

05

Фазовый переход пар–кристалл при синтезе пленок парацетамола методом вакуумного испарения и конденсации

© А.П. Беляев,¹ В.П. Рубец,² В.В. Антипов,² Н.С. Бордей,¹ В.И. Зарембо²

¹ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376 Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург
e-mail: Belyaev 1951@mail.ru

(Поступило в Редакцию 16 мая 2013 г.)

Сообщено о структурных и технологических исследованиях фазового перехода пар–кристалл при синтезе пленок парацетамола моноклинной сингонии методом вакуумного испарения и конденсации в диапазоне температур 220–320 К. Выявлен сложный характер превращения, сопровождающийся образованием гелеобразной фазы. Результаты интерпретируются в рамках модели, согласно которой фазовый переход пар–кристалл не является простым фазовым переходом первого рода, а является нелинейной суперпозицией двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Приведены микрофотографии поверхности пленок на разных стадиях формирования.

В 1999 г. увидела свет теоретическая работа [1], авторы которой доказывали, что фазовый переход пар–кристалл не является простым фазовым переходом первого рода, а является нелинейной суперпозицией двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Тогда работа вызвала неоднозначную оценку. И хотя позднее некоторые из предположений авторов использовались при анализе процессов формирования эвтектик [2] и кинетики переключения сегнетоэлектриков [3], широкого признания идея авторов не получила. Сегодня при изучении процессов формирования толстых пленок парацетамола, мы столкнулись с экспериментальными результатами, которые, как нам представляется, однозначно свидетельствуют в пользу авторов работы [1]. Изложению полученных нами экспериментальных данных и посвящена настоящая работа.

В качестве модельного объекта выбран парацетамол, свойства которого зависят от кристаллической структуры [4], благодаря чему он представляет интерес для разработки различных приложений на его основе. Модельные объекты синтезировались путем вакуумного испарения порошка парацетамола из специального кварцевого реактора при температуре 420 К с последующей конденсацией на подложку [5]. Вакуум поддерживался на уровне 10^{-3} Па. Структурные исследования проводились на оптическом микроскопе МБС-10.

Толщина пленок составляла $\sim 1000 \mu\text{m}$.

Исследовалась кинетика формирования толстых пленок парацетамола на медной подложке в диапазоне температур 220–320 К. В результате исследований удалось установить, что визуально наблюдаемые механизмы формирования пленок при низких и высоких температурах существенно различаются. Температурной границей, изменяющей механизм, являлся 0°C .

При температуре подложки 0°C и выше процесс формирования начинался с образования прозрачной пленки (рис. 1, *a*), в которой почти сразу проявлялись нитевидные образования. На этой стадии пленка представляет собой гелеобразную липкую систему, плотно сцепленную с подложкой. При изотермическом выдерживании такой пленки она медленно белела и затвердевала. На рис. 1, *b, c* показано, как менялось изображение пленки в микроскопе при кристаллизации пленки. Вначале (примерно через 30 min, рис. 1, *b*) в матрице пленки появлялись белые включения, затем их количество возрастало (рис. 1, *c*, через 2 h) и, наконец, вся пленка становилась твердой и белой. Процесс затвердевания характеризовался наличием границы твердое тело–гель, распространяющейся от подложки к открытой поверхности пленки. После затвердевания пленка имела кристаллическую структуру (см. ниже).

Процесс затвердевания можно было ускорить термически или механически, например прикосновением к пленке иглой.

При температурах подложки ниже 0°C формирование пленки так же начиналось с образования прозрачной пленки, в которой при некоторой критической толщине возникали трещины (рис. 2, *a*). Образование трещин инициировало кристаллизацию (пленка начинала белеть, рис. 2, *b*). Однако в отличие от механизма формирования при высоких температурах пленка была твердофазной. Распространение реакции кристаллизации происходило за время менее чем 15 min. В ряде случаев процесс сопровождался выбросом продукта в объем.

После завершения переходных процессов образцы, синтезированные как при высоких, так и при низких температурах, представляли собой кристаллическое вещество моноклинной сингонии. Его типичный спектр рентгеновских лучей демонстрирует рис. 3. ИК-спектр исследованных образцов представлен на рис. 4.

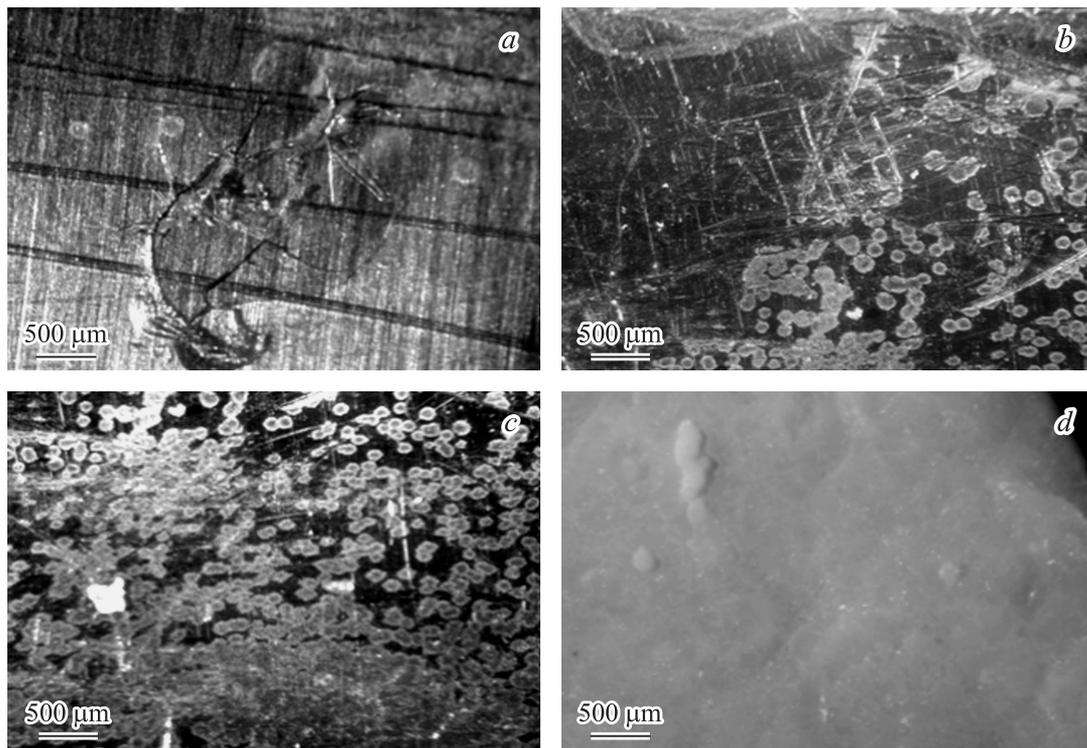


Рис. 1. Микрофотографии пленки парацетамола, синтезированной при температуре подложки $T_s = 300$ К на разных стадиях формирования: *a* — через 5 min после синтеза, *b* — через 30 min, *c* — через 2 h, *d* — через 24 h.

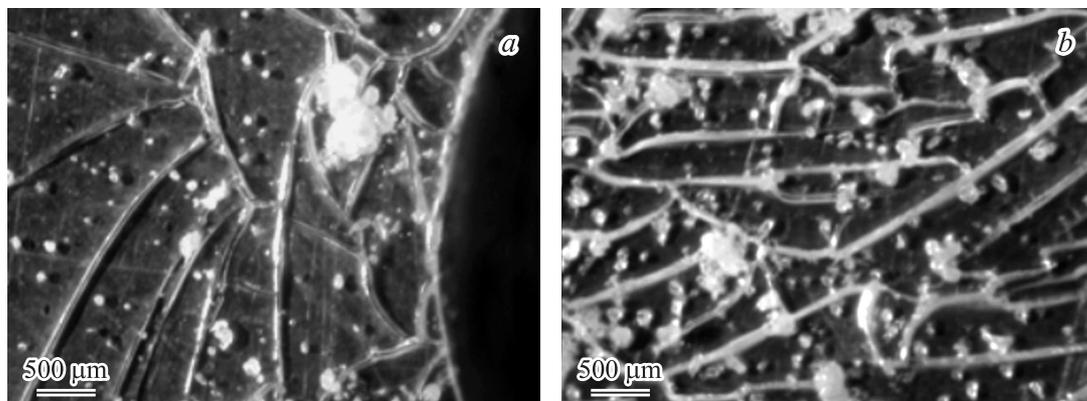


Рис. 2. Микрофотографии пленки парацетамола, синтезированной при температуре подложки $T_s = 223$ К на разных стадиях формирования: *a* — через 5 min после синтеза, *b* — через 20 min.

Он также не зависел от условий синтеза образцов и полностью соответствовал Государственной фармакопее.

Несмотря на визуальное отличие кинетики формирования пленок при высоких и низких температурах, в них можно проследить ряд общих особенностей.

1. Начальное состояние пленки гелеобразное или стеклообразное. После завершения переходных процессов образец кристаллический.

2. Фазовый переход может ускоряться тепловым или механическим воздействием. Он может возникнуть и самопроизвольно при изотермическом выдерживании.

3. Процесс кристаллизации имеет место при достижении некоторой критической толщины.

4. При кристаллизации пленка трескается, отслаивается, возможен выброс продукта в объем. Распространение реакции происходит за время не менее чем 15 min.

Выявленные особенности полностью соответствуют модельным представлениям авторов [1]. Кристалл и пар отличаются друг от друга не только количественно, но и качественно — дальним порядком, и не существует непрерывного перехода, переводящего пар в кристалл. В связи с этим переход пар–кристалл не может осуществляться в виде простого фазового перехода первого

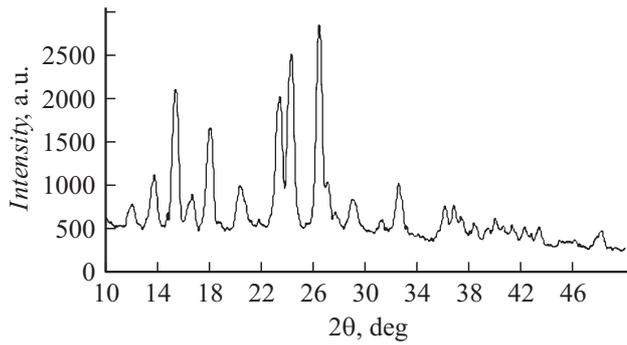


Рис. 3. Спектр дифракции рентгеновских лучей пленок парацетамола.

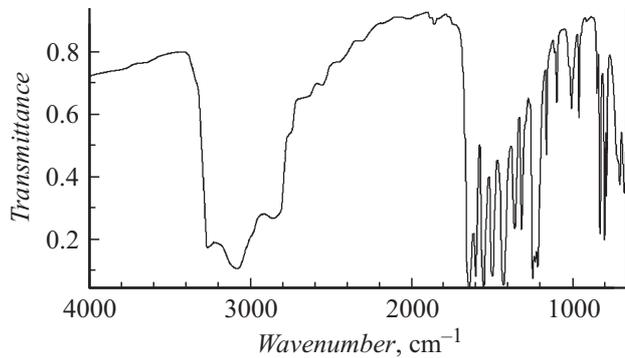


Рис. 4. Инфракрасный спектр пленок парацетамола.

рода. Он должен осуществляться как суперпозиция двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и перехода второго рода с изменением упорядоченности, что можно было наблюдать в рассматриваемом эксперименте как процесс образования геля и его затвердевания в сочетании с образованием кристаллической структуры.

Процесс образования геля осуществлялся относительно быстро. Его высокую скорость [6]:

$$k_f = (kT)\gamma \exp\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right) \\ = (kT)\gamma \exp\left(\frac{\Delta S}{R}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H}{RT}\right),$$

где k_f — константа скорости превращения, k — константа Больцмана, γ — некоторая постоянная, T — температура, R — универсальная газовая постоянная, ΔG , ΔS , ΔH — молярная энергия Гиббса, молярная энтропия и молярная энтальпия активации соответственно, обеспечивало почти полное отсутствие энергии активации $\Delta G = (\Delta H - T\Delta S)$. Переход пар–гель не требовал значительного уменьшения ΔS и сопровождался выделением тепла $\Delta H < 0$.

Установление же порядка в системе — образование кристаллов — протекало несравненно медленнее. Это было связано с необходимостью существенного уменьшения энтропии ($\Delta S < 0$), которое, в свою очередь,

требовало от системы совершения значительной работы. Молекулярные же кристаллы, к которым относится и парацетамол, отличаются малой величиной энтальпии активации ΔH . Поэтому процесс упорядочения в них требует больших временных затрат.

При низких температурах процесс кристаллизации ускорялся за счет энергии упругих сил, возникающей при образовании трещин в стеклообразной (аморфной) пленке парацетамола на первой стадии синтеза. Возникновение же кристаллической фазы, поскольку удельный объем аморфной и кристаллической фаз различается, способствовало дальнейшему растрескиванию. В результате оба процесса оказывались связанными положительной обратной связью.

В заключение обратим внимание на работу [7], данные которой коррелируют с нашими результатами и где представлены результаты дифференциального термического анализа молекулярных кристаллов дикарбоновых кислот. Авторы работы установили, что в кристаллах пробковой кислоты переход из расплавленного в кристаллическое состояние совмещает в себе переходы первого и второго родов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 12-03-00711-а).

Список литературы

- [1] Кукушкин С.А., Осипов А.В. // Неорганические материалы. 1999. Т. 35. С. 661.
- [2] Кукушкин С.А., Осипов А.В. ЖФХ. 2003. Т. 77. С. 1830.
- [3] Кукушкин С.А., Осипов А.В. ФТТ. 2001. Т. 43. С. 80.
- [4] Beyer T., Graeme M.D., Price S.L. // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 5086.
- [5] Беляев А.П., Рубец В.П., Антипов В.В., Еремина Е.О. // ФТТ. 2011. Т. 53. С. 1440.
- [6] Christian J.W. The theory of Transformation in Metals and Alloys. Part I. Equilibrium and General Kinetic Theory. NY: Pergamon Press, 1975. 807 p.
- [7] Егоров В.И., Марихин В.А., Мясникова Л.П. ФТТ. 2013. Т. 55. С. 975.