

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«Метод диференціально скануючої калориметрії, як оцінка
ступеня чистоти лікарських речовин»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу
групи 98Ф2А
напряму підготовки 22 Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація»
Освітньої програми «Фармація»
Герасим'юк Віталіна Миколаївна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка
Привалко Е.Г.

Рецензент: доктор фармацевтичних наук
професор, Вельчинська О.В.

КИЇВ-2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	3
ВСТУП.....	4
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1. Оцінка ступеня чистоти лікарських речовин на різних стадіях виробництва	6
1.2. Метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК)	9
1.2.1. Доцільність і ефективність ДСК для оцінки ступеня чистоти лікарських засобів.....	11
1.2.2. Швидка сканувальна калориметрія.....	Error! Bookmark not defined.
<i>Висновки до розділу 1</i>	13
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	144
2.1. Виявлення теплових переходів (температура плавлення, температура кристалізації).....	15
2.2. Розрахунок ентальпії плавлення	15
2.3. Метод отримання фенацетину.....	17
<i>Висновки до розділу 2</i>	19
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	20
3.1. Перекристалізація фенацетину з розчинників.....	20
3.2. Плавлення фенацетину залежно від ступеня чистоти.....	23
3.3. Вплив домішок на плавлення фенацетину	28
3.4. Дослідження фенацетину методом швидкої скануючої калориметрії	2929
<i>Висновки до розділу 3</i>	2935
ВИСНОВКИ	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	3938
ДОДАТОК	Error! Bookmark not defined. 40

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ДСК	диференціально скануюча калориметрія
ДФУ	Державна Фармакопея України
ШСК	швидка скануюча калориметрія на чіпі

ВСТУП

Актуальність теми. Невід'ємною частиною фармацевтичної галузі є пошук способів визначення чистоти лікарських речовин. Один із сучасних та важливих методів — диференціально скануюча калориметрія (ДСК), яка дозволяє кількісно оцінювати фізичні характеристики речовини, зокрема, її точку плавлення та ентальпію плавлення. Актуальність цього підходу полягає в його здатності надавати відомості про якість та чистоту речовин, зокрема, таких як фенацетин, що є важливим у фармацевтичній індустрії.

Метод ДСК має кілька важливих переваг, зокрема чутливість до навіть мінімальних домішок у фармацевтичних речовинах, що може вплинути на їх якість та ефективність. Крім того, цей метод не лише виявляє наявність забруднень, але й дозволяє кількісно їх оцінювати, що є критично важливим у фармацевтичній галузі.

Додатково, включення методу ДСК до стандартів якості у фармацевтичній промисловості допомагає забезпечити відповідність продукції вимогам стандартів та забезпечує безпеку та ефективність лікарських засобів. Такий підхід є важливим для гарантування стабільності та ефективності фармацевтичних продуктів, зокрема фенацетину. Враховуючи це, використання методу ДСК для визначення чистоти фармацевтичних речовин є надзвичайно важливим у фармацевтичній галузі.

Мета дослідження: дослідити можливість застосування методу диференційної сканувальної калориметрії для визначення ступеня чистоти фенацетину.

Методи дослідження: диференційно сканувальна калориметрія для встановлення найбільш швидкого та точного визначення ступеня чистоти лікарських засобів.

Практичне значення отриманих результатів. Зважаючи на важливість забезпечення якості та безпеки лікарських засобів, визначення чистоти фармацевтичних речовин методом ДСК виявляє практичне застосування. Цей метод надає об'єктивну оцінку фізичних властивостей речовини, таких як точка плавлення та ентальпія плавлення, та забезпечує важливі дані про якість продукту. Важливість використання ДСК для оцінки чистоти фенацетину у фармацевтичній галузі полягає в гарантії високої якості та чистоти лікарських речовин.

Цей метод показує чутливість до навіть мінімальних домішок, що може вплинути на якість та ефективність лікарських засобів. Визначення чистоти фармацевтичних речовин дозволяє якісно оцінювати їх кількісні характеристики, важливі для стандартизації та контролю якості виробництва. Чистота речовини прямо впливає на безпеку та ефективність лікарських засобів. Отже, використання ДСК для визначення чистоти речовин вирішує важливі завдання забезпечення стабільності та ефективності лікарських продуктів.

Наукова новизна. Новизна такої роботи полягає в аналізі проведених робіт щодо використання методу диференціально скануючої калориметрії (ДСК) для визначення чистоти фенацетину та в подальшому для детального аналізу отриманих даних. Цей метод дозволяє не лише оцінювати чистоту речовини, а й кількісно оцінювати вміст домішок, що є ключовим для фармацевтичної промисловості. Аналіз отриманих даних з ДСК надає значний обсяг інформації щодо точки плавлення, ентальпії плавлення та інших фізичних властивостей речовини, що важливо для оцінки її якості та стабільності.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Фармацевтична галузь, крім свого статусу індикатора розвитку країни, є важливою складовою сучасної економіки, оскільки не лише відображає рівень науково-технічного прогресу, але й безпосередньо впливає на загальний стан здоров'я суспільства. Процес розробки нових медикаментів вимагає значних витрат часу та коштів. Важливою частиною цього процесу є серія наукових досліджень, що мають на меті переконатися в безпеці та ефективності нового препарату перед його випуском на ринок. Після введення препарату на ринок виникають нові виклики, пов'язані з його моніторингом, якістю та безпекою. Виявлення будь-яких побічних ефектів, контроль за збереженням якості та дієздатністю препарату стають обов'язковими завданнями фармацевтів. Отже, вдосконалення наявних технік аналізу та ступеня чистоти лікарських речовин стають важливими складовими успішної роботи в цій галузі.

1.1. Оцінка ступеня чистоти лікарських речовин на різних стадіях виробництва

Оцінка ступеня чистоти лікарських речовин на різних стадіях їх виробництва є ключовою для забезпечення якості та ефективності лікарських препаратів. Чистота речовини є важливою від перших етапів синтезу до фінального виробництва, оскільки навіть найменші домішки чи забруднення можуть впливати на їхню ефективність та безпеку.

Починаючи з сировинних матеріалів та закінчуючи фінальними лікарськими формами, важливо постійно контролювати ступінь чистоти. Аналіз чистоти на різних етапах виробництва дозволяє виявляти та

виправляти можливі дефекти чи зміни у складі речовин, забезпечуючи стабільність та високу якість лікарських засобів.

Зокрема, оцінка чистоти речовини під час реакцій синтезу, проміжних етапів та кінцевого формування препарату дозволяє виявляти та усувати можливі невідповідності у складі, а також визначати оптимальні умови для забезпечення максимальної ефективності та стабільності лікарського продукту.

Отже, оцінка ступеня чистоти лікарських речовин на кожному етапі виробництва є важливим кроком для забезпечення високої якості, ефективності та безпеки лікарських препаратів.

Оцінка ступеня чистоти лікарських засобів має важливе значення з кількох ключових причин:

1. Ефективність та безпека лікування. Чим вищий ступінь чистоти лікарського засобу, тим менше ймовірність наявності домішок, що можуть впливати на ефективність та безпеку лікування. Чистота препарату важлива для забезпечення очікуваного терапевтичного ефекту без небажаних побічних реакцій.
2. Дотримання стандартів. Оцінка чистоти важлива для відповідності стандартам якості та безпеки лікарських засобів, встановленим регулюючими органами та медичними стандартами.
3. Мінімізація ризиків для пацієнтів. Недоліки у чистоті лікарських засобів можуть призвести до негативних реакцій пацієнтів, включаючи алергічні реакції, токсичні наслідки та непередбачені реакції на взаємодію з іншими ліками.
4. Ефективність досліджень. Для наукових досліджень важливо мати чисті зразки лікарських засобів, оскільки будь-які домішки чи забруднення можуть спотворювати результати досліджень.

Отже, оцінка ступеня чистоти лікарських засобів є критично

важливою для забезпечення ефективності, безпеки та якості лікування пацієнтів, а також для дотримання стандартів та вивчення наукових аспектів у сфері медицини.

Однак не всі сполуки можна проаналізувати за допомогою ДСК. Сполуки, які підходять для аналізу за ДСК з точки зору чистоти, повинні відповідати наступним умовам:

Речовина повинна бути чистим кристалічним матеріалом.

- домішки повинні бути розчинними у розплавленому сполуку, але не розчинними у твердому стані.
- плавлення має бути першого порядку.
- проаналізована сполука не повинна утворювати кон'югати з розчинниками.
- аналізована сполука повинна бути більше ніж на 95 мольних відсотків чистою (найкраще більше ніж на 97 мольних відсотків).
- усі вивчені сполуки повинні бути у тому ж поліморфному вигляді, де існують поліморфи.
- зразок повинен бути захищений від сублюмування.
- рідкі матеріали, які утворюють скло при застиганні, не можуть бути проаналізовані в аморфному стані.
- склад D- і L-ізомерів у матеріалах не вимірюється.
- для ДСК-аналізу не приймаються сполуки, які містять F, Cl, Br, I чи інші корозійні елементи.

Державна Фармакопея України (ДФУ) встановлює стандарти та вимоги до якості лікарських засобів, включаючи оцінку ступеня чистоти речовин. Для цієї оцінки використовуються різноманітні методи, зокрема:

- Хроматографічні методи. Включають газову хроматографію (ГХ), рідинну хроматографію (РХ) та високоефективну

рідинну хроматографію (HPLC). Ці методи дозволяють аналізувати речовини на основі їх розподілу між стаціонарною та рухомою фазами.

- Спектроскопічні методи. Використовують ультрафіолетову (УФ) та інфрачервону (ІЧ) спектроскопію для аналізу структури та складу речовин.

- Титриметричні методи. Це методи вимірювання концентрації речовини на основі титрування розчину стандартним розчином іншої речовини.

- Мас-спектрометрія. Використовується для аналізу масово-зарядового співвідношення іонів, що дозволяє визначити склад та структуру сполук.

- Термічні методи. До них належить диференціальна скануюча калориметрія (ДСК), що дозволяє визначити теплові властивості та переходи фаз речовини.

Ці методи, серед інших, використовуються для оцінки ступеня чистоти лікарських речовин згідно з вимогами, встановленими у Державній Фармакопеї України. Вони дозволяють проводити аналізи та визначати чистоту лікарських речовин для забезпечення високої якості та ефективності медичних препаратів.

1.2. Метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК)

Метод диференційної скануючої калориметрії (ДСК) використовується для вимірювання теплових змін, що відбуваються в зразках при зміні температури (Рис.1). Основний принцип полягає в порівнянні теплових потоків, які потребуються для підтримки постійної температури зразка та еталону під час контрольованого підвищення чи зниження температури. Отримані дані дозволяють визначити теплові

переходи у зразках, такі як плавлення, кристалізація, пароутворення, хімічні реакції тощо.

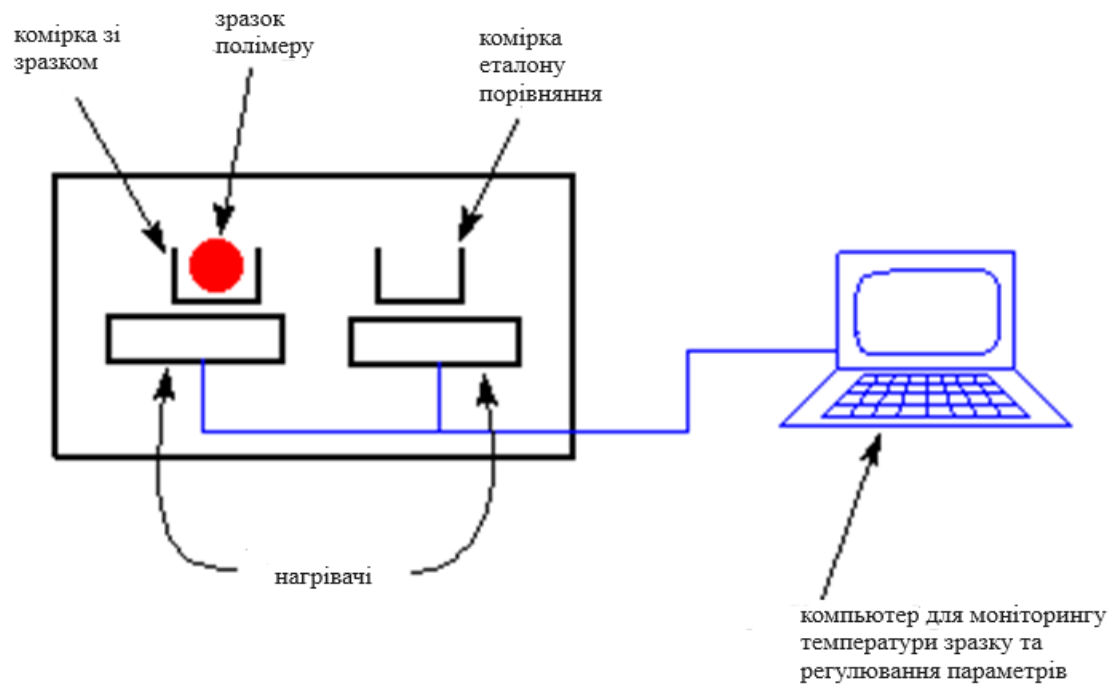


Рис.1. Принцип роботи ДСК [1]

Основні плюси методу ДСК в фармацевтиці:

- визначення ступеня чистоти речовини: ДСК може допомогти в оцінці чистоти лікарських речовин шляхом виявлення теплових переходів, які пов'язані з певними домішками або забрудненнями.
- визначення термічних властивостей лікарських препаратів: ДСК дозволяє аналізувати термічні властивості лікарських препаратів, такі як стабільність, поліморфізм та властивості кристалізації, що важливо для якості та стабільності препаратів.

- контроль якості виробництва: ДСК може бути використаний для моніторингу процесів виробництва, де термічні характеристики речовин важливі для забезпечення якості продукції.

Мінуси використання методу ДСК включають:

- необхідність чіткого розуміння інтерпретації даних: Деякі теплові переходи можуть бути складними для інтерпретації, що потребує великого досвіду та знань для правильного аналізу результатів.
- можливість деформації зразків: Підвищення температури може спричинити зміни у фізичних властивостях зразків, що може вплинути на результати.

Метод ДСК залишається важливим інструментом для аналізу та контролю якості лікарських засобів у фармацевтиці завдяки його здатності визначати термічні властивості речовин, що є критичними для їхньої якості та ефективності.

1.2.1. Доцільність і ефективність ДСК для оцінки ступеня чистоти лікарських засобів

Метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК) є досить важливим інструментом для оцінки ступеня чистоти лікарських речовин з кількох причин:

- Визначення чистоти речовини. ДСК дозволяє аналізувати фізичні властивості речовини, такі як температурні характеристики, фазові переходи та ентальпія. Ці параметри можуть допомогти визначити, наскільки чистою є речовина, а також виявити наявність домішок чи забруднень.

- Якість та стабільність препаратів. Оцінка чистоти лікарських речовин за допомогою ДСК є важливою для забезпечення якості та стабільності лікарських препаратів. Відомо, що навіть невеликі домішки можуть вплинути на ефективність та безпеку препарату.
- Моніторинг процесів виробництва. ДСК може бути використаний для контролю процесів виробництва лікарських засобів, де важливо забезпечити високу чистоту продукту.

- Дослідження стабільності зразків. ДСК дозволяє оцінювати термічну стабільність речовини, що є важливим показником якості для зберігання та транспортування лікарських препаратів.

Оцінка ступеня чистоти лікарських речовин за допомогою ДСК є важливою для фармацевтичної галузі з погляду забезпечення якості та ефективності лікування, а також контролю процесів виробництва лікарських засобів.

1.2.2. Швидка сканувальна калориметрія

У наш час активно ведеться розробка та випробування новітніх експрес-методів, які спроможні виявляти й діагностувати надзвичайно малі дози різноманітних лікарських препаратів. Під час розробки таких методів враховується ряд ключових вимог. З одного боку, їхня функціональність передбачає швидкий аналіз фармацевтичних засобів (час експерименту - менше 100 мілісекунд), а з іншого - надання детальної інформації про структуру та теплові властивості матеріалу.

Крім вкрай високої швидкості проведення експерименту, ці методи мають ще одну ключову перевагу - здатність виявляти надзвичайно малі

кількості речовини (від 1 нанограма). Сполучення таких характеристик, як висока чутливість та оперативність, має велике значення для практичного використання в сферах, пов'язаних з розробкою та контролем якості медичних препаратів, де саме це стає одним із ключових факторів у виборі методу дослідження.

Фактично, у фармацевтиці обмеження обсягу проби зумовлено або високою вартістю синтезу нового препарату, або обмеженою кількістю постачання матеріалу [2]. Тож використання таких експрес-методів в майбутньому допоможе оптимізувати та прискорити процес аналізу, підвищити його точність, а також зменшити витрати на контроль якості.

Висновки до розділу 1

1. Контроль якості лікарських речовин на різних стадіях виробництва та у готових лікарських препаратах є обов'язковим.

2. Зростає важливість залучення новітніх експрес-методів, які спроможні виявляти й діагностувати надзвичайно малі дози різноманітних лікарських препаратів.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

При використанні методу диференційної скануючої калориметрії (ДСК) у фармацевтії контролюються наступні показники:

- температурні переходи: ДСК визначає температурні точки, такі як температура плавлення, кристалізації, пароутворення, температура вітрила тощо. Це допомагає встановлювати оптимальні умови зберігання та транспортування лікарських препаратів.

- стабільність речовин: ДСК дозволяє виявляти зміни у теплових властивостях речовини під впливом температурних або хімічних факторів, що може свідчити про стабільність або нестабільність лікарського засобу.

- поліморфізм: Визначення різних форм та структур речовини, що можуть впливати на її фізичні властивості, розчинність та ефективність застосування.

- чистота речовини: ДСК може виявляти наявність домішок або забруднень у зразках шляхом визначення характеристик теплових переходів.

- вологість: Деякі ДСК-методи дозволяють визначати вологість у зразках, що може бути важливим показником для зберігання та стабільності лікарських засобів.

- характеристики кристалізації та твердості: ДСК може допомагати в оцінці характеристик кристалізації речовин та їхньої твердості, що важливо для процесу виготовлення та формулювання лікарських препаратів.

Контроль цих показників за допомогою ДСК важливий для забезпечення якості, стабільності та ефективності лікарських засобів у фармацевтиці.

2.1. Виявлення теплових переходів (температура плавлення, температура кристалізації)

Теплові переходи, такі як температура плавлення та температура кристалізації, є ключовими моментами в методі диференціально скануючої калориметрії (ДСК). Температура плавлення представляє собою температуру, при якій тверда речовина переходить у рідку фазу. Чистий зразок демонструє чітку температуру плавлення без будь-яких інших теплових переходів у даному діапазоні температур.

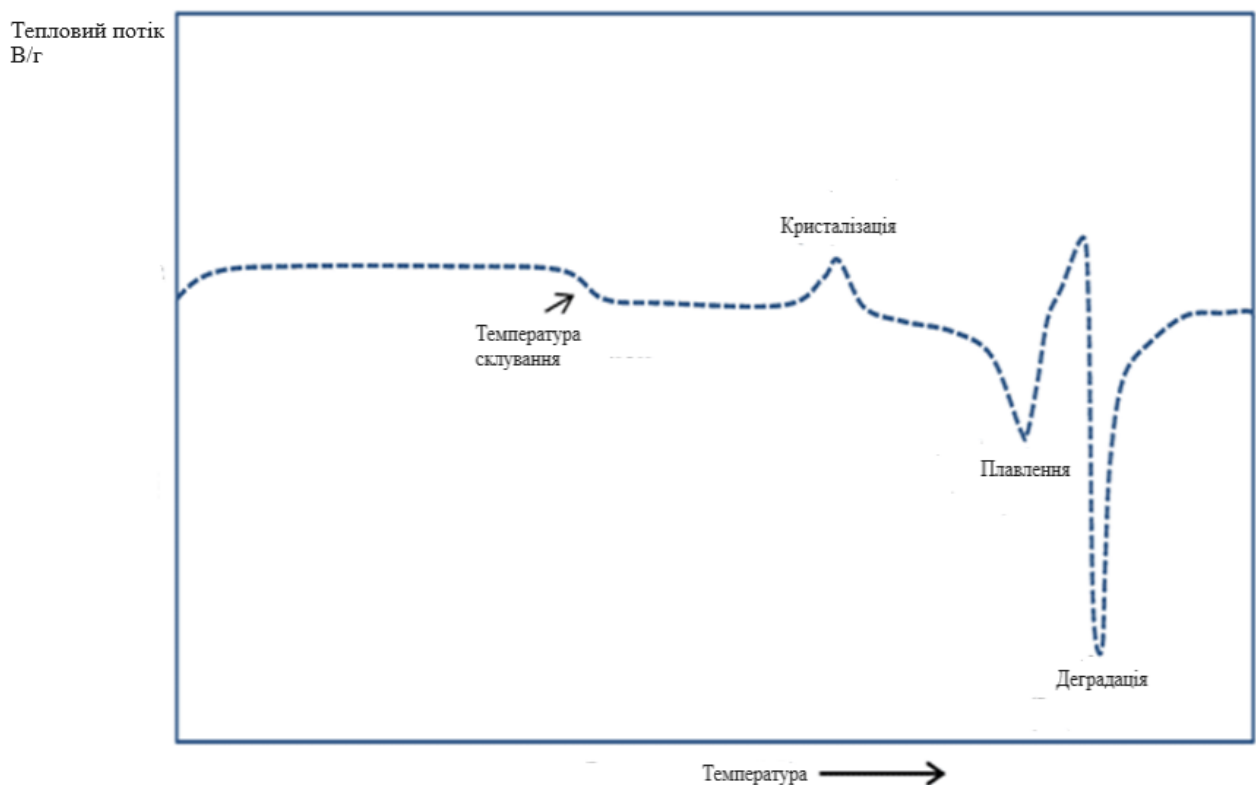


Рис.2 Фазові переходи, які фіксуються методом ДСК

Температура склування — це температура, при якій речовина переходить з в'язкої рідкої фази в аморфну склоподібну фазу. Цей тепловий перехід може бути зафіксований методом диференціально

скануючої калориметрії (ДСК) як пік, і він представляє важливу точку в характеристиці теплових властивостей речовини.

Температура деструкції — це температура, при якій спостерігається руйнування або розкладання речовини. Цей тепловий перехід також може бути фіксований та аналізований за допомогою методу ДСК. Зміни у цьому піку можуть свідчити про стабільність або деградацію речовини.

Враховуючи всі ці теплові переходи (плавлення, кристалізація, склування, деструкція), ДСК надає можливість докладно оцінювати та аналізувати фізичні властивості речовини, виявляти наявність домішок, оцінювати стабільність та чистоту матеріалу, що є важливим у фармацевтичній та хімічній промисловості.

Температура кристалізації вказує на температуру, при якій рідина переходить у тверду фазу. Цей процес спостерігається як пік на графіку ДСК. Чиста речовина відобразить чітку температуру кристалізації, що зазвичай відбувається при одній конкретній температурі.

У разі присутності домішок чи забруднень в матеріалі може відбутися зміна в цих теплових переходах. Це може призвести до розширення або зміщення піку температури плавлення чи кристалізації. Такі зміни в теплових переходах під час ДСК-аналізу можуть слугувати показниками присутності забруднень у зразку та є ключовими для подальшого визначення його чистоти та якості.

2.2. Розрахунок ентальпії плавлення

Розрахунок ентальпії плавлення у фармацевтиці може бути важливим для визначення термодинамічних властивостей речовини, які використовуються для стабільності та формулювання лікарських засобів. Ентальпія плавлення (ΔH_m) - це теплова енергія, яка необхідна для переходу речовини з твердого стану в рідкий при постійній температурі.

Формула для розрахунку ентальпії плавлення виглядає наступним чином:

$$\Delta H_m = \frac{Q_m}{m}$$

де:

ΔH_m - ентальпія плавлення (у Дж/г або кДж/кг);

Q_m - теплова енергія, що поглинається під час плавлення (у Дж або кДж);

m - маса речовини (у г або кг).

Щоб визначити Q_m у ДСК, вимірюють тепловий ефект плавлення, який виявляється у вигляді піку або переходу на графіку теплового потоку від температури. Інтегруючи площу під цим піком (або кривою переходу) на графіку ДСК, можна отримати Q_m . Поділивши цю величину на масу зразка, ви отримаєте значення ентальпії плавлення.

Важливо відзначити, що точний розрахунок ентальпії плавлення вимагає точних вимірів і аналізів теплових ефектів, а також обережності при підготовці зразків та виконанні вимірів для отримання достовірних результатів.

2.3. Метод отримання фенацетину

Фенацетин (4-етилоксиацетанлід) є близьким аналогом парацетамолу (ацетамінофену або 4-гідроксиацетанліду). Фенацетин використовувався як анагетик та протипіретичний засіб, перш ніж був вилучений через нефротоксичність [3]. Процеси для великосерійного виготовлення фенацетину були описані, зокрема шляхом ацетилювання п-фенетидину (4-етилоксианіліну) [4]. Невід'ємною частиною цих процесів є виділення продукту фенацетину у вигляді кристалічного осаду

достатньої чистоти та розподілу розмірів кристалів, щоб відповідати вимогам фармакопейних стандартів. Наприклад, проведення ацетилювання при температурах понад 100°C у висококиплячих ароматичних вуглеводнях, з подальшим охолодженням до менше 10°C за наявності кристалізаційних центрів, дозволяє отримувати великі партії фенацетину, які відповідають фармакопейним вимогам якості [5]. Альтернативні шляхи для отримання фенацетину включають О-етилювання парацетамолу, що може бути більш зручним процесом на лабораторному рівні [6]. Обидва цих шляхи узагальнені на Рисунку 3. Обидва шляхи дають фенацетин у вигляді кристалічного продукту, який, за потреби, може бути подальшою перекристалізацією для підвищення чистоти чи властивостей частинок.

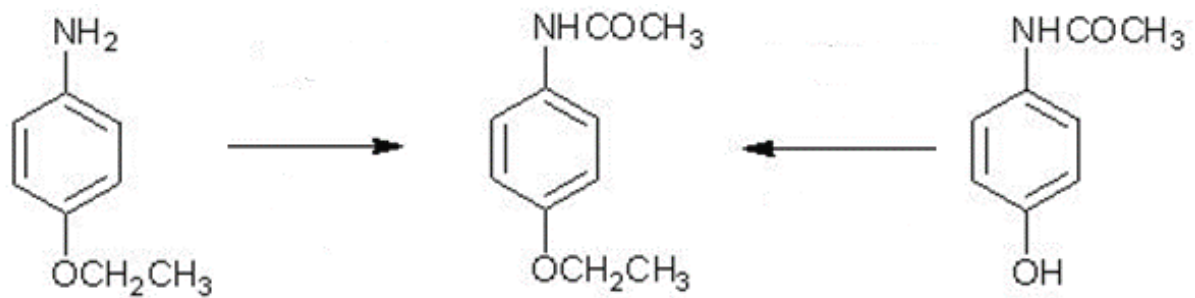


Рис. 3 Резюме процесів отримання фенацетину з пара-фенетидину або парацетамолу [7]

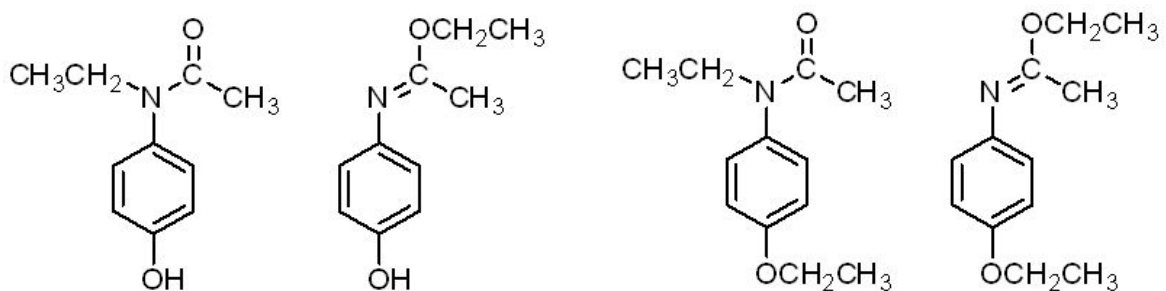


Рис. 4 Можливі домішки, що виникають при одержанні фенацетину етилюванням парацетамолу [7].

Висновки до розділу 2

1. Контроль показників за допомогою ДСК важливий для фармацевтичної галузі: Вказані показники, такі як температурні переходи, стабільність речовин, поліморфізм, чистота речовини, вологість та характеристики кристалізації та твердості, контролюються за допомогою методу диференційної скануючої калориметрії. Це важливо для забезпечення якості, стабільності та ефективності лікарських засобів у фармацевтиці.

2. Виявлення теплових переходів (температура плавлення, температура кристалізації): Метод ДСК дозволяє виявляти температурні переходи, такі як плавлення, кристалізація, склування та деструкція речовини. Це важливо для визначення її чистоти та стабільності.

3. Розрахунок ентальпії плавлення: Визначення теплової енергії, яка необхідна для плавлення речовини, є важливим для встановлення її термодинамічних властивостей. Розрахунок ентальпії плавлення використовується для стабільності та формулювання лікарських засобів.

4. Метод отримання фенацетину: Показано, що фенацетин може бути отриманий з парацетамолу або п-фенетидину за допомогою відповідних процесів з утворенням кристалічного продукту. Підкреслено важливість виготовлення фенацетину з високою чистотою, що відповідає фармакопейним вимогам.

5. Потенційні домішки при отриманні фенацетину: У разі отримання фенацетину з парацетамолу через етилювання можуть виникнути певні домішки, які варто враховувати та контролювати для підтвердження якості продукту.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Перекристалізація фенацетину з розчинників

Отримання твердого фенацетину вимагає його подальшу перекристалізацію з використанням різних розчинників. Для цього розчини фенацетину робилися у найменших кількостях киплячих розчинників, достатніх для повного розчинення речовини. Після цього розчини залишалися для охолодження до кімнатної температури, підтримуючи сталу температуру для випарювання розчинника до утворення твердого матеріалу. Отримані кристали відокремлювались шляхом фільтрування та піддалися сушці під вакуумом протягом 24 годин.

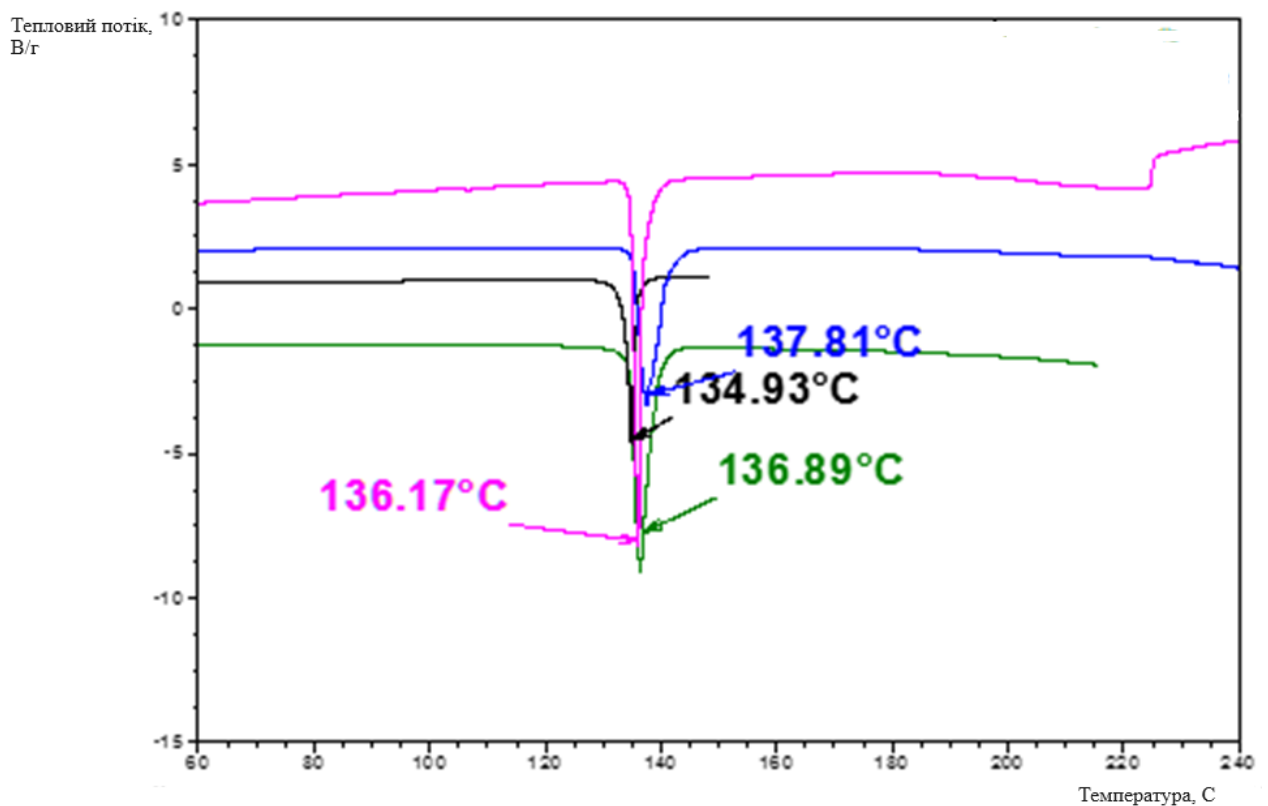


Рис. 5 Термограми фенацетину, перекристалізованого з води (пурпурова крива), дихлорметану (синя крива), етанолу (чорна крива) та ацетонітрилу (зелена крива) [7].

Дихлорметан, етанол, вода та ацетонітрил виявилися найефективнішими розчинниками, надаючи виходи перекристалізованого фенацетину у діапазоні 70–90%. Після цього, застосовували аналіз методом диференціально скануючої калориметрії (ДСК) для перекристалізованого матеріалу, який надавав практично ідентичні дані тим, які отримані для вихідного твердого матеріалу. На Рис 6 представлені приклади результатів досліджень методом ДСК, що показали, що температури плавлення лежали у діапазоні 134–139 °С.

Крім того, мікрофотографії кристалів фенацетину, отриманих з різних розчинників, відображають їх типові морфології. З дихлорметану отримані блокоподібні призми, з етанолу – голки, з води – лусочкоподібні пластинки, а з ацетонітрилу – витягнуті призми.

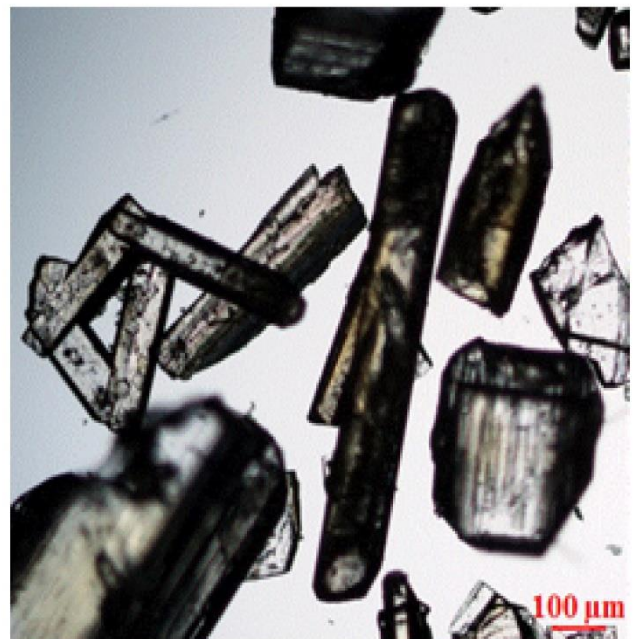
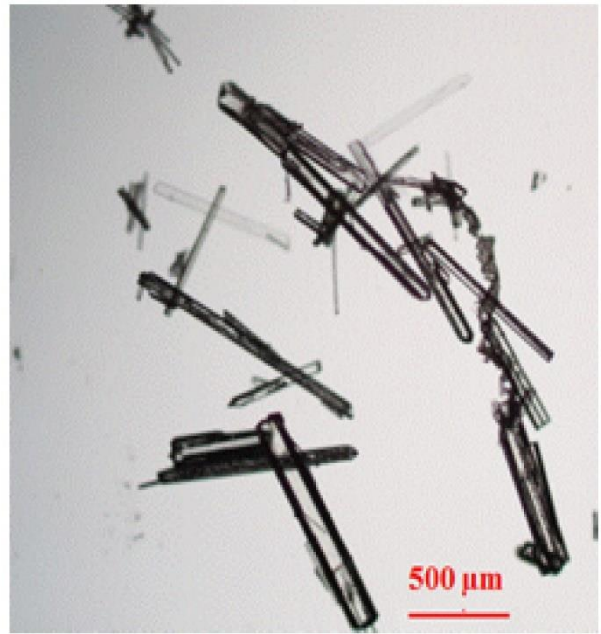
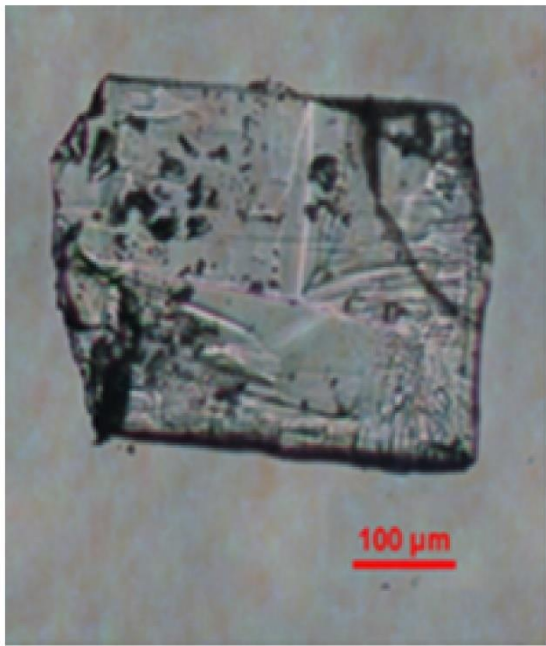


Рис.6 Оптичні мікрофотографії фенацетину, перекристалізованого з (угорі ліворуч) дихлорметану, (угорі праворуч) етанолу, (унизу ліворуч) води та (внизу праворуч) ацетонітрилу. Кристали вивчалися за допомогою поляризаційного мікроскопа Nikon Eclipse 50i POL, обладнаного цифровою камерою Nikon DS-Fi1 CCD [7].

З отриманих даних процесу перекристалізації фенацетину можна зробити кілька висновків. Зокрема, різні розчинники, такі як дихлорметан, етанол, вода та ацетонітрил, виявилися ефективними для перекристалізації фенацетину, забезпечуючи виходи матеріалу у діапазоні 70–90%. Кожен з цих розчинників сприяв формуванню кристалів з унікальною морфологією: блокоподібні призми від дихлорметану, голки від етанолу, лусочкоподібні пластинки від води та витягнуті призми від ацетонітрилу.

Аналіз методом диференціально скануючої калориметрії (ДСК) підтвердив важливі фізичні характеристики перекристалізованого фенацетину, показавши практично ідентичні дані щодо температур плавлення. Це свідчить про стабільність процесу перекристалізації та підтверджує збереження фізичних властивостей матеріалу після процедури очищення.

Отже, дослідження вказує на ефективність методу перекристалізації за допомогою обраних розчинників для отримання фенацетину високої якості. Крім того, метод ДСК підтвердив стабільність фізичних властивостей після процедури очищення, що є важливим для подальшого використання цієї речовини у фармацевтичних препаратах.

3.2. Плавлення фенацетину залежно від ступеня чистоти

Розділ 891 Фармакопеї США, а також розділ 2.2.34 Європейської Фармакопеї займаються термічним аналізом. Загальна кількість домішок, які плавляться разом з основним компонентом (також називаються евтектичними домішками), може бути вивчена шляхом аналізу профілю відповідного плавлення. Розрахунок ґрунтується на тому факті, що збільшення вмісту домішок призводить до розширення ефекту плавлення. Додатково, пік зміщується до нижчих значень температури

(закон Ваньт Гоффа щодо температур плавлення та ентальпій, та депресія температури плавлення у евтектичних системах, див. Рис. 7).

Ентальпія плавлення речовини, також відома як латентна тепло, є мірою енергії, зазвичай тепла, необхідної для перетворення речовини з твердого у рідкий стан. Температура плавлення речовини - це температура, при якій вона змінює свій стан від твердого (кристалічного) до рідкого (ізотропного розплаву).

Визначення чистоти органічної речовини за допомогою ДСК ґрунтується на відомому факті, що навіть мінімальна кількість домішки в матеріалі знижує точку плавлення та розширює загальний діапазон плавлення. Приклад впливу домішки на поведінку плавлення органічної речовини можна побачити на Рис 7, де показані результати ДСК для трьох зразків фенацетину різного рівня чистоти.

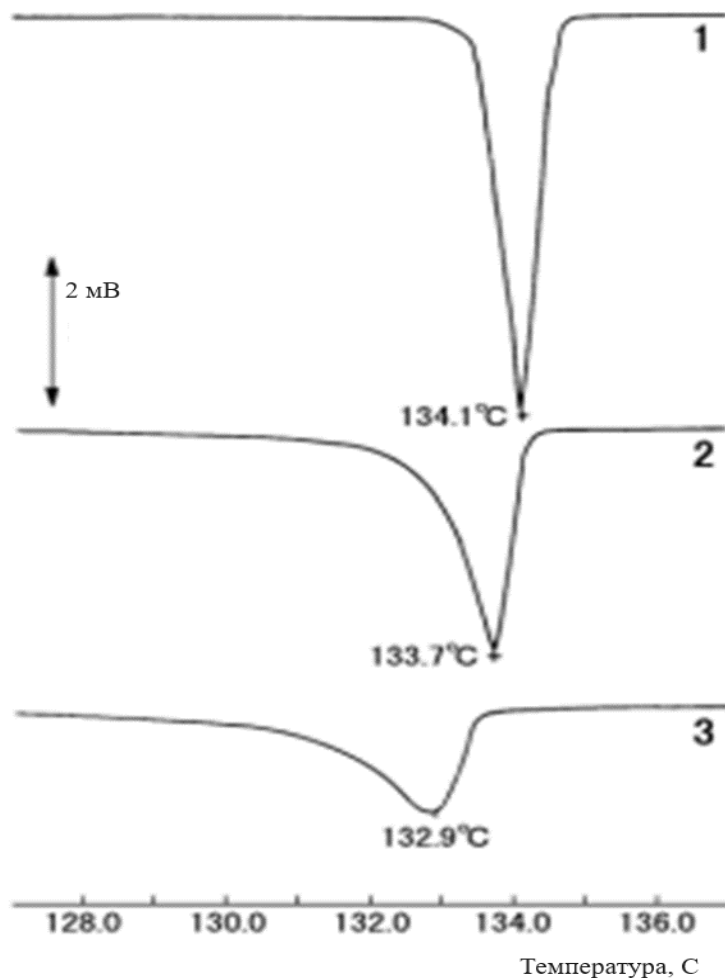


Рис.7 Порівняння ефектів плавлення фенацетину залежно від ступеня чистоти: 100% (1), 99,3% (2), 98% (3) [8].

Результати ДСК показують, що точка плавлення чистого фенацетину знижується та стає ширше зі збільшенням рівня домішок. Це явище можна використовувати для оцінки кількісного рівня чистоти матеріалу.

Чистоту органічної речовини можна оцінити за допомогою ДСК на основі форми та температури плавлення ендотермії ДСК, як показано на Рис. Ця процедура використовує рівняння Вант Гоффа, яке має вигляд:

$$T_s = T_0 - \frac{RT_0X}{\Delta H_f} - \frac{1}{F}$$

де T_s - миттєва температура зразка та температура плавлення ($^{\circ}\text{K}$),

T_0 - температура плавлення чистої речовини,

ΔH - тепло плавлення чистого матеріалу (Дж/г),

F - мольна частка домішки у зразку,

R - константа ($8.314 \text{ Дж/моль}^{\circ}$),

F_s - частка плавлення зразка при температурі T_s . Частка F_s визначається як A_s/A_t , де A_s - площа ендотерми до температури T_s та A_t - загальна площа ендотерми.

Рівняння Вант Гоффа передбачає, що маємо отримати лінійну відповідь, якщо температура зразка, T_s , подається проти оберненої частки зразка, що розплавився при цій температурі. Те, що робиться з ДСК у підході до чистоти, це розділення ендотерми плавлення на часткові області плавлення, щоб отримати частку плавлення, F_s , при температурі T_s .

На Рис 8 представлено результати обрахунків, використовуючи зразок з чистотою 99,3%. В таблиці наведено результати обрахунків чистоти для стандартних зразків. Ці обчислення вказують на те, що методика ДСК може бути використана для точного визначення чистоти речовини, зокрема зразків із високою чистотою. Більш висока роздільність у методиці ДСК, особливо в порівнянні з ДСК із потоком тепла, дозволяє отримати більш точні часткові області плавлення, що покращує аналіз чистоти речовини.

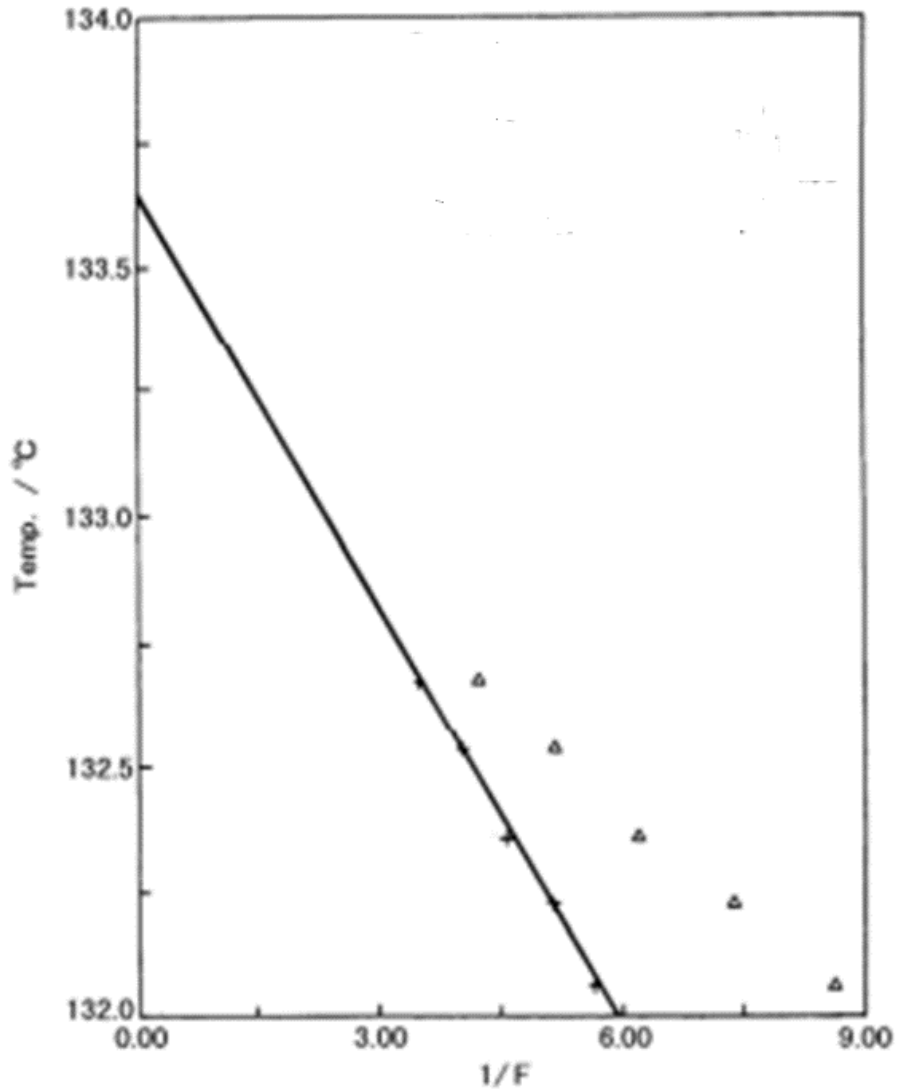


Рис. 8 Результати обрахунку чистоти

Таблиця

Результати досліджень щодо чистоти фенацину

Чистота	Гарантійний діапазон концентрації домішок	Результати обрахунків	
		X (n =5)	$\Sigma n-1/n$
100%	0.00	99.94%	4.5×10^{-5}
99,3%	0.67 ± 0.07	99.37%	4.5×10^{-5}
98%	1.91 ± 0.12	98.05%	4.9×10^{-3}

Компенсований диференційний скануючий калориметр (ДСК) забезпечує найвищу роздільність у порівнянні з методикою ДСК з потоком тепла при однакових експериментальних умовах, дозволяючи отримати більш визначені та точніші часткові плавки. Часткові області плавлення у методиці з компенсацією не змазуються вузьким температурним інтервалом, як це може бути у разі менш розрішеного ДСК з потоком тепла. Висока роздільність у компенсованому ДСК призводить до більш точних часткових областей плавлення, забезпечуючи більш точний аналіз чистоти зразків.

Для успішного застосування цього методу важливо, щоб у зразку не утворювався твердий розчин, тобто домішки мають властивість розчинятися лише у рідкій фазі, але не у твердій. Крім того, для надійних результатів важливо враховувати наступні аспекти:

- Речовини мають чистоту понад 98,5% (згідно з USP 891) або 98% (згідно з Ph. Eur. 2.2.34).
- Матеріали повинні бути кристалічними, не аморфними чи частково аморфними.
- Речовини не повинні розкладатися під час плавлення.
- Компоненти, які мають поліморфну форму, повинні бути повністю перетворені на одну форму.
- Домішки, які походять від синтезу, можуть мати схожу форму чи розмір з основним компонентом і можуть вписуватися у його матрицю без руйнування решітки. Такі домішки не виявляються за допомогою методики ДСК.
- Окрім опису в зазначених фармакопеях, існує стандарт ASTM (ASTM E928), що детально описує методику визначення чистоти термостійких сполук з визначеними температурами плавлення за допомогою ДСК.

3.3. Вплив домішок на плавлення фенацетину

Основний компонент, яким є фенацетин, та домішка — п-амінобензойна кислота. Збільшення кількості п-амінобензойної кислоти у даній суміші має вплив на параметри плавлення. Наприклад, спостерігається зниження температури плавлення та розширення плавки. Цей ефект може бути визначений змінами у реологічних властивостях речовини, коли температура плавлення змішуваної суміші відрізняється від температури плавлення чистих компонентів.

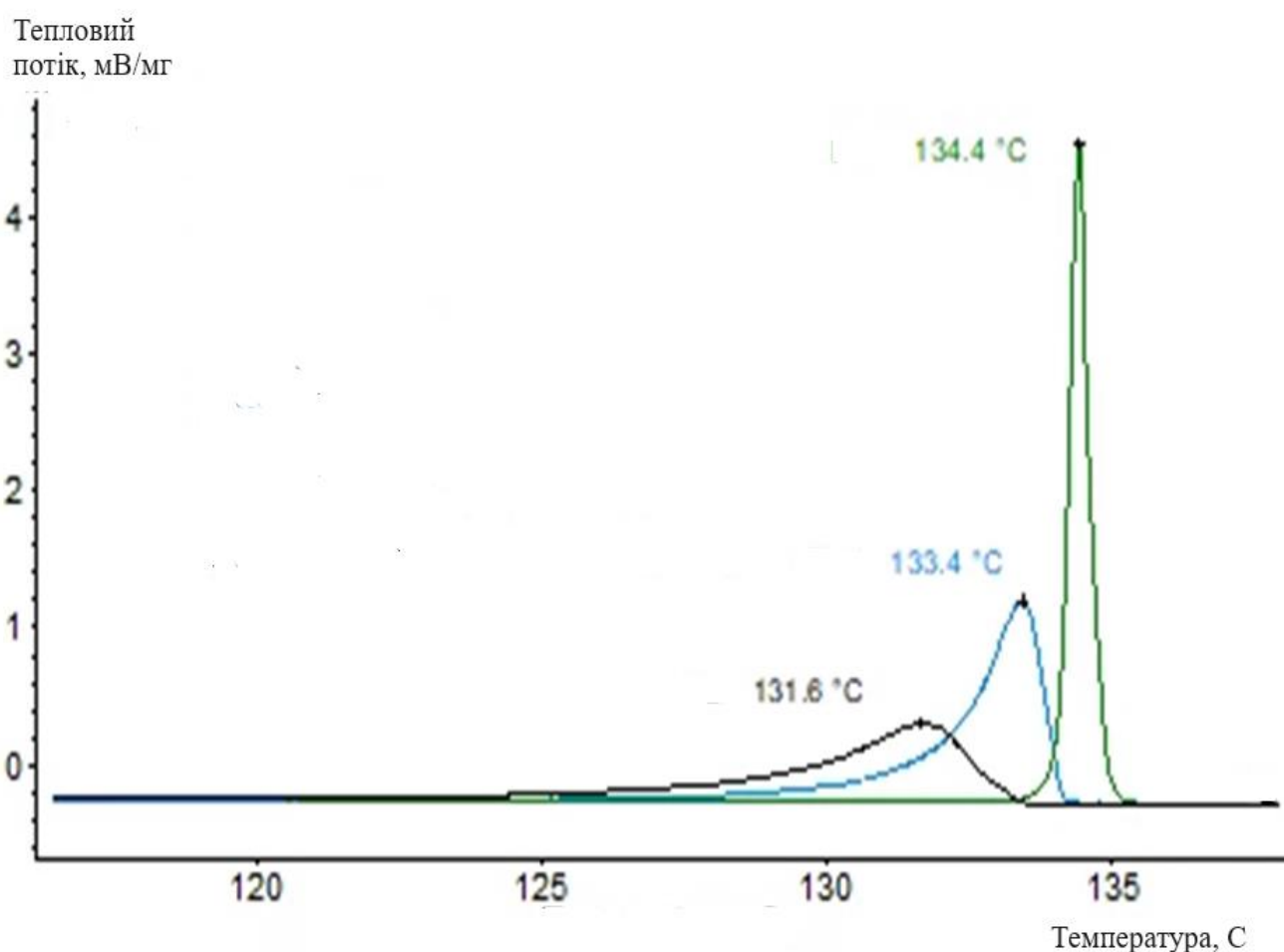


Рис.9 Криві ДСК чистого фенацетину (зелена крива), фенацетину з 2 мол.% p-амінобензойної кислоти (синя крива), фенацетину з 5 мол.% мол. p-амінобензойної кислоти (чорна крива) [9].

Отже, спостерігається розширення плавки та підвищення чутливості до змін у вмісті p-амінобензойної кислоти. Це може пояснювати змішування компонентів, що спричиняє зниження температури плавлення та розширення плавки. Таким чином, спостерігається тенденція зміни властивостей плавки у залежності від вмісту домішки, де змішок розплавляється як чиста речовина.

3.4. Дослідження фенацетину методом швидкої скануючої калориметрії (ШСК)

Швидка скануюча калориметрія (fast-scanning calorimetry) – це сучасний метод, що має велику вагомість у фармацевтичній промисловості, оскільки він пропонує широкі можливості для дослідження лікарських засобів. Однією з ключових переваг цього методу є висока швидкість аналізу, що дозволяє значно скоротити час, потрібний для оцінки фізичних характеристик речовини. Це особливо корисно для нових або високоцінних лікарських препаратів, де важливо використовувати найменшу кількість проби через їх обмежену доступність.

Техніка швидкої скануючої калориметрії є вкрай вигідною завдяки своїй здатності працювати з невеликими обсягами зразків. Це означає, що для проведення досліджень може використовуватися дуже мале обсяг речовини, зменшуючи тим самим затрати на матеріали, особливо для цінних та обмежених препаратів. Крім того, цей метод надає можливість

отримання швидких та достовірних результатів щодо характеристик ліків, забезпечуючи високу точність при мінімальному використанні речовини.

Однією з ключових переваг є здатність виявляти навіть тіньові зміни у фізичних властивостях препаратів. Це надає можливість зрозуміти їхню стабільність та збереження якості, а також здатність реагувати на навіть найменші зміни у умовах зберігання чи температурних режимах.

Використання методу швидкої скануючої калориметрії у фармацевтиці потребує додаткової валідації через деякі особливості процесу. Зменшена кількість речовини та велика швидкість сканування можуть призвести до зсуву виявлення теплофізичних перетворень. Це факт, який вимагає додаткових досліджень та оцінок для забезпечення точності та надійності отриманих результатів. Необхідно дослідити ці зміщення для забезпечення правильності та інтерпретації теплофізичних параметрів ліків під час аналізу.

І хоча пошук літератури не показав наявності робіт по дослідженню фанацетину методом ШСК, варто розглянути різницю між методом ШСК та ДСК на прикладі інших матеріалів для подальшого дослідження фанацетину на їх прикладі. Рис 10 демонструє нормалізовані криві теплового потоку, які були виміряні за допомогою неізотермічних ДСК та ШСК сканів під час кристалізації з плавлення. Термоаналітичні криві відображають дані, отримані при повільному та швидкому охолодженні під час вимірів ДСК та ШСК. За результатами вивчення, пік кристалізації зазвичай зміщується до меншої температури із зростанням швидкості охолодження. Крім того, виявлено, що пік екзотермічної кристалізації у випадку повільних темпів охолодження не має симетрії. Це свідчить про перехід від первинного до вторинного процесу кристалізації [10-12].

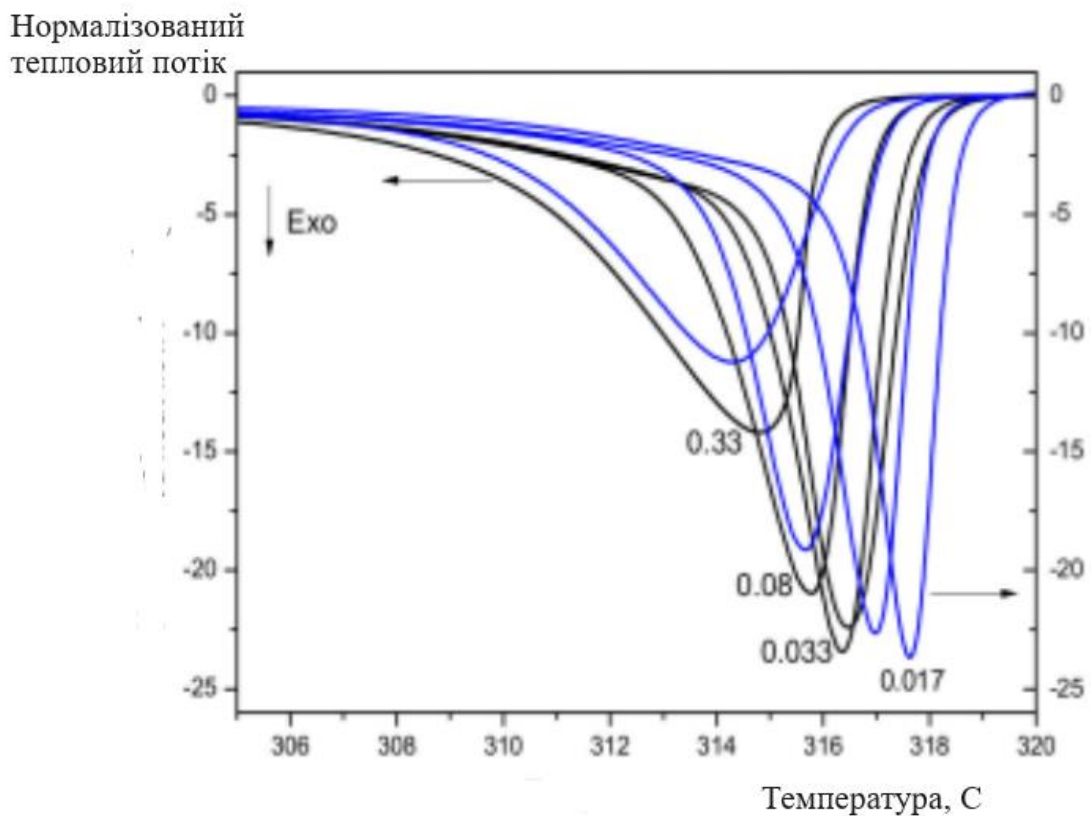
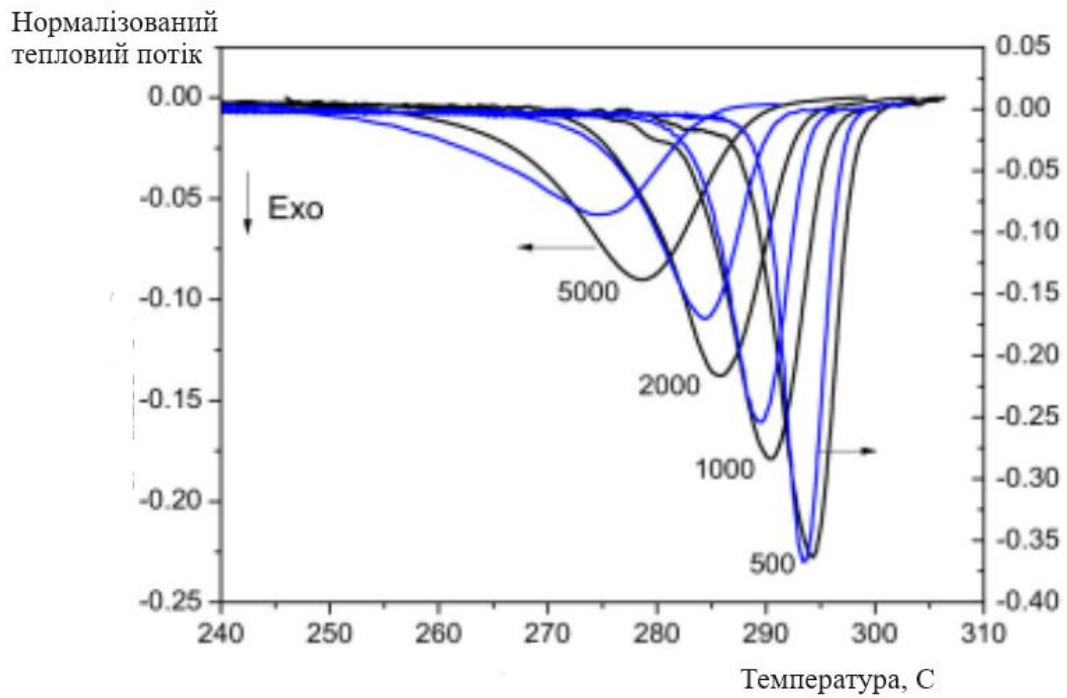


Рис.10 ШСК (а) і ДСК (b) тепловий потік, нормований на швидкість охолодження для неізотермічної кристалізації з розплаву при різних швидкостях охолодження, розглядаючи зразки масою ~ 27 нг та ~ 4 мг відповідно. Чорний: PTFE, синій: PTFE/SiO₂(с)F. Швидкість

охолодження кожного експерименту (в К/с) вказується кожною кривою [13].

Проте важливо відзначити, що при швидкому охолодженні піки залишаються симетричними, що вказує на обмежений вторинний процес кристалізації в цьому випадку. Це свідчить про те, що кристали, утворені при високих темпах охолодження, не мають можливості належним чином розвинути свою структуру та не можуть запуснути процес вторинної кристалізації. Раніше ми вже вказували, що кристали PTFE, утворені при швидкому охолодженні, мають один плавковий пік, на відміну від кристалів, утворених при достатньо повільному охолодженні, які мали чітко виражений пік з плечем. Це свідчить про те, що швидке охолодження не сприяє вторинній кристалізації. Крім того, кристали PTFE, утворені при швидкому охолодженні, мають морфологію агату, яка не сприяє вторинній кристалізації, оскільки ламелі виглядають тоншими та не мають достатньо часу для повноцінного розвитку, на відміну від кристалів у вигляді сферулиту чи стрічки, у яких ламелі є товстими [14].

Варіація T_c (температури кристалізації), показана на Рис 11 для обох зразків, має подібні амплітуди до варіації T_c , виявленої у дослідженні Сміта та інших [15] на прикладі полі (триметилентерефталату), яке використовувалося для аналізу кінетики. Рис 11 відображає значення T_c , виміряне за допомогою неізотермічних вимірів ДСК та ШСК під час кристалізації з плавлення для обох зразків.

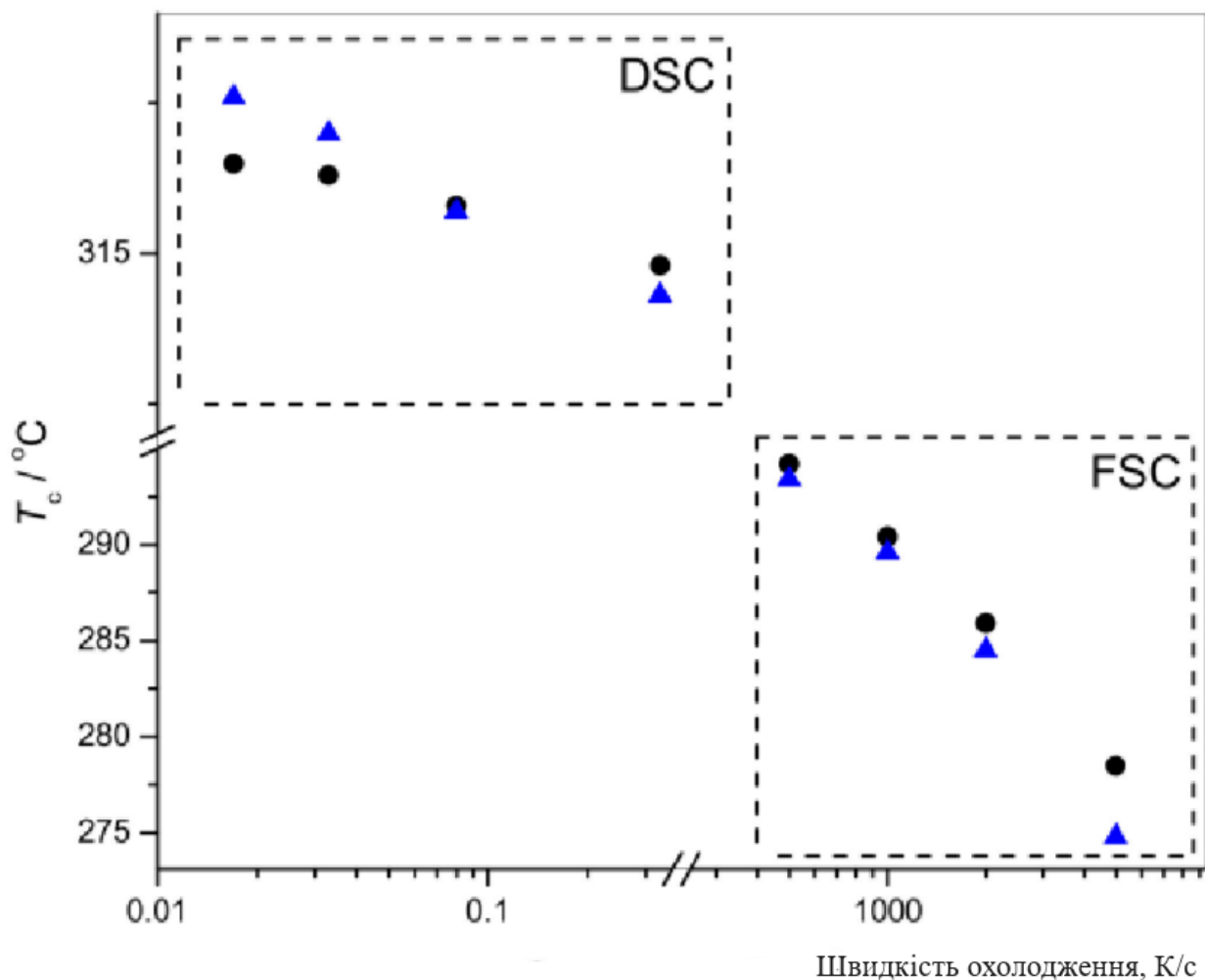


Рис.11 Температури кристалізації, отримані за допомогою ДСК і ШСК для неізотермічної кристалізації з розплаву при різних швидкостях охолодження. Чорні точки: чистий політетрафторетилен (PTFE); блакитні трикутники: PTFE/SiO₂(c)F [13].

Криві ДСК, представлені на Рис 10, і значення T_c на Рис 11 чітко показують, що кристалізація PTFE/SiO₂(c)F з плавлення відбувається при вищій температурі порівняно з чистим PTFE в діапазоні температур, де кристалізація обмежена ядруванням (тобто близько до температури рівноваги плавлення). Цей результат, спостережений для найповільніших

темрів охолодження, може бути пояснений стимулюванням ядрування за рахунок наявності кластерів нанокремнезему. Декілька досліджень, які використовували мікрометричну кремнезему, зазначають, що цей наповнювач не змінює кристалізацію PTFE [16] та також може утруднювати її в залежності від вмісту кремнезему [17]. Однак автори не досліджували вплив свого наповнювача при дуже низьких темпах охолодження із звичайним ДСК, як це презентовано тут. Крім того, Рис 10 та Рис 11 показують, що кристалізація нанокомпозиту, проведена за швидкими темпами охолодження, відбувається при нижчих температурах порівняно з чистим PTFE. Температури кристалізації, відповідні кристалізації за швидкими темпами охолодження, мають тенденцію розташовуватись далі від T_m , де ядрування стає менш визначальним. Відповідно, ядруючий ефект, спричинений кремнеземом, менше виражений у цьому діапазоні температур, і наявність кластерів нанокремнезему ускладнює дифузії полімерних ланок під час зростання кристалів (тобто при температурах, набагато нижчих за T_m). Насправді, температури, при яких починається значна кристалізація (T_{onset}), вищі в присутності кремнезему для низьких темрів охолодження. Однак T_{onset} також виявляється нижчим у присутності кремнезему для високих темрів охолодження. Половина часу кристалізації ($t_{1/2}$) показує, що значення $t_{1/2}$ менше для нанокомпозиту за низьких темрів охолодження, що відповідає збільшенню швидкості кристалізації, визначеної $d\alpha/dt$ в присутності кремнезему.

Висновки до розділу 3

1. За допомогою перекристалізації фенацетину у різних розчинниках, таких як дихлорметан, етанол, вода та ацетонітрил, отримано виходи матеріалу у діапазоні 70–90%, свідчаючи про ефективність цих розчинників для очищення фенацетину. Кожен розчинник впливає на морфологію утворених кристалів, формуючи унікальну структуру – блокоподібні призми, голки, лусочкоподібні пластинки чи витягнуті призми. Аналіз ДСК показав стабільність фізичних властивостей перекристалізованого фенацетину та ідентичність температур плавлення, що підтверджує збереження його характеристик після очищення.

2. Термічний аналіз за допомогою ДСК забезпечує оцінку чистоти речовини, показуючи, що навіть незначна кількість домішок впливає на точку плавлення та розширює діапазон плавлення. Рівняння Вант Гоффа використовується для оцінки чистоти матеріалу на основі температури плавлення, тепла плавлення та вмісту домішок. Важливість вибору методів очищення та аналізу речовини підкреслюється, зокрема для фармацевтичних цілей, де стабільність і якість є ключовими факторами.

3. Додатково, виявлено, що додавання *p*-амінобензойної кислоти впливає на параметри плавлення, знижуючи температуру плавлення та розширюючи діапазон температур плавлення. Зміни в вмісті цієї домішки виявляють значний вплив на реологічні властивості суміші та її температурні характеристики плавлення, що свідчить про змішування компонентів. Такі висновки підкреслюють важливість врахування вмісту домішок для оцінки якості та стабільності речовини.

ВИСНОВКИ

Диференційна скануюча калориметрія, яка використовується для вимірювання конкретної теплоємності в залежності від температури, стає все більш популярною для аналізу чистоти через невелику кількість необхідного зразка (1-10 мг) та відносно швидкий час аналізу. Температура плавлення є сильним показником чистоти препарату. Теоретично, абсолютно чистий кристалічний зразок повинен показати нескінчено вузький перехід, тоді як збільшене розширення пов'язане з домішками. Таким чином, форма піку плавлення відноситься до різних конформацій або взаємодії з допоміжними речовинами, що призводить до області плеча. Поліморфи (аморфний стан, кристалічний стан, скляний стан) зазвичай проявляють схожі властивості в газоподібному і рідкому стані, що свідчить про відмінності в твердому стані. Крім того, вміст води є також важливим параметром, який змінюється з різними гідратами, що існують в одному лікарському засобі (гідратні поліморфи). Зазначимо, що відхилення від профілю, який очікується для чистого сполуку, також можуть надати інформацію про стабільність зразка.

Користування диференційною скануючою калориметрією (ДСК) стає все більш популярним у фармацевтичних дослідженнях завдяки можливості визначення температурних переходів, контролю стабільності та чистоти речовин. ДСК дозволяє точно визначити температурні показники, включаючи плавлення та кристалізацію, які є важливими для оцінки якості та стабільності лікарських засобів. Крім того, розрахунок ентальпії плавлення слугує важливим фактором у встановленні термодинамічних властивостей речовини. Досліджено методи отримання фенацетину та підкреслено важливість контролю домішок під час виробництва. Результати перекристалізації фенацетину у різних розчинниках показали вплив домішок на його стабільність, що

підкреслює необхідність ретельного аналізу та очищення для забезпечення якості фармацевтичних речовин.

За допомогою перекристалізації фенацетину в різних розчинниках (дихлорметан, етанол, вода, ацетонітрил) отримано виходи матеріалу у діапазоні 70–90%, свідчаючи про ефективність розчинників для очищення фенацетину та вплив кожного розчинника на морфологію утворених кристалів. Дослідження методом ДСК показало стабільність фізичних властивостей перекристалізованого фенацетину та його ідентичність після очищення. Термічний аналіз через ДСК виявив, що навіть незначна кількість домішок впливає на точку плавлення та розширює діапазон плавлення. Важливість вибору методів очищення та аналізу речовини підкреслюється, зокрема для фармацевтичних цілей, де стабільність і якість відіграють ключову роль. Додавання п-амінобензойної кислоти виявило вплив на параметри плавлення, що підтверджує важливість врахування вмісту домішок для оцінки якості та стабільності речовини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Purity Determination by DSC. <https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/purity-determination-by-dsc.htm>
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 5.4. Залишкові розчинники. URL: <http://sphu.org/viddil-dfu>.
3. Clissold S.P. Paracetamol and Phenacetin. Drugs 1986; 32 (Suppl. 4): 46-59.
4. Adams R., Johnson R.J., Wilcox C.F. Laboratory Experiments in Organic Chemistry, 7th Edition. New York: Macmillan Publishing Co.; 1979.
5. Eaker C.M., Campbell J.R. Acetophenetidine. US Patent 2,887,513. May 19, 1959.
6. Volker E.J., Pride E., Hough C. Drugs in the Chemistry Laboratory. Journal of Chemical Education. 1979; 56(12): 831.
7. Horgan D.E., Crowley L.M., Stokes S.P., Lawrence S.E., Moynihan H.A. Impurity exclusion and retention during crystallisation and recrystallisation — The phenacetin by ethylation of paracetamol process. 2015.
8. Application brief. TA No 27 Purity Determination of phenacetin, 1986.
9. Glossary. Eutectic Purity, Netzsch Proven Excellence. <https://analyzing-testing.netzsch.com/en/training-know-how/glossary/eutectic-purity>

10. Wang Z.C., Kou K.C., Chao M., Bi H., Yan L.K. Nonisothermal crystallization kinetics of polytetrafluoroethylene/solid glass microsphere composites. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 117, 1218–1226.
11. Ozawa T. Nonisothermal crystallization of poly (tetrafluoroethylene). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1984, 57, 952–955.
12. Seo Y. Nonisothermal crystallization kinetics of polytetrafluoroethylene. *Polymer Engineering & Science*. 2000, 40, 1293–1297.
13. Bosq N., Guigo N, Persello J., Sbirrazzuoli N. Crystallization of polytetrafluoroethylene in a wide range of cooling rates: nucleation and diffusion in the presence of nanosilica clusters molecules, 2019, 24, 1797.
14. Treviño-Quintanilla C.D., Krishnamoorti R., Bonilla-Ríos J. Flash DSC crystallization study for blown film grade bimodal HDPE resins. Isothermal kinetics and its application of the blown film modeling. *Journal of Polymer Science*, 2016, 54, 2425–2431.
15. Smith L., Vasanthan N. Effect of clay on melt crystallization, crystallization kinetics and spherulitic morphology of poly(trimethylene terephthalate) nanocomposites. *Thermochim. Acta* 2015, 617, 152–162.
16. Chen Y.-C., Lin H.-C., Lee Y.-D. The effects of filler content and size on the properties of PTFE/SiO₂ composites. *Journal of Polymer Research*, 2003, 10, 247–258.
17. Dong-Na Z., Kai-Chang K., Pan G., Mei H., Min C. Preparation and characterization of PTFE-g-GMA modified PTFE/SiO₂ organic–inorganic hybrids. *Journal of Polymer Research*, 2012, 19, 9873.

ДОДАТОК



METHOD OF DIFFERENT SCANNING CALORIMETRY AS AN ASSESSMENT OF DRUG PURITY FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Privalko E., Gerasim`iuk V. Department of Analytical, physical and colloid chemistry Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine Introduction.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) is a highly sensitive technique applied in the pharmaceutical field to determine drug purity, that can be assessed by the melting behavior observed in the recorded thermogram. The purpose of the study. Application of DSC in the pharmaceutical field. Research methods. Investigating of purity of drugs by DSC. Results. Differential Scanning Calorimetry used to measure the specific heat capacity as a function of temperature has become increasingly popular for purity analysis due to the low quantity of sample required (1-10 mg) and the relatively quick analysis time. The melting temperature is a strong indication of drug purity. In theory, 376 a completely pure crystalline sample should yield an infinitely narrow transition, whereas, increased broadening is associated with

impurities. Thus, the shape of the melting peak relates to different conformation or interacting with an excipient resulting in a shoulder region. The polymorphs (amorphous state, crystalline state, glassy state) typically exhibit similar properties in the gaseous and liquid states demonstrating differences in the solid state. Moreover, water content is also a critical parameter, which vary with different hydrates existing in the same drug product (hydrate polymorphs). Note, the deviations from a profile expected for a pure compound can also provide information on sample stability. Conclusions. 1. Impurities reduce the melting temperature of the drug. 2. The polymorphic transitions can be measured. 3. DSC provides a determination of water and hydrate content.

SUMMARY

Vstalina Gerasim`iuk

Topic: METHOD OF DIFFERENT SCANNING CALORIMETRY AS AN ASSESSMENT OF DRUG PURITY FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Eleonora Privalko

Keywords: DSC differential scanning calorimetry

SPhU State Pharmacopoeia of Ukraine

FSC fast scanning calorimetry on a chip

Introduction. Differential Scanning Calorimetry (DSC) is a highly sensitive technique applied in the pharmaceutical field to determine drug purity, that can be assessed by the melting behavior observed in the recorded thermogram. The purpose of the study. Application of DSC in the pharmaceutical field.

Research methods. Investigating of purity of drugs by DSC.

Results. Differential Scanning Calorimetry used to measure the specific heat capacity as a function of temperature has become increasingly popular for purity analysis due to the low quantity of sample required (1-10 mg) and the relatively quick analysis time. The melting temperature is a strong indication of drug purity. In theory, 376 a completely pure crystalline sample should yield an infinitely narrow transition, whereas, increased broadening is associated with impurities. Thus, the shape of the melting peak relates to different conformation or interacting with an excipient resulting in a shoulder region. The polymorphs (amorphous state, crystalline state, glassy state) typically exhibit similar

properties in the gaseous and liquid states demonstrating differences in the solid state. Moreover, water content is also a critical parameter, which vary with different hydrates existing in the same drug product (hydrate polymorphs). Note, the deviations from a profile expected for a pure compound can also provide information on sample stability.

Conclusions. 1. Impurities reduce the melting temperature of the drug. 2. The polymorphic transitions can be measured. 3. DSC provides a determination of water and hydrate content.