳糖中自由挥发, 所以就能观察到单一的玻璃化转变过程。因此与实心不锈钢试样夹相比, 使用Dutch Twilled不锈钢试样夹进行测试可以得到更可靠的结果。

References

1. Royall, P.G., Huang, C.H., Tang, S.W.J., Duncan, J., van de Velde, G., Brown, M.B. (2005) The development of DMA for the detection of amorphous content in pharmaceutical powdered materials. *Int. J. Pharm.* 301: 181-191.
2. Saunders, M., Podlusi, P., Shergill, S., Buckton G., Royall, P.G. (2004) The potential of high speed DSC (Hyper-DSC) for the detection and quantification of small amounts of amorphous content in predominantly crystalline samples. *Int. J. Pharm.* 274: 35-40.
3. Mahlin, D., Wood, J., Hawkins, N., Mahey, J., Royall, P.G. (2009) A novel powder sample holder for the determination of glass transition temperatures by DMA. *Int. J. Pharm.* 371: 120-125.
4. Warren, F.J., Royall, P.G., Butterworth, P.J., Ellis, P.E. (2012) Immersion mode material pocket dynamic mechanical analysis (IMP-DMA): A novel tool to study gelatinisation of purified starches and starch-containing plant materials. *Carb. Polym.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.05.088>.

PerkinElmer, Inc.

珀金埃尔默仪器(上海)有限公司

地址: 上海 张江高科技园区 张衡路1670号

邮编: 201203

电话: 021-60645888

传真: 021-60645999

www.perkinelmer.com.cn



要获取全球办事处的完整列表, 请访问[http:// www.perkinelmer.com.cn/AboutUs/ContactUs/ContactUs](http://www.perkinelmer.com.cn/AboutUs/ContactUs/ContactUs)

版权所有 ©2012, PerkinElmer, Inc. 保留所有权利。PerkinElmer® 是PerkinElmer, Inc. 的注册商标。其它所有商标均为其各自持有者或所有者的财产。