

## ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ



Рис. 1 – Синхронный термический анализатор STA2000 и дифференциальный сканирующий калориметр DSC200

### Материалы и оборудование

Для термогравиметрических измерений мы будем использовать синхронный термический анализатор STA 2000 [6] (температурный диапазон от комн. до +1000 °С), позволяющий одновременно регистрировать и изменение массы (ТГА) и изменение энергии (ДСК) при нагревании.

Для более чувствительного ДСК-анализа, например, для исследования полиморфизма, а также для исследования плавления, мы будем использовать высокочувствительный калориметр DSC 200 [7] (температурный диапазон от -40 до +550 °С).

Мы будем анализировать образцы субстанций, любезно предоставленных нам нашими Заказчиками, а также стандартные образцы чистых веществ, предоставленные калибровочной лабораторией ООО «Шелтек Групп».

Пробы для ТГА-анализа мы будем помещать в корундовые открытые тигли для того, чтобы продукты разложения выделялись из массы образца свободно, для ДСК-анализа мы будем использовать лёгкие и безинерционные алюминиевые тигли.

### Возможности термического анализа для фармацевтических производств

Антон Бахтин, ведущий разработчик, ООО «Шелтек Групп»  
Ярослав Соковилов, специалист по термическому анализу, ООО «Шелтек Групп»

#### Введение

Уже несколько десятилетий термический анализ является неотъемлемой частью процедур контроля качества сырья и готовых изделий во многих отраслях промышленности за исключением фармацевтической отрасли.

В настоящее время ситуация изменилась и методы термического анализа были успешно внедрены в Фармакопеи РФ [1], США [2] и Европы [3]. Рассмотрим более подробно статью ОФС.1.2.1.0027.18 Фармакопеи РФ [1].

В данной статье описаны три важнейших метода термического анализа:

- Термогравиметрия (ТГ или ТГА): метод измерения изменения массы в зависимости от температуры
- Дифференциальная сканирующая калориметрия: метод измерения энергии в зависимости от температуры
- Метод термомикроскопии

Термогравиметрия, согласно [1-3], может применяться для определения содержания влаги методом потери массы при высушивании [4], для анализа сольватов и полиморфизма [5].

Дифференциальная сканирующая калориметрия, согласно [1-3] может использоваться для определения температур фазовых переходов (как правило, температур плавления), для анализа полиморфизма и для определения чистоты субстанции.

В этой статье мы подробно рассмотрим все приведённые выше примеры.

ООО "Шелтек Групп"

Москва, Ленинский проспект, 38А  
+7 (495) 935 8888

<http://scheltec.group>

[info@scheltec.ru](mailto:info@scheltec.ru)

[info@scheltec.group](mailto:info@scheltec.group)

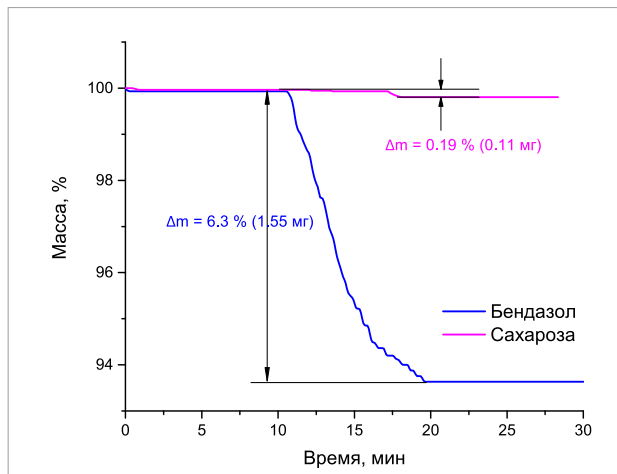


Рис. 2: ТГ-кривые потери массы при высушивании проб бендазола и сахарозы

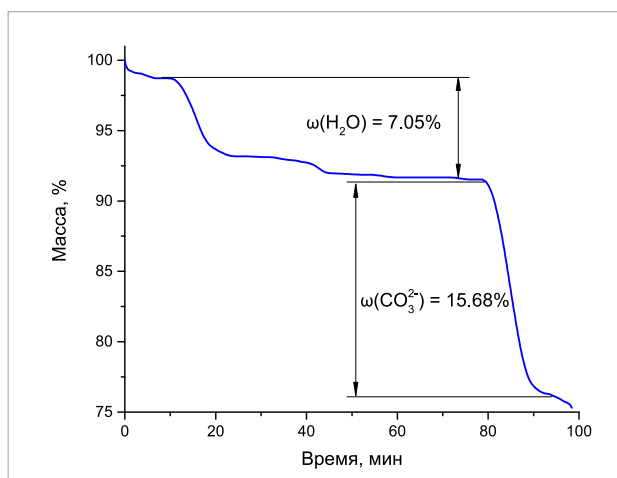


Рис. 3: ТГ-кривые потери массы пробы севеламер карбоната для определения содержания карбонат-ионов

## ПОТЕРЯ МАССЫ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ

Потеря массы при высушивании – это самый надёжный, точный и прямой метод определения содержания влаги в пробах со своими особенностями [8]. Если реализовать этот метод по классической схеме, с использованием регулируемых металлических или керамических нагревателей, то это будет довольно длительное, но самое точное определение. Если же реализовать ускоренный метод с ИК или СВЧ-нагревом, то такой опыт будет быстрее, но возможны проблемы с точностью из-за особенностей теплопереноса.

Синхронный термический анализатор STA 2000 благодаря своим компактным тиглям и продувке инертным газом зоны анализа пробы позволяет значительно сократить время анализа, не потеряв при этом в точности.

Для исследования потери массы при высушивании мы взяли пробы бендазола и сахарозы (масса навесок 24 и 57 мг соответственно), поместили их в корундовые тигли и провели их последовательные ТГ-измерения в атмосфере азота (скорость потока 100 мл/мин). Пробы сначала нагревались до 105°C со скоростью 10°C/мин (именно эта температура является оптимальной согласно [4]), а затем выдерживались при ней до отсутствия изменения массы.

Из Рис. 2 хорошо видно, что прибор одинаково хорошо справляется с образцами с большой и малой влажностью и на анализ одной пробы уходит не более 25-30 минут.

Кроме этого применение ТГА-анализаторов позволяет существенно расширить возможности метода для решения задач определения состава веществ при их термическом разложении.

Известен ряд субстанций, например, севеламер карбоната [9], для которых методом термогравиметрии определяют содержание карбонат-ионов по реакции:



Что особенно интересно, севеламер карбонат, будучи полимером, сорбирует воду, поэтому содержание карбонат ионов в нём могут выражать как напрямую по величине ступеньки на ТГ-кривой, так и с приведением к сухому остатку.

На Рис. 3 представлены результаты ТГА-исследования пробы севеламера карбоната массой 20.7 мг на синхронном термическом анализаторе STA2000 в режиме ТГА.

Проба нагревалась до 85°C со скоростью 10°C/мин и выдерживалась в течение 60 минут для полного удаления сорбированной воды, а затем проба нагревалась до 300°C для удаления карбонат-ионов.

## СОЛЬВАТЫ, КРИСТАЛЛОГИДРАТЫ И ПСЕВДОПОЛИМОРФИЗМ

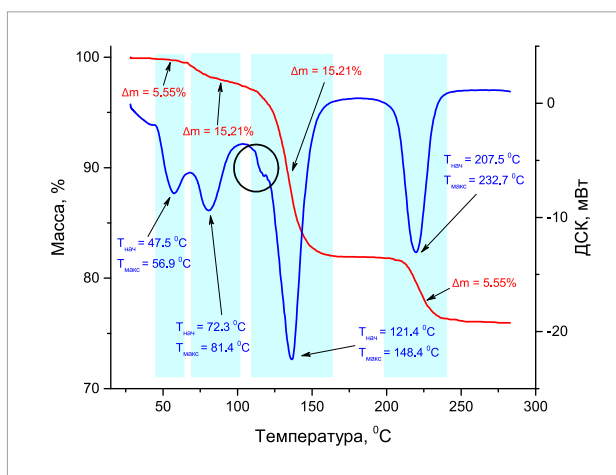


Рис. 4: ТГ и ДСК кривые нагревания пробы дигидрата дигидрофосфата натрия

Сольваты – это продукты присоединения растворителя к растворенному веществу. Частный случай сольватов – это кристаллогидраты [10] – кристаллы, содержащие молекулы связанной воды. Сейчас мы рассмотрим пример одновременного термического анализа двухводного дигидрофосфата натрия ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) двумя методами – термогравиметрией (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) с помощью синхронного термического анализатора STA 2000.

Для исследования мы взяли пробу дигидрофосфата натрия (масса навески 90 мг), измерения выполнили в атмосфере азота (скорость потока 100 мл/мин). Проба нагревалась до 290 °C со скоростью 5 °C/мин.

Как видно из Рис. 4, анализатор STA2000 позволяет зарегистрировать все возможные термические превращения кристаллогидратов, описанные в [11]:

- Растворение соли в первой и второй гидратной оболочке (температуры начала эффектов 47.5 и 72.3°C соответственно), протекающее с довольно небольшим выделением воды.
- Дегидратация с потерей обеих молекул воды при температуре от 120 до 150 °C согласно реакции:  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \uparrow$
- Поликонденсация с образованием полифосфатов при 200 – 240 °C согласно реакции:  $n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \rightarrow (\text{NaPO}_3)_n + n\text{H}_2\text{O} \uparrow$

Также следует обратить внимание на область, отмеченную круглым чёрным маркером. Небольшой пик на ДСК-привой, а также изменение наклона на ТГ-кривой говорят о том, что часть пробы теряет воду немного заранее. В данном случае такое поведение пробы обусловлено псевдополиморфизмом, то есть явлением, при котором одно и то же вещество образует кристаллические структуры с разным составом молекул растворителя (в данном случае, наиболее вероятная псевдополиморфная форма – это  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

Рассмотрим ещё один пример псевдополиморфизма, на этот раз в пробе L-фенилаланина. В статье [12] показано, что наличие псевдополиморфных форм в нём зависит от условий кристаллизации этой субстанции, поэтому при её входном контроле определение таких форм крайне важно. Для того, чтобы гарантированно их обнаружить, мы воспользуемся всеми преимуществами высокочувствительного дифференциального сканирующего калориметра DSC 200.

Для исследования мы взяли пробу L-фенилаланина (масса навески 8 мг), измерения выполнили в атмосфере азота (скорость потока 80 мл/мин). Проба нагревалась до 330 °С со скоростью 10 °С/мин. Полученная DSC-кривая нагрева и плавления пробы L-фенилаланина представлена на Рис. 5, где псевдополиморфные формы L-фенилаланина хорошо локализованы в виде перегибов и пиков слабой интенсивности ( $T_{пл1}$  и  $T_{пл4}$ ).

При разработке твёрдых лекарственных форм необходимо учитывать образование сольватов и гидратов, поскольку их наличие влияет на свойства субстанции и препаратов, в частности на результаты тестов растворения, стабильности и истирания.

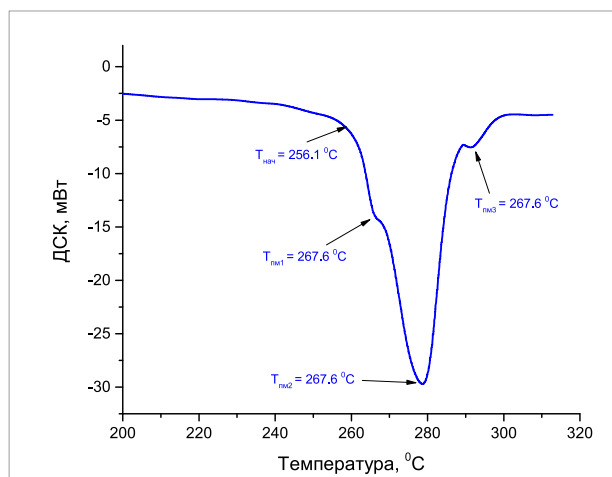


Рис. 5: DSC-кривая нагрева и плавления пробы L-фенилаланина

## ПОЛИМОРФИЗМ

В отличие от псевдополиморфизма, обусловленного наличием различных сольватных форм одной и той же субстанции, полиморфизм – это способность веществ существовать в различных кристаллических формах при одном и том же составе [5]. Оценка полиморфизма фармацевтической субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата.

В рамках нашей статьи мы продемонстрируем возможности дифференциального сканирующего калориметра DSC200 для выявления не только полиморфных форм субстанций, но и их термической истории, т.е. «памяти» всех тепловых воздействий, происходивших с веществом.

Наиболее яркий пример одновременного проявления полиморфизма и термической истории – это парацетамол (ацетаминофен) [14].

Пробу порошка парацетамола из таблетки массой 10.6 мг мы поместили в алюминиевый открытый тигель трубчатого типа и проанализировали на калориметре DSC 200 по следующей схеме (См. Таблицу 1) в потоке азота (60 мл/мин). Соответствующие DSC-кривые представлены на Рис. 6

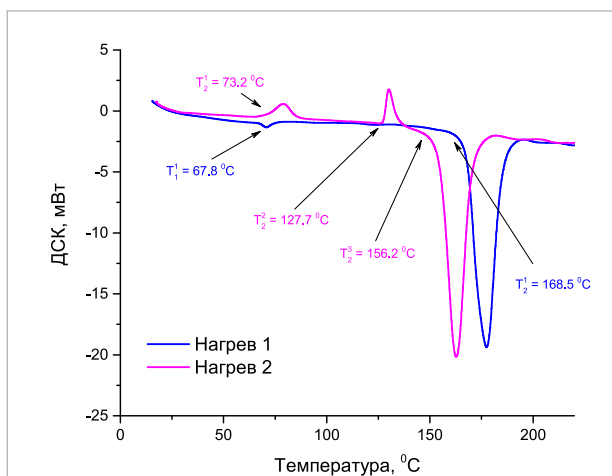


Рис. 6: DSC-кривые двух последовательных нагреваний пробы парацетамола

Таблица 1: Температурно-временная программа DSC-анализа пробы парацетамола

Стадия	Тип	Скорость, °С/мин (либо время выдержки, мин)	Температура	
			НАЧАЛЬНАЯ	КОНЕЧНАЯ
1	Нагрев	10	25	225
2	Выдержка	5	225	
3	Охлаждение	10	225	25
4	Выдержка	15	25	
5	Нагрев	10	25	225

Как можно видеть по кривой первого нагрева, хорошо видна как основная модификация парацетамола, характеризующаяся пиком плавления  $T_2^1$  при 168.5 °С, так и полиморфная модификация, описанная, например, в [14], с температурой плавления  $T_1^1$  при 67.8°С. Далее, если пробу охладить и нагреть заново, то можно наблюдать, что свойства пробы значительно изменились – при охлаждении расплава образовалось некоторое количество аморфной формы, которая кристаллизуется при 73.2 °С ( $T_2^2$ ) с высвобождением энергии, а также переход Формы II в более стабильную Форму I при 127.7 °С ( $T_2^2$ ). И, наконец, при повторном нагреве можно видеть сдвиг пика плавления основной формы парацетамола при 156.2 °С ( $T_3^2$ ), обусловленный термической историей материала.

Поскольку, основная форма парацетамола обладает значительно большей стабильностью, нежели его полиморфные модификации, их наличие не вызывало серьезных проблем на рынке фармацевтического производства, хотя стоит упомянуть проблемы с созданием быстрорастворимых форм парацетамола в 1970х из-за полиморфизма [14]. Однако, случай с препаратом «Ретонови́р», в котором полиморфная модификация действующего вещества оказалась в 5 раз стабильнее основной [15], привёл к отзыву всей партии произведенного препарата и многомиллионным убыткам компании-производителя.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАВЛЕНИЯ

Температура плавления - переход вещества из твёрдого состояния в жидкое [16] - это один из индикаторов чистоты субстанций. Чистое вещество имеет довольно узкий и чёткий интервал плавления, в то время, как наличие примесей значительно расширяют этот интервал согласно правилу Рауля [17].

Плавление субстанций, являющееся по физическому смыслу, фазовым переходом, согласно статьям ОФС Фармакопеи РФ может изучаться как универсальными термическими анализаторами, например, дифференциальными сканирующими калориметрами [1], так и специализированными узконаправленными приборами [16].

Главное преимущество ДСК и ТГ/ДТА анализаторов в данном случае состоит в том, что это прямой метод, наглядно показывающий поглощение энергии веществом при плавлении для осуществления фазового перехода, соответственно, мы можем определить точно определять температуры:

- Начала плавления
- Максимум плавления (когда выделяется максимальное количество энергии)
- Конца плавления

При этом следует отметить, что форма пиков на кривых ДСК хорошо показывает наличие примесей или псевдополиморфных форм (см. Рис. 5). Также, если вещество при нагревании начинает темнеть, либо бурно разлагаться, метод ДСК также позволяет детально описать и такие процессы благодаря прямой зависимости однозначно интерпретируемого аналитического сигнала от температуры.

Для демонстрации возможностей определения температур плавления различных субстанций мы использовали дифференциальный сканирующий калориметр DSC200. Чтобы показать различное поведение субстанций при плавлении, мы исследовали три пробы: ацетилсалициловой кислоты (Рис. 7), сахарозы (Рис. 8) и метамизол натрия (Рис. 9). Исследования выполняли в трубчатых тиглях, печное пространство калориметра обдувалось сухим азотом (80 мл/мин).

### АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Ацетилсалициловая кислота - это яркий пример типичного плавления чистой фарм-субстанции: пик плавления хорошо локализован, наличия каких-либо полиморфных и псевдополиморфных модификаций, а также примесей не наблюдается.

### САХАРОЗА

При нагревании образца сахарозы на ДСК-кривой (Рис. 8) хорошо видны оба пика, описанных в литературе [18]. Первый пик (начало при 201.1 °C) обусловлен плавлением сахарозы, но в отличие от чистых веществ, это не просто плавление, а плавление с разложением. В результате сахароза превращается в глюкозу и фруктозу. Второй пик (начало при 227.1 °C) обусловлен глубоким разложением моносахаридов.

### МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ

Ещё один интересный случай, демонстрирующий преимущества ДСК-анализа процесса плавления - это исследование метамизол натрия (анальгина). Эта субстанция образует кристаллогидраты и плавится одновременно с разложением, причём реакция протекает очень бурно [19].

На Рис. 9 виден и хорошо локализован процесс удаления кристаллогидратной воды (начало при 90.5 °C), а также само плавление (начало при 234 °C), перетекающее в разложение (начало при 241 °C). Несмотря на бурную и крайне быструю реакцию с выделением большого количества энергии, калориметр DSC200 позволяет зарегистрировать начало именно плавления, как фазового перехода, что довольно проблематично реализовать в специализированных приборах с оптическим детектированием.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Многочисленные приведенные примеры показывают, что термические анализаторы **XiangYI STA2000** и **XiangYI DSC200** - это универсальные, надёжные высокоточные приборы, в полной мере удовлетворяющие требованиям Фармакопеи РФ и способные решить любую задачу в рамках ОФС.1.2.1.0027.18.

Приборы комплектуются простым и понятным программным обеспечением ThermalAnalysis на русском языке, позволяющим выполнять всю необходимую обработку полученных данных. Для оборудования разработана квалификационная документация IQOQ в соответствии с Фармакопеей РФ.

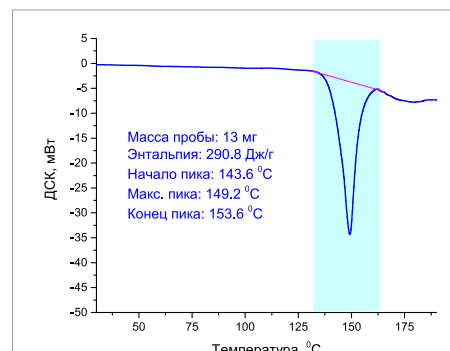


Рис. 7: ДСК-кривая плавления пробы ацетилсалициловой кислоты

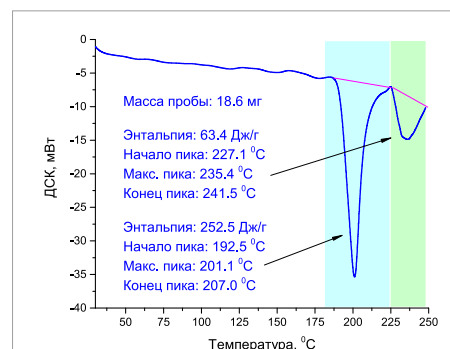


Рис. 8: ДСК-кривая плавления пробы сахарозы

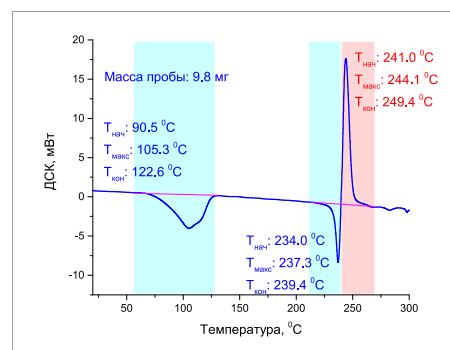


Рис. 9: ДСК-кривая плавления и разложения пробы метамизол натрия

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] ОФС.1.2.1.0027.18. Термический анализ. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая фармакопейная статья.
- [2] United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF), 43rd ed.: [Article 891] / United States Pharmacopeial Convention. — Rockville, MD, 2023
- [3] European Pharmacopoeia. 11th Edition. — Strasbourg: EDQM, 2023. — Vol. 1. — P. 66–68 (Monograph 2.2.25 "Dissolution test for solid dosage forms").
- [4] ОФС.1.2.1.0010. Потеря в массе при высушивании. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая фармакопейная статья.
- [5] ОФС.1.1.0017.15. Полиморфизм. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая фармакопейная статья.
- [6] Синхронный термический анализатор STA 2000, URL: <https://scheltec.group/синхронные-термические-анализаторы/>
- [7] Дифференциальный сканирующий калориметр DSC 200, URL: <https://scheltec.group/dsc-200-кнр/>
- [8] Liji Thomas. Loss-on-Drying Method (LOD) // News-Medical.Net. URL: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Loss-on-Drying-Method-\(LOD\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Loss-on-Drying-Method-(LOD).aspx) (дата обращения 26.03.2025)
- [9] Mahendran K. et al. An investigation on thermal behaviour of Sevelamer Carbonate and non isothermal decarboxylation kinetics using TGA to obtain activation energy and pre-exponential factor // Journal of Physics: Conference Series, 1706 (2020) 012037.

[10] Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия. Учеб. для вузов. - 4-е изд., испр. - М.: Высшая школа, 2001. - 743 с

[11] Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Химические свойства неорганических веществ. М.: Химия, 2000. 480 с.

[12] Jie Lu et al. Characterization and pseudopolymorphism of L-phenylalanine anhydrous and monohydrate forms // Afr. J. Pharm. Pharmacol., Volume 6, Issue 4, 2012, Pages 269-277

[13] Sheng Qi et al. An investigation into the effects of thermal history on the crystallisation behaviour of amorphous paracetamol. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 69, Issue 1, 2008, Pages 364-371.

[14] Payghan S.A, et al. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations // Journal of Global Pharma Technology. Volume 2, Issue 1, 2010, Pages 8-16.

[15] John Bauer et al. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism // Pharmaceutical Research, Volume 18, 2001, Pages 859-866.

[16] ОФС.1.2.1.0011.15 Температура плавления. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая фармакопейная статья.

[17] П. Эткинс. Физическая химия. Том 1. М.: Мир, 1980, 580 с.

[18] S. T. Beckett et al. DSC study of sucrose melting // Carbohydrate Research, 341, 2006, pages 2591-2599.

[19] A Jasienska et al. Pharmacological characteristics of metamizole // Polish Journal of Veterinary Sciences, Volume 17, Issue 1, 2014, pages 207-214.