

分析测试

DSC 单峰法分析有机结晶物质纯度的评述

陈 群*, 顾 浩, 周永生, 徐丽亚, 周维友
(常州大学石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要:对测定有机结晶物质纯度的 DSC 单峰法进行了评述,从原理层面阐述了 DSC 法测定时被测样品的基本条件,分析了动态 DSC 测定法和上述基本条件衔接中存在的问题及在实践中 DSC 测定法的可靠性,探讨了在数据处理过程中存在的问题。陈群-顾浩经验公式综合考虑了样品整体熔化过程中热效应重叠的熔融吸热峰面积的再分配问题,避免了传统方法对熔化早期阶段无法确认而进行面积补偿带来的结果不准确性,可用于快速、准确测定有机结晶物质的纯度。

关键词:DSC 法;纯度测定;Van't Hoff 公式;陈群-顾浩经验公式

中图分类号:O656.3

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2023)S2-0287-07

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.S2.057

Determination of organic crystalline substances purity by DSC single-peak method

CHEN Qun*, GU Hao, ZHOU Yong-sheng, XU Li-ya, ZHOU Wei-you

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract:DSC single-peak method for determining the purity of organic crystalline substances is criticized. The basic conditions of the sample measured by DSC is expounded from the principal aspect. The problems in the connection between dynamic DSC determination and the basic conditions are analyzed, and the reliability of DSC determination method in practice is also explored. The problems in data processing are also probed. The Chen Qun-Gu Hao empirical formula comprehensively considers the redistribution problem of the area of the melting heat absorption peak with overlapping thermal effects during the whole melting process of the sample, which avoids the inaccuracy of the result caused by the area compensation which cannot be confirmed by the traditional methods in the early melting stage, and can be used to quickly and accurately determine the purity of organic crystalline substances.

Key words:DSC method; purity determination; Van't Hoff's formula; Chen Qun-Gu Hao empirical formula

差示扫描量热法(DSC)可以方便快速地测出物质的熔点、熔融焓、结晶温度、玻璃化温度、比热及有机结晶物质(非电解质,以下相同)的纯度,具有不需要标准对照样品、测量时间短和样品用量少等特点^[1-3]。在药物纯度分析中,该方法已为美国材料试验协会(ASTM)^[4]、世界卫生组织(WHO)^[5-7]、美国药典和欧洲药典收载。自上世纪六十年代 DSC 法被开发出来已被广泛应用^[8-10],但是,该方法也受到了国内外相关学者的质疑。文献[11-12]对该方法的理论依据、测定纯度方法的可靠性、尤其是其中熔融分数 F 的计算提出质疑。

笔者结合研究实践,首先从原理层面阐述了 DSC 法测定时被测样品的基本条件,在此基础上,分析了动态 DSC 测定法和上述基本条件衔接中存在的问题,以及在实践中 DSC 测定法的可靠性,并进一步探讨了在数据处理过程中存在的问题。

1 从原理上分析被测样品的基本条件

从结晶学、热力学和有机结晶物质的熔点 3 个

方面分析了 DSC 法测定时被测样品的基本条件。

1.1 结晶学方面

DSC 测定有机结晶物质样品中的主成分和杂质都应该是理想晶体。理想晶体具有固定的熔点而且在熔融的过程中不存在过热的现象。在绝对零度以上,由于熵的增大而增大了体系的混乱度,导致在绝对零度以上不存在理想晶体,因此共存的一种以上的非理想晶体彼此有形成固溶体的可能。在实践中可用 DSC 测定纯度的有机结晶物质中的主组分和杂质各自都应该尽可能接近由纯化合物的理想晶体组成的混合物体系,然而文献中鲜见这方面有关证据的报道。有文献为改善样品的受热均匀性^[13],将被测样品磨细,而磨细会增加晶体的缺陷和表面能从而改变其熔点。

1.2 热力学方面

1.2.1 理想溶液

通过测定有机结晶物质样品的熔融 DSC 曲线数据计算得出其纯度。DSC 方法假设体系中的液相是理想溶液^[10-20],而理想溶液最少应该具备下列

性质:

①忽略不计组成体系各组分的微小质点之间相互作用的影响;

②根据①所述,可以将体系中不同杂质看成是同一品种,即体系是 1 个主成分和 1 个杂质的二元系;

③溶质被溶剂溶解为溶液或稀释时没有热效应;

④溶液体积为组成溶液中溶质的体积和溶剂的体积之和;

⑤在测定过程中组成体系的各组分有机结晶物质都不挥发;

⑥遵守依数性原理。

然而,鲜见有被测体系符合理想溶液直接证据的报道。

1.2.2 相律

根据 1.2.1 节所述,应用 DSC 测定有机结晶物质纯度的体系应该是二元体系,而且是二元凝聚体系。应用 DSC 测定有机结晶物质的纯度时,被测体系需满足以下条件:

①该二元凝聚体系仅限于具有简单低共熔点的二元体系,此时才能使用 Van't Hoff 公式,即在测定期间体系的压力接近 1 个大气压(其变化忽略不计)、组成体系的各组分间不发生化学反应也不生成化合物、各组分都不缔合、不分解、不挥发;

②体系中的杂质和主组分在低于低共熔点温度时是彼此不互相溶解的 2 个不形成固溶体的纯晶体固相;

③体系在低共熔点时开始熔化出现液相时,其组成为低共熔点组成,该温度为被测样品的初熔点(该点为不变点,自由度=0)。

在低共熔点温度下,杂质完全溶于液相,在杂质固相消失时,体系从低共熔点温度进入主成分熔化(固-液两相)过程中,在符合 Van't Hoff 公式要求时液相线为线性(理想溶液),熔体中杂质的浓度也呈线性变化。当体系温度达到液相线上,杂质浓度等于样品中杂质和主成分摩尔比时,固相完全消失,此时体系的温度为样品的终熔点。

从相图的角度看,如果由 1 个主组分和 1 个杂质组成是二元体系,1 个主组分和 2 个杂质组成是三元体系,如此等等。所以,部分文献报道的用 DSC 测定的有机结晶物质样品实际上属于多元体系,例见表 1。

表 1 文献上的“二元体系”样品(质量平衡法测定杂质)

| 文献 | 主组分 | 杂质 | 杂质含量/% | 样品属于多元体系的理由 |
|------|--------------|---|----------------------|--|
| [14] | Theophylline | 水 杂质 1 杂质 2 | 0.11 0.19 0.19 | 样品含:主组分、水、杂质 1 和杂质 2。 |
| [15] | 联二脲 | 水 Cl ⁻ ;SO ₄ ²⁻ Fe ²⁺ | 0.63 0.33 0.07 | 样品含:Cl ⁻ 、SO ₄ ²⁻ 、Fe ²⁺ , 说明杂质至少含 2 个 Fe ²⁺ 化合物和水。 |
| [16] | 灭蝇胺 | 水 有机杂质 灰分 | 0.02 0.12 0.01 | 样品含:灰分,说明样品中存在金属化合物(金属的品种可能是 1 个或多个)、有机杂质可能是 1 个或多个、水。 |
| [17] | 林丹 | 水 4 个杂质 灰分 | 0.02 0.12 0.06 | 样品含:灰分,说明样品中存在金属化合物(金属的品种可能是 1 个或多个)、4 个杂质、水。 |

表 1 中样品实际上属于多元体系,且水是不可忽视的组分之一,说明上述被测样品并不符合使用 Van't Hoff 公式的基本要求。

1.2.3 Van't Hoff 公式的应用

对于简单低共熔点的二元凝聚体系固-液两相共存状态条件下(符合 1.1 和 1.2 所述的条件下),Van't Hoff 公式给出有机结晶物质杂质含量和体系(非电解质稀溶液^[10])凝固点(终熔点)降低的关系式^[8,18-19]:

$$T_m = T_0 - RT_0^2 X / \Delta H_F \quad (1)$$

式中: T_m 为平衡时样品的凝固点, K; T_0 为纯的主组分的熔点, K; R 为气体常数, $8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$; ΔH_F 为纯的主组分的熔融焓, J/mol ; 假定杂质的熔融焓和主组分的熔融焓相等而且其量不随测量温度变化而变化, X 为样品中所含杂质的摩尔分数; $100X$ 为样品中所含杂质的摩尔百分比, %。

DSC 单峰法测定有机结晶物质的纯度应用式(1)时有如下形式^[19]:

$$T_i = T_0 - RT_0^2 X_i / \Delta H_F \quad (2)$$

式中: T_i 为样品在熔化过程中某一时刻(t_i)的样品温度, K; X_i 为 t_i 时刻熔体中所含杂质的摩尔分数。

应用式(2)时,有如下要求:

①被测体系的热阻必须小到可以忽略的程度。通常采用方法是小的样品质量和低的程序升温速度,但是由于动态测定方法和 DSC 仪器的性能的限制,热阻始终是该法测定中的一个重大问题;

②被测体系中的主组分和杂质有相同的熔融焓而且其量不随测量温度变化而变化。

在用 DSC 测定有机结晶物质的纯度的文献报道中,鲜见有直接证据证明所测定的体系完全符合或基本符合 1.1 和 1.2 节的要求。

1.3 有机结晶物质的熔点

根据相律,一元凝聚体系的熔点是固定值,但是真实的晶体不可能绝对地纯净,或多或少含有杂质,因此只要测定熔点的方法足够的准确和灵敏,一定可以测定得到真实的晶体在平衡状态下的初熔点、终熔点和熔程。

简单二元凝聚体系的低共熔点在相图上也是一个固定值,在该点不应该有初熔点、终熔点和熔程,但是,由于热阻的存在,在动态法测定纯晶体的熔点时,也会测得初熔点、终熔点和熔程。

2 动态 DSC 法测定有机结晶物质的纯度和热力学平衡条件的衔接

2.1 DSC 测定操作条件

PE 公司的 DSC 2C 仪器测定步骤如下^[13]:

校准仪器调好基线,然后测定高纯钢的熔化曲线;在同样条件下测定试样的熔化曲线;在试样的熔化曲线图上,用高纯钢熔化曲线的斜率为标准来进行数据处理确定若干 T_s 点;根据所确定的 T_s 点计算 F 值并做 T_s-1/F 关系图和进行补偿处理求 T_s-1/F' 直线图;从 T_s-1/F' 直线图中确定拟合直线的斜率,并代入关系式求杂质含量;计算纯度。

关于样品重量的规定:ASTM E 928-03^[4] 规定 1~3 mg,大部分文献^[15,20-25] 在此规定范围内进行测定;文献[26] 取样 1~5 mg;文献[27] 取样 5~10 mg。

关于升温速度的规定:ASTM E 928-03^[4] 规定 0.3~0.7°C/min。部分文献^[16,17,22,24-25,27-29] 采用 0.5°C/min;文献[19] 虽然采用 0.3~0.7°C/min,但是认为 0.1°C/min 更好;文献[25,30,31] 用 1°C/min;文献[26] 中 2 个样品用 0.5°C/min,1 个样品用 0.9°C/min;文献[20] 要求用 <5°C/min,但以 2°C/min 优先;文献[13] 要求用 <5°C/min,而实际采用 1~3°C/min;文献[15,18] 用 2°C/min。还有文献报道取样重和升温速度分别为 3~6 mg, 2°C/min^[18]; 1.691 mg, 5°C/min^[32]; 约 2 mg, 10°C/min^[21]; 4°C/min^[33]; 6.5°C/min^[34]。Deangelis 等^[9] 指出在上述情况下,不能假定总是能够达到真正的固-液两相平衡。

DSC 技术主要是分析化合物的熔化曲线的形状,而在 DSC 测定操作中采用不同的样品重、不同的升温速度、同样的主组分和杂质的含量(杂质的热导率不同)都会影响 DSC 分析样品熔化曲线的形状从而得到不同的熔化曲线,导致得到不同的主组分的纯度,这显然违反依数律。

2.2 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度方法的计算

计算的方法和 2.1 叙述的相同,具体处理过程如下:

F 是 t_i 时刻的熔化分数:

$$F = A_i/A_{\text{总}} \quad (3)$$

$$X_i = X/F^{[8,19,32]} \quad (4)$$

式中: A_i 为从 DSC 曲线偏离基线开始到 t_i 时刻的区间曲线下包络的面积; $A_{\text{总}}$ 为样品从开始熔化(DSC 曲线开始偏离基线)到全熔过程(DSC 曲线回到基线)曲线下包络的总面积。

从式(2)~(4)得到^[19,22,32]:

$$T_i = T_0 - (RT_0^2 X/\Delta H_F)(1/F) \quad (5)$$

令 F 经补偿面积修正后的

$$F' = (A_i + \Delta)/(A_{\text{总}} + \Delta) \quad (6)$$

得到:

$$T_i = T_0 - (RT_0^2 X/\Delta H_F)(1/F'_i) \quad (7)$$

将 DSC 曲线的数据代入式(5)后作图得到的是上凹形曲线;用 F' 代替 F ,通过迭代法调整 Δ 的大小,使得数据点 $(1/F', T_i)$ 呈线性。数据点拟合直线与 Y 轴相交,截距为纯溶剂熔点(T_0),也是 DSC 曲线部分数据所作 $1/F'-T$ 拟合直线的截距;斜率为 $RT_0^2 X/\Delta H_F$,得到杂质摩尔分数的计算公式及主组分摩尔分数(即纯度)的计算公式:

$$X = \text{斜率} \times \Delta H_F / (RT_0^2) \quad (8)$$

$$\text{杂质摩尔百分比} = 100 \times X \quad (9)$$

$$\text{主成分纯度摩尔百分比} = 100 \times (1 - X) \quad (10)$$

应用式(7)时,要求符合 1.1 和 1.2 节所述的条件。然而,在用 DSC 测定有机结晶物质的纯度的文献报道中,鲜见有直接证据证明所测定的体系完全符合或基本符合 1.1 和 1.2 节的条件。

关于 F 的取值,文献建议了不同的范围,包括:1%~80%、3%~30%、3%~40%、3%~50% 和低于 20%,ASTM 建议 10%~50%,PE 建议 6%~60%。以上的建议只是供参考,关键是测试人员要根据自己的情况决定取值的范围。表 2 列出一些文献取用 F 和 A_i 的区间。

表 2 一些文献取用 F 和 A_i 区间

| 文献 | [22] | [25] | [15] | [16] | [29] |
|------------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|--------|
| $1/F$ 区间 | 2.6~ 48.4 | 2.08~ 44.84 | (2.328~ 8.518) | (1.67~ 12.5) | (2~10) |
| $A_i/A_{总}$ 区间/% | (2.07~ 38.5) | 2.23~ 48.18 | 11.74~ 42.96 | 8~60 | 10~50 |

注:括号中数据是根据文献中给出的数据计算得到的。

刘卫等^[19]指出:通常 F 取值的下限越低,计算得到主成分纯度越高,取值的下限越高,计算得到主成分纯度越低。所以,同一样品在两个不同的 $1/F'$ 区间可得到不同的结果^[35]。因为 Van't Hoff 公式仅适用于稀溶液,即在 T_m 接近于 T_0 的线段(可近似地按直线处理), $1/F$ 值应取在较小值的区间,而较大值的区间上限不应太接近 DSC 曲线的峰值。然而,鲜见文献报道中对 F' 取值区间提供依据的具体信息。建议建立智能化的软件合理地选取 F 值的区间,其标准应该是选取的 F 值区间得到的 $1/F'-T$ 拟合直线是具有最大的校正决定系数和最小的残差平方和。

2.3 固溶体的影响

Van't Hoff 公式只适用于简单低共熔二元体系,不能用于主组分和杂质形成固溶体的二元体系。在已报道的 DSC 测定有机结晶物质纯度的文献中,未见有作者对主组分和杂质不形成固溶体确切的证据。

文献[9]进行了一系列全面评估 DSC 纯度测试技术的实验:

①对于 5 个不同主组分用干法混合 1~3 种具有和主组分[$\geq 90\%$ (摩尔百分比,下同)]结构相似的杂质的 18 个样品,DSC 测定得到的纯度和真实的纯度吻合(相差 $\leq 0.1\%$)。

②对于 5 个不同主组分混合的 1~3 种具有和主组分结构不相似的杂质的 7 个样品,DSC 测定得到的纯度和真实的纯度吻合的有 4 个(相差 $\leq 0.1\%$);不相符(相差 1.6%~4.8%)的有 3 个,其中 2 个为无机盐,另一个可能是主、次两组分没有形成溶液。

③固溶体的影响:对于采用溶液混合不同主组分和 2~3 种杂质(主组分含量 98.4%~99.6%)的 15 个样品,快速蒸发重结晶条件下得到样品的 DSC 测定结果和真实纯度相差 0.1%~1.1%;对于不同主组分混合 1~2 种杂质(主组分含量 98.8%~99.7%)的所有 9 个在溶剂中缓慢重结晶

的样品,DSC 测得的纯度和真实的纯度吻合(相差 $\leq 0.1\%$)。

根据相似相溶的规律,主组分和与其结构相似的杂质将形成固溶体。由于不论是从理论上或者实践中缓慢重结晶工艺都不可能消除固溶体的结构,因此可以认为,上述数据从实验事实上认可了 DSC 单峰法可用于固溶体样品的测定,这是和 Van't Hoff 公式的基本要求不相容的。

2.4 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度方法的准确性

文献通常是采取对比法,即:针对同一个样品,采用其他测量方法(如色谱法、质量平衡法、核磁法、分光光度法、离子选择性电极法、滴定法等)与 DSC 法测量结果进行比较,验证方法的准确性^[19,31]。由于上述对比测定方法的计量单位可能不同,而且有些对比方法,例如:分光光度法、离子选择性电极法、滴定法等测量方法的准确度远低于 DSC 法^[22,25,31,35],因此不能保证上述验证方法具有较高的准确性。

虽然按 ASTM E 928 规定操作的文献能得到满意的结果,但是也有不少文献报道不按 ASTM 规定操作也都能得到满意的结果,例如:文献[21]在测定加热会分解的盐酸地昔帕明样品时:样品质量为 1~3 mg,加热速度为 10℃/min,测得含量为 99.59%,与对照的 HPLC 方法测定杂质含量为 0.40%结果吻合(计量单位不同)。

此外,文献[14~17]所测定的样品严格地区分并不属于二元体系,而应该属于多元体系,但是也可以采用 Van't Hoff 公式能得到满意的结果。而且,DSC 法测得的结果还受到待测样品的质量和升温速度的影响^[18,21,25]。

综上,目前还无法保证 DSC 法测定有机结晶物质纯度方法的准确性。PE 公司在其 DSC 说明书(例如型号:DSC 8500,2010 年)中有对测定的摩尔含量结果不负任何责任的免责声明。

3 关于用 Δ 修正式(6)得到式(7)的问题

3.1 修正理由

文献[10]给出的修正理由:①没有达到热力学平衡;②样品内部和样品之间的热滞后;③杂质浓度过高;④杂质和主组分形成固溶体;⑤如果已达到热力学平衡又没有形成固溶体,就是仪器不够灵敏,不能检测到“早期熔化”(early melting)。

文献[4]给出的修正理由:①仪器测不到低共

熔体熔体热焓,所以测得的面积太小;②没有达到热力学平衡。

在上述的修正理由中,除去仪器不够灵敏的理由外,如果其他理由成立的话,就不是修正的问题,而是不能应用 Van't Hoff 公式,因此在应用 Van't Hoff 公式的前提下就只剩下仪器不够灵敏的理由。

3.2 关于“早期熔化”

“早期熔化”的定义:在 DSC 曲线上从低共熔温度到开始分解温度(“onset”温度)之间的熔化阶段。

文献[10]引用 PE 公司的安装手册内容:认为“早期熔化”是曲线弯曲的最主要原因。其依据是:体系中杂质的量很小,熔化热量不大,在较长期间的升温过程中,热量对基线的贡献不显著,对于整个吸热过程的热量也可以忽略,故基线看起来还是水平的,但它对曲线上开始上升的前几个部分区域的占比可能达到 50%~100%。文献[8]也有同样的报道。

可能是在仪器制造商说明书和文献报道^[8]的影响下,多数作者不加分析地认为非线性的主要原因是“早期熔化”。在这种观点的指导下,绝大多数文献都同意或默认对 DSC 曲线下包络的面积进行人为修正^[23,30],进行 $1/F'-T$ 图形线性化。既然是没有检测到“早期熔化”的热焓,作为修正的方法,就可以加一个量使曲线变直。只要得到的测定结果能和对比方法测得的结果基本相符就可以接受这样修正,否则测试者就会失去采用该方法的理论基础。也有文献[24]既不否认“早期熔化”观点并采用该方法,但又持热阻及时间常数等因素会对熔融峰形造成影响保留态度。王彦飞等^[27]认为样品的温度滞后和传感器的热阻因素的影响需要对面积进行

修正,但是上述文献作者还是采用了“早期熔化”的修正方法,实际上否定了他们提出的其他因素。丁恩勇等^[11]指出:“使用高纯金属熔融峰的前沿斜率所进行的修正(事实上这种修正本身就是不恰当的)” ;“使用的(2)式是没有实验根据的,此式的获得完全是一种猜测” ;“这种做法完全是没有根据的” ;“由实验测得的 T_s 与 $1/F$ 必然不成线性关系,为了迎合(公式 4),用一个修正因子 Δ 来进行修正得到一条直线” ;并指出对于纯度相同的样品会受杂质的热导率不同而使它们的 DSC 熔融曲线的形状有明显差异。例如,如果杂质的热导率很大,样品的熔融峰较尖锐,熔程较短;相反,如果杂质的热导率很小,则所得的熔融峰就比较钝,熔程较长。由这 2 种熔融曲线所得的 $1/F-T_s$ 图肯定会出现差异,将这些有差异的曲线直线化,必然会得出不同的纯度值,这显然违反依数律。在用计算机模拟 DSC 相变实验过程中,证明了热流在样品内部的流动存在温度差^[12]。文献[36]作的功率补偿式 DSC 测定熔融曲线的理论分析,主要强调和讨论了热阻(动力学的问题)的影响,从侧面表达了在 DSC 过程中虽然采用了 ASTM E 928-03 规定的使用小量样品和低的升温速率,仍然不能完全克服热阻的影响。

3.3 关于“早期熔化”合理性的分析

假定低共熔体的熔融热只占样品(体系)总熔融热的 6%,按照前面“早期熔化”的定义,在 DSC 曲线上进行线性化所需外加的“早期熔化”的热焓要占总热焓的 0~20%^[10]。这是明显不合理的。

更不合理的是文献报道样品中主组分的纯度达到摩尔百分数 99.5%以上时,其添加附加面积(Δ)的值更是高得离谱,见表 3。

表 3 文献报道线性化的添加附加面积(Δ)的数据

| 文献 | DSC 仪器 | 样品 | 计算纯度/% | 测得的杂质含量/% | $\Delta/A_{总}/\%$ | $(\Delta/A_{总})/(2 \times \text{杂质}\%)$ |
|------|------------------------|--------------------|--------|-----------|-------------------|---|
| [13] | 美国 PE 公司 DSC 2C | 尿素 | 99.73 | 0.27 | 4.94 | 9 |
| | | 苯甲酸 | 99.76 | 0.24 | 6.1 | 13 |
| | | 环己烷 | 99.88 | 0.12 | 15.3 | 64 |
| [22] | CDR-1 型 上海天平仪器厂 | 吲哚美辛 | 99.87 | 0.134 | 8 | 30 |
| [23] | 美国 PE 公司 | 4-(2,4-二氯苯氧基甲基)丁甲酯 | 99.55 | 0.447 | 15 | 17 |
| [25] | 美国 PE 公司 PE Diamond | 米力农 | 99.931 | 0.069 | 15 | 108 |
| [27] | DSC-200F3 型 | 联苯 | 99.71 | 0.29 | 12 | 21 |
| [37] | 德国 NETZSCH 公司 | 2,3,6-三甲基苯酚 | 99.994 | 0.0059 | 5 | 424 |

注: $(\Delta/A_{总})/(2 \times \text{杂质}\%)$ = 附加面积 Δ 百分比为 2 倍杂质摩尔百分比的倍数。

如果因为 DSC 测不到“早期熔化”,而要添加附加面积(Δ)补偿“早期熔化”测不到的面积,修正熔化面积 $\Delta/A_{\text{总}}$ 应该相当于杂质的含量的 2 倍值,但是表 3 列出的修正熔化面积 $\Delta/A_{\text{总}}$ 的值为 2 倍杂质含量的 9~424 倍。

陈青等^[23]明确地接受“早期熔化”观点,详细报道了线性化计算的数据。虽然其数据存在瑕疵,但是和对总面积进行 15%修正一样,也对 ΔH_F 的值进行同样的修正,导致比不对 ΔH 进行修正得到的杂质含量增大了 15%;然而,如果不对 ΔH_F 进行同样的修正,则测得的杂质含量将产生 $\Delta/A_{\text{总}}$ 量的负误差。当 $\Delta/A_{\text{总}} = 5\%$ 、杂质含量 $\leq 2\%$ 时,上述修正对杂质含量的测试影响不大;但在 $\Delta/A_{\text{总}} \geq 10\%$ 、杂质含量 $\geq 1\%$ 时,对杂质含量的测试将会产生明显影响。如果接受“早期熔化”观点,应该对 ΔH_F 进行同样的修正,但是不少文献作者都忽略了这个问题。有时补偿“早期熔化”的要添加附加面积(Δ)甚至是负数,即测得“早期熔化”的面积太多,要减去附加面积(Δ),这是和“早期熔化”定义矛盾的,说明“早期熔化”一说不合理。

4 陈群-顾浩经验公式

Van't Hoff 公式在理论和实践方面矛盾的关键因素在于它属于热力范畴,不能考虑实验现实存在的热滞后问题,因此有必要建立新的、合理的计算方法。笔者经过多年的研究,开发了 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度方法的经验公式^[35]:陈群-顾浩经验公式,见式(11)。

$$T_i = T_0 - (RT_0^2 m / \Delta H_F) / P_i \quad (11)$$

式中: T_i 为样品在 t_i 时刻的温度, K; T_0 为拟合直线式外推得到的纯主组分的熔点, K; R 为理想气体常数, $8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$; m 为样品含杂质的含量分数; ΔH_F 为主成分的熔融焓, J/mol , 并设定杂质的熔融焓和主成分的熔融焓相等,且都是不随温度而变化的常数; P_i 为引入再分配参数(D_R)后的在 t_i 时刻样品的熔融吸收峰面积(熔融焓)的分数。

该经验公式提供了一种 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度的计算方法,克服了 Van't Hoff 公式在 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度的计算中存在的缺陷,综合考虑样品整体熔化过程中,热效应重叠的熔融吸热峰面积的再分配问题,避免传统方法对熔化早期阶段无法确认的熔化对应的面积进行补偿带来的结果不准确性,可快速、准确地测定有机结晶物质的纯度。

5 结语

综上,通过分析动态 DSC 测定法及其在实践中的可靠性,探讨在数据处理过程中存在的问题,说明以 Van't Hoff 公式作为 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度方法的理论依据还有待进一步验证。鉴于依据 Van't Hoff 公式计算在理论和实践方面不可调和的矛盾,提出的陈群-顾浩经验公式克服了相关缺陷,避免了面积补偿带来的结果不准确性,为物质纯度计算提供了更快速、准确的测定方法。

参考文献

- [1] 宋宁慧,朱红梅,杨红.差示扫描量热法测定除草剂绿麦隆的纯度[J].分析科学学报,2007,1:54-56.
- [2] 张思遥,李晓敏,王海峰,等.差示扫描量热法测定 4-正辛基酚、炔雌醇等 5 种化合物的纯度[J].计量科学与技术,2022,66(7):22-27.
- [3] 张雅军,吴先富,肖新月.差示扫描量热法测定磺胺类化学对照品的纯度[J].中国现代应用药学,2022,39(1):93-96.
- [4] ASTM.E928-03 Standard test method for purity by differential scanning calorimetry[S].US:ASTM,2003.
- [5] World Health Organization. Technical reports series No.885 (Part A), General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substance [S]. Switzerland: WHO, 1999.
- [6] World Health Organization. Supplementary information, Part A (3.3), Evaluation of chemical reference substance, in international pharmacopoeia (Vol 5) [S]. Switzerland: WHO, 2003.
- [7] World Health Organization. Technical reports series, Part A (5), General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substance[S]. Switzerland: WHO, 1999.
- [8] Renate R, Joseph A. Mollica. Applications of differential scanning calorimetry in pharmaceutical analysis [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1967, 56(7): 822-825.
- [9] Deangelis N J, Papariello G J. Differential scanning calorimetry advantages and limitations for absolute purity determinations [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968, 57(11): 1868-1873.
- [10] Dooren van A A, Müller B W. Review articles purity determinations of drugs with differential scanning calorimetry (DSC)-A critical review [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1984, 20: 217-233.
- [11] 丁恩勇,梁学海.对 DSC 单峰纯度测定法的评述[J].分析测试学报,1993,(4):52-55.
- [12] 丁恩勇,梁学海.DSC 的计算机动态模拟实验以及对 DSC 曲线各特征点物理意义的解释[J].广州化学,1993,(1):70-73.
- [13] 林木良,莫彬.测定物质纯度新法的探讨[J].广东化工,1995,(3):37-40.
- [14] Ma K, Wang H F, Zhao M, et al. Purity determination and uncertainty evaluation of theophylline by mass balance method, high performance liquid chromatography and differential scanning calo-

- rimetry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 650: 227-233.
- [15] 华诚, 魏增. 差示扫描量热法高效测定联二脲纯度初探[J]. *中国材料科技与设备*, 2013, (3): 78-80.
- [16] 徐鹏, 范洁, 张庆合, 等. 灭蝇胺纯度标准物质定值的基准方法[C]. 环境安全与生态学基准/标准国际研讨会、中国环境科学学会环境标准与基准专业委员会 2013 年学术研讨会、中国毒理学会环境与生态毒理学专业委员会第三届学术研讨会, 南京; 2013, 332-340.
- [17] 周瑾艳, 黄彦捷, 白英臣, 等. 差示扫描量热法和质量平衡法测定林丹的纯度[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(15): 3932-3937.
- [18] Widmann G, Scherrer O. A new program for DSC purity analysis[J]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1991, 37: 1957-1964.
- [19] 刘卫, 王海峰, 吴志杰, 等. 差示扫描量热法测量有机物质纯度的研究进展[J]. *计量技术*, 2016, (7): 6-10.
- [20] Clas S D, Dalton C R, Hancock B C. Differential scanning calorimetry: Applications in drug development[J]. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1999, 2(8): 311-320.
- [21] 张伟, 赵明, Myron Rhode. 差示扫描量热法用于不同类型药物的纯度分析[J]. *中国药学杂志*, 1993, (10): 606-609, 637.
- [22] 王蕾, 王立身. 差示扫描量热法测定药物纯度[J]. *中国现代应用药学杂志*, 2005, (6): 498-500.
- [23] 陈青, 魏伯荣, 包德君. 差示扫描量热法单峰测定物质的纯度[J]. *分析仪器*, 2005, (3): 42-46.
- [24] 胡少强, 刘红雨, 李洁, 等. 间苯二酚二羟乙基醚纯度的差示扫描量热法测定[J]. *化学推进剂与高分子材料*, 2006, (4): 59-61.
- [25] 王昉, 涂强, 李意, 等. 差示扫描量热分析法测定米力农药物的纯度[J]. *化学世界*, 2012, 53(6): 338-341.
- [26] Kestens V, Zeleny R, Auclair G, et al. Differential scanning calorimetry method for purity determination: A case study on polycyclic aromatic hydrocarbons and chloramphenicol[J]. *Thermochim Acta*, 2011, 524: 1-6.
- [27] 王彦飞, 黄岐汕, 李福涛, 等. DSC 法测定联苯的热力学性质与纯度[J]. *天津科技大学学报*, 2013, 28(6): 40-43.
- [28] Gao J M, Ding L X, Hu C Q. A comparative uncertainty study of the purity assessment of chemical reference substances using differential scanning calorimetry (DSC) and mass balance method[J]. *Thermochimica Acta*, 2011, 525: 1-8.
- [29] 邵妃. 差示扫描量热法测定新戊二醇纯度[J]. *涂料工业*, 2015, 45(12): 59-62.
- [30] Wang H F, Li J, Sun G H, et al. Purity determination of 8-hydroxyquinoline aluminum by differential scanning calorimetry[J]. *Synthetic Metals*, 2009, 159: 162-165.
- [31] 王娟, 张顺, 林萍, 等. 差示扫描量热法测定衣康酸纯度和熔点[J]. *科技纤维与应用*, 2018, 43(4): 21-24, 31.
- [32] 李伟, 丁霄霖. 差示扫描量热法测定番茄红素的纯度[J]. *食品科学*, 2002, (9): 87-89.
- [33] 张颖卓, 崔秀兰, 杨庆云, 等. 差示扫描量热法测定草酸艾司西酞普兰纯度[J]. *化学分析计量*, 2014, 23(1): 57-60.
- [34] 杨梦瑞, 李鹏, 简凌波, 等. 甲砒霉素纯度标准物质定值研究及其不确定度评估[J]. *农产品质量与安全*, 2019, (5): 63-68.
- [35] 陈群, 顾浩, 周永生, 等. 一种 DSC 单峰法测定有机结晶物质纯度的计算方法: CN202211475050.6[P]. 2022-11-24.
- [36] 任婉婷, 王颖. 功率补偿式 DSC 曲线的理论分析[J]. *纺织学报*, 2010, 31(1): 11-18.
- [37] 王彦飞, 王婧莹, 李亚楠, 等. DSC 法测定 2,3,6-三甲基苯酚的纯度及其热力学性质[J]. *天津科技大学学报*, 2018, 33(6): 41-44. ■

中国科协发布 2023 重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题

10 月 22 日, 中国科协发布了 2023 重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题。人工智能、新能源、高性能材料、生命科学等领域的重大问题受到关注。

10 个前沿科学问题: 如何实现低能耗人工智能; 如何实现飞行器在上层大气层机动飞行; 利用新型符合测量方式能否搜寻磁单极子和轴子暗物质的存在; 非线性效应会随尺度变化吗; 影响高性能纤维发展的基础科学问题是什么; 全球气候变化背景下作物如何适应土壤环境; 现代陆地生态系统是如何起源的; 生殖衰老的触发及延迟机制是什么; 如何实现可控核聚变的稳态燃烧; 如何探明更高速轮轨系统耦合机理及能量场分布特征。

9 个工程技术难题: 如何在原子、电子本征尺度上的微观动力学实时、实空间成像; 如何解决稀土基体中痕量杂质的高效分离难题, 突破高纯稀土材料工程化制备技术及装备; 适用于新型电力系统的长周期储能方式是什么; 如何实现大田作物绿色优质丰产无人化栽培技术; 如何突破多灾种驱动作用下艰险山区国家重大铁路超高宽幅站场路基长期风险评估与性能保持技术难题; 如何突破新能源废料清洁高值化利用; 如何突破低铂、低成本车用

燃料电池电堆关键技术; 如何实现核动力载人火星探测的快速往返; 如何将脑机接口技术应用到临床医疗中。

10 个产业技术问题: 如何突破碳纤维复合材料在我国未来超高速轨道交通车辆装备的应用; 如何发挥我国信息通信产业优势, 快速实现芯粒 (Chiplet) 技术和产业突破; 石油基炭材料高端化技术如何发展; 如何通过柔性薄膜技术实现星载轻质可展开阵列天线; 如何实现生殖干细胞精准移植技术在养殖鱼类单性种质创制中的广泛应用; 梯级水库群如何实现汛限水位联合优化调控; 如何高值利用有机污染化工废盐, 推动化工产业高质量发展; 如何在沙漠戈壁荒漠地区构建千万千瓦级新能源基地并实现安全稳定送出; 如何发展面向高性能和低成本产业升级的自主可控 SoC 芯片; 如何实现冲击地压煤层智能安全高效开采。

据悉, 今年的征集发布活动共收到 89 家全国学会和学会联合体、部分企业科协推荐的 590 个难题, 涵盖数理化学基础科学、地球科学、生态环境、制造科技、信息科技、先进材料、资源能源、农业科技、生命健康、空天科技等十大领域。 (中化新网)