

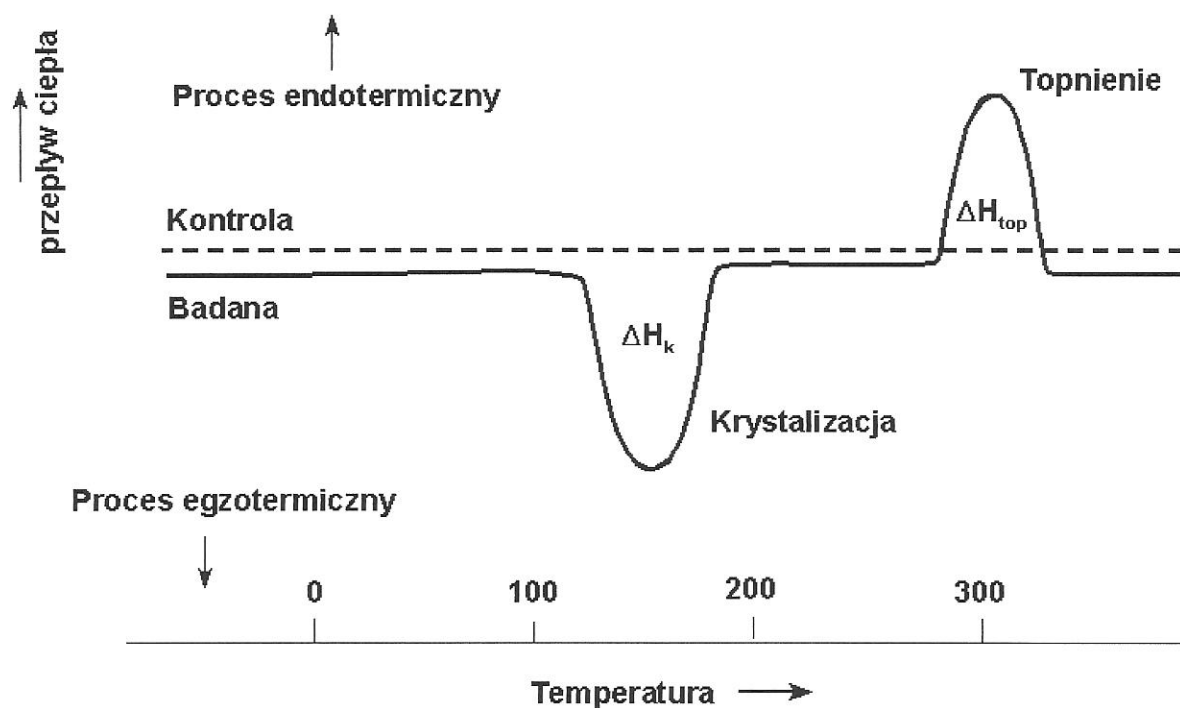
RÓŻNICOWA KALORYMETRIA SKANINGOWA

Różnicowa kalorymetria skaningowa (ang. Differential Scanning Calorimetry - DSC) należy do technik termooanalitycznych, które umożliwiają pomiar różnicy ilości ciepła potrzebnego do osiągnięcia liniowego wzrostu (lub spadku) temperatury badanej próbki jako funkcję temperatury. Technika DSC rejestruje (scan) zmiany szybkości przepływu ciepła (heat flow) od próbki jako funkcję temperatury. W czasie całego cyklu pomiarowego temperatura badanej próbki i odnośnika utrzymywane są na takim samym poziomie. Zatem, jeżeli w badanej próbce w zakresie jakichś temperatur zachodzi proces egzotermiczny, to wtedy do próbki dostarczane jest mniej ciepła aby zachować warunek identycznych temperatur w próbce badanej i odnośniku. W czasie całego cyklu pomiarowego do badanej próbki i do kontroli dostarczamy (lub zabieramy) ciepło ze stałą prędkością, tak aby zapewnić liniowy wzrost (spadek) temperatury w czasie.

Próbka referencyjna (kontrolna) powinna mieć dobrze zdefiniowaną (najlepiej stałą) pojemność cieplną w badanym zakresie temperatur. Tzn., że w tym zakresie temperatur do ogrzewania tej próbki np.: o każdy kolejny $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$. zawsze potrzeba dostarczyć taką samą ilość ciepła. Warunki te spełniają np.: stopy cynku i irydu.

W istocie technika DSC opiera się na założeniu, że jeśli w badanej próbce podczas jej stopniowego ogrzewania zachodzą jakieś przemiany fizyczne takie jak np.: przejścia fazowe, wówczas szybkość dostarczania ciepła do tej próbki będzie inna niż w kontroli, o której wiadomo, że w badanym zakresie temperatur nie zachodzą w niej żadne przemiany fazowe. Szybkość dostarczania ciepła do badanej próbki będzie mniejsza niż w kontroli, jeśli zachodzą w niej procesy egzotermiczne (np.: krystalizacja) i większa jeżeli zachodzą w niej procesy endotermiczne (np.: topnienie). Dobrze ilustruje to następujący przykład (ryc. 1)

Ryc. 1

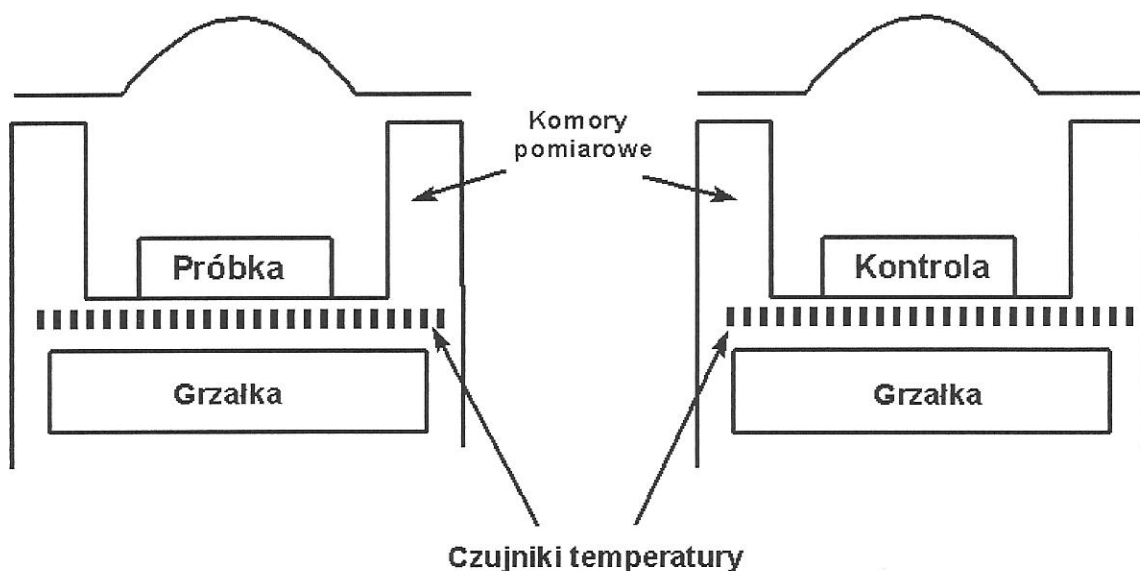


Próbkę badanego materiału umieszczono w komorze pomiarowej instrumentu i rozpoczęto jej ogrzewanie w zakresie temperatur od -50°C do $+400^{\circ}\text{C}$. Ogrzewanie prowadzono w ten sposób, aby temperatury badanej próbki i kontroli rosły ciągle z szybkością $0,1^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Próbkę kontrolną i badaną ogrzewano z taką samą prędkością dbając o to, by temperatury obu próbek były w ciągu całego cyklu pomiarowego identyczne. Instrument mierzy różnicę w szybkości przepływu ciepła do badanej próbki w stosunku do kontroli. Jeśli w badanej próbce nie zachodzą żadne przemiany wówczas zapis jest linią poziomą (linia przerywana na ryc. 1). Jak pokazano na profilu DSC badanej próbki pojawiły się dwa piki. Pierwszy przy temperaturze ok. 150°C a drugi przy temperaturze 300°C . Przy temperaturze około 150°C do ogrzania badanej próbki (w stosunku do kontroli) potrzeba mniej ciepła. Może to oznaczać, że w tej temperaturze w badanej próbce zachodzi proces krystalizacji o którym wiadomo, że jest procesem egzotermicznym. Z kolejną przemianą mamy do czynienia przy temperaturze ok. 300°C . Tu z kolei szybkość dopływu ciepła do badanej próbki (w stosunku do kontroli) znacząco rośnie, co wskazuje, iż w badanej próbce zachodzą procesy endotermiczne. Może to być proces topnienia, o którym wiadomo, że jest endotermiczny. Jak widać rejestracja różnic w przepływie ciepła do próbki badanej i kontrolnej pozwala na precyzyjne obliczenie efektu cieplnego przemian fazowych.

BUDOWA KALORYMETRU SKANINGOWEGO

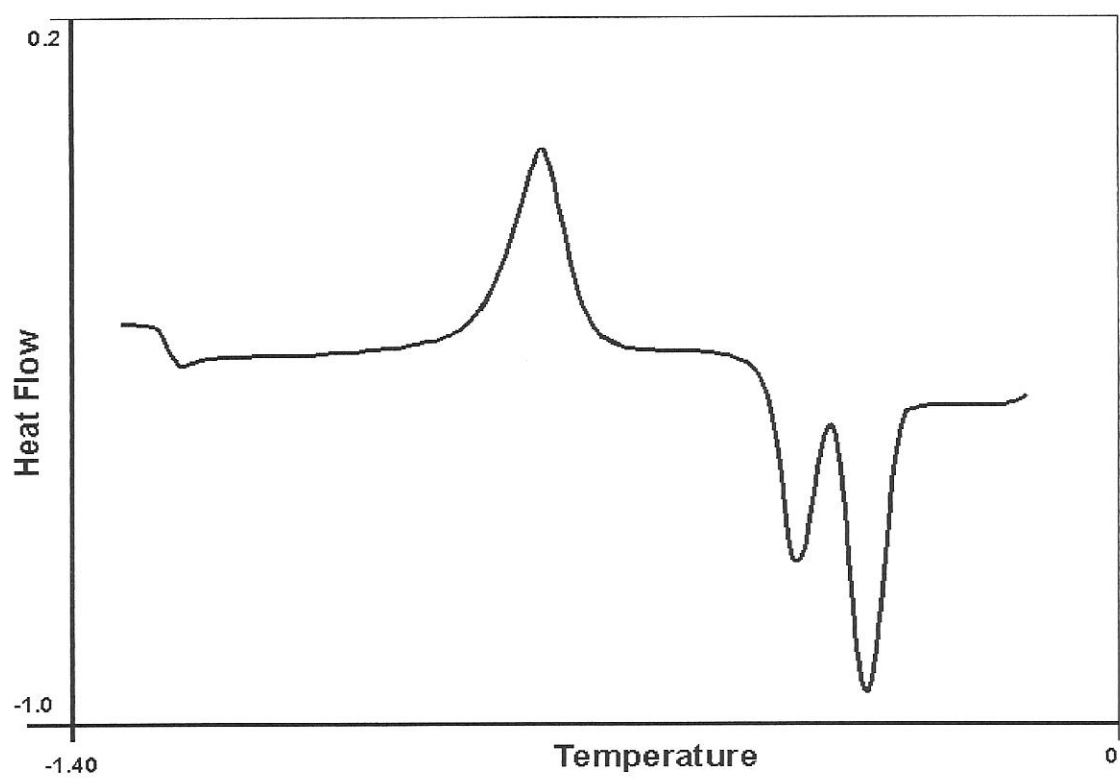
Typowy kalorymetr skaningowy (ryc. 2) zbudowany jest z dwóch starannie izolowanych termicznie komór: komory kontrolnej (K) i komory pomiarowej (P). Zwykle w czasie pomiaru komora kontrolna pozostaje pusta (lub zawiera wzorcowy stop Zn i Ir), podczas gdy w komorze pomiarowej umieszcza się badaną próbkę. W ściankach obu komór pomiarowych znajduje się od kilkudziesięciu do kilkuset czujników temperatury. Do komór dostarczane jest ciepło przy pomocy grzałek umieszczonych w ich dnach. Ilość dostarczanego przez grzałki ciepła jest monitorowana przy pomocy układów elektronicznych.

Ryc. 2



Po umieszczeniu próbki w komorze pomiarowej rozpoczyna się cykl stopniowego (zwykle liniowego) ogrzewania komory pomiarowej i komory kontrolnej w taki sposób, by temperatury obu komór były zawsze identyczne. Informacje zbierane przez czujniki analizuje komputer i przedstawia je w postaci wykresu (diagram DSC) jak pokazuje ryc. 3

Ryc. 3



ZASTOSOWANIE TECHNIKI DSC W FARMACJI

Technika DSC początkowo była wykorzystywana w przemyśle tworzyw sztucznych do badania polimerów. Dopiero stosunkowo niedawno została wykorzystana w przemyśle farmaceutycznym.

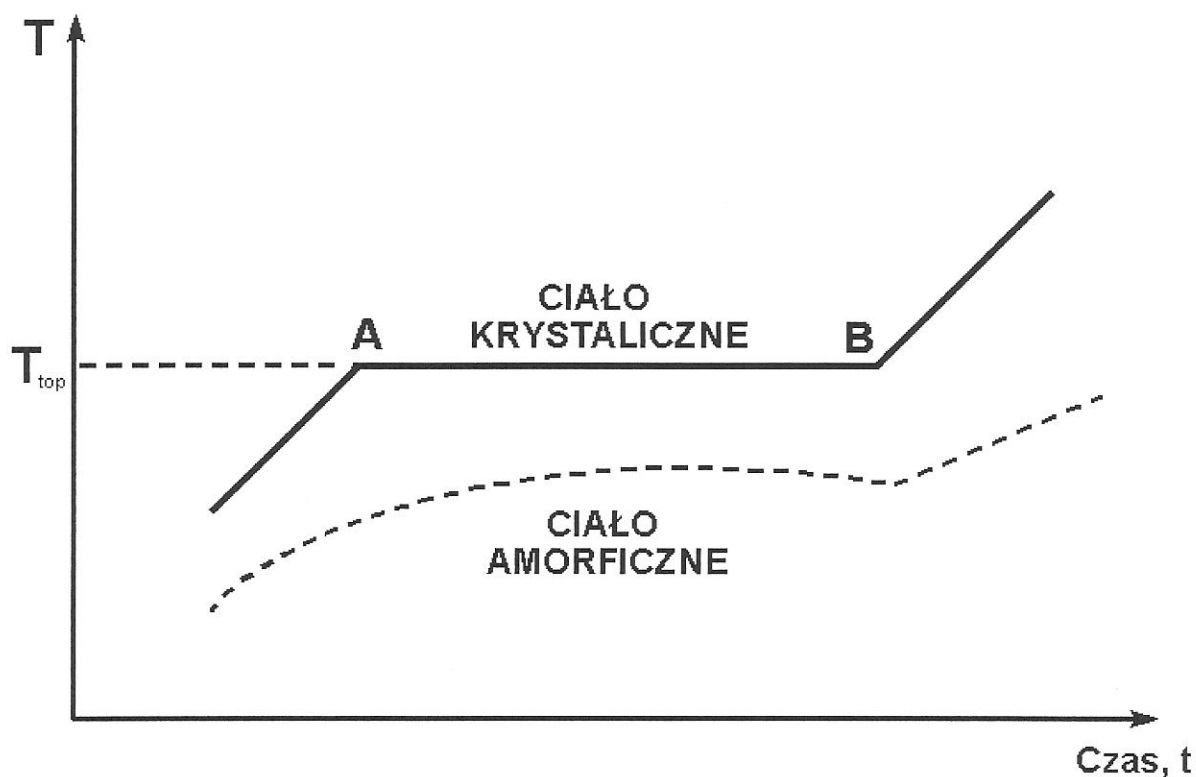
W procesie przygotowania postaci leku w formie dostarczanej choremu konieczne jest sprawdzenie jego fizycznej stabilności i ustalenie czy substancje dodatkowe (excipients) nie wpływają na biologiczne właściwości substancji czynnej. Najogólniej chodzi o wykrycie potencjalnych niezgodności recepturowych. Nie bez znaczenia jest też ustalenie w jakiej postaci (amorficznej czy krystalicznej) występuje substancja czynna w podawanej postaci leku. Jest to ważne dlatego, że amorficzna forma leku ma zwykle wyższą biodostępność niż forma krystaliczna. Zastosowanie DSC pozwala na stosunkowo szybkie ustalenie czy badany lek o określonym składzie i w zadanych warunkach podawania będzie występował w bardziej przyswajalnej formie amorficznej czy też w mniej dostępnej formie krystalicznej. Technika ta umożliwia więc stosunkowo szybkie stworzenie takiej kompozycji składników, która zapewni występowanie leku w formie amorficznej.

Technika DSC pozwala także na ustalenie która z dodanych do leku substancji towarzyszących oddziałuje z lekiem. Jest to możliwe dlatego, że w przypadku takiego oddziaływania (reakcji chemicznej) będzie występował jakiś efekt cieplny, który będzie zarejestrowany w czasie skanowania próbki leku z substancją interferującą za pomocą kalorymetru skaningowego.

TOPNIENIE I KRYSTALIZACJA

Proces przechodzenia ze stanu stałego w stan ciekły nazywamy topnieniem. Proces ten wymaga dostarczenia ciepła, które dla jednostkowej masy substancji nosi nazwę **ciepła topnienia**. Proces ten dla substancji krystalicznych zachodzi w określonej temperaturze. Zakładając, że ilość dostarczanego ciepła na jednostkę czasu ma wartość stałą otrzymamy zależność temperatury od czasu dla ciała, które podlega procesowi topnienia w postaci przedstawionej na ryc. 4. Linia ciągłą pokazana jest zależność temperatury od czasu dla ciał krystalicznych. Temperatura ciała wzrasta wraz z upływem czasu, kiedy dostarczane jest ciepło. Po osiągnięciu temperatury topnienia, punkt A, ciepło zużywane jest na proces topnienia i temperatura pozostaje stała. Kiedy stopieniu ulega cała masa, punkt B, temperatura fazy ciekłej zaczyna dalej wzrastać.

Ryc. 4



W przypadku ciał amorficznych nie ma określonej temperatury topnienia. Przechodzenie ciała w stan ciekły odbywa się w określonym przedziale temperatury. Jest to rezultatem podobnej struktury ciał amorficznych i cieczy (brakiem uporządkowania atomów i cząsteczek na dużych odległościach).

Procesem odwrotnym do topnienia jest proces krzepnięcia albo inaczej – krystalizacji. W procesie tym ciało oddaje ciepło, a sam proces rozpoczyna się także na centrach

krystalizacji, podobnie jak na centrach kondensacji w przypadku skraplania. Także podobnie i tu możliwy jest proces przechłodzenia cieczy i pozostawanie jej w stanie metastabilnym. Drobną niejednorodność w postaci zanieczyszczenia może wówczas spowodować proces krystalizacji (bardziej ogólnie – solidyfikacji, gdyż nie zawsze powstający stan ma strukturę krystaliczną). W przypadku silnych, gwałtownych przechodzeń, możliwe jest przejście cieczy w stan amorficzny ciała stałego.