

Фазовые превращения при формировании кристаллов парацетамола из паровой фазы

© А.П. Беляев,¹ В.П. Рубец,² В.В. Антипов,² Н.С. Бордей¹

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

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: Alexei.Belyaev@pharminnotech.com

(Поступило в Редакцию 24 декабря 2013 г.)

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии проведен анализ фазовых превращений при формировании кристаллов парацетамола из паровой фазы. Установлено, что фазовый переход пар–кристалл осуществляется сложным образом в виде суперпозиции двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Переход второго рода протекает в виде размытого фазового перехода с образованием некоей „предпереходной фазы“, необратимо расходуемой в процессе фазового превращения, результатом которого являются кристаллы ромбической сингонии. Приведены данные рентгенофазового анализа и микрофотографии.

Введение

В [1] сообщалось о сложном характере фазового перехода пар–кристалл при вакуумном синтезе кристаллов парацетамола. Переход осуществлялся как суперпозиция двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Дальнейшие исследования превращения показали, что упругие напряжения, возникающие при переходе второго рода, блокируют фазовый переход. В таких системах искажается рельеф потенциальной энергии [2, 3], и процесс зародышеобразования непосредственно в исходной фазе становится маловероятным, что приводит к образованию промежуточного состояния, в котором зародыши образуются гораздо легче. Удобным модельным объектом для исследований подобного рода превращений оказался парацетамол, результатам изучения фазовых превращений в котором посвящена настоящая работа.

1. Эксперимент

Модельные объекты синтезировались путем вакуумного испарения порошка парацетамола кристаллов моноклинной сингонии из специального кварцевого реактора при температуре 420 К с последующей конденсацией пара на медную подложку [1], температура которой $T_s = 300$ К. Толщина пленок составляла величину $\sim 1000 \mu\text{m}$. Вакуум поддерживался на уровне $\sim 10^{-3}$ Па. Тепловые свойства изучались в специальной калориметрической ячейке (модифицированный аналог DSC-2), позволявшей производить исследования непосредственно в процессе синтеза образцов. Скорость нагревания и охлаждения соответствовала 10 К/мин. Измерения проводились в области температур 290–390 К.

Структурные исследования проводились на дифрактометре ДРОН-4 и оптическом микроскопе МБС-10.

2. Результаты и их обсуждение

На рис. 1 приведены типичные кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученные при нагревании (сплошные линии) и охлаждении (пунктирные линии) образца парацетамола на разных стадиях

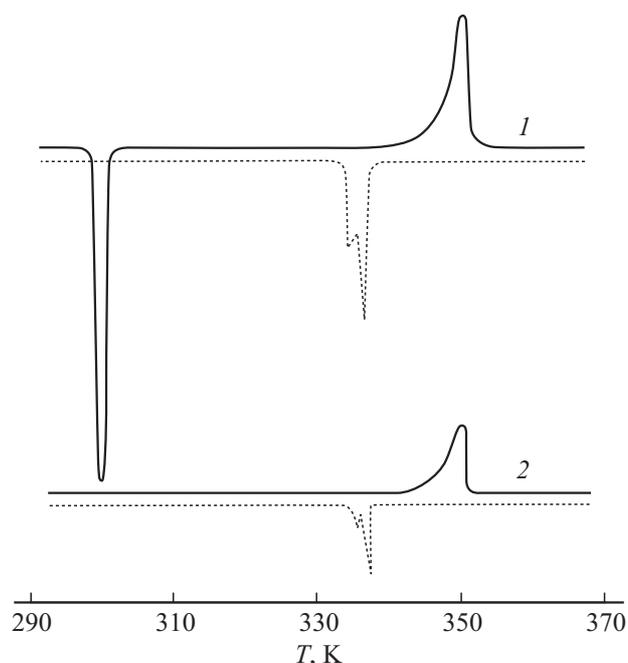


Рис. 1. Кривые ДСК, полученные при нагревании (сплошные линии) и охлаждении (пунктирные линии) образца парацетамола, снятые при первом (1) и втором (2) циклах нагрев–охлаждение.

его жизни. Кривая 1 снята непосредственно при синтезе образца с последующим после синтеза нагреванием (охлаждением); кривая 2 соответствует второму циклу нагревания и охлаждения. На кривых видны экзотермические и эндотермические пики, амплитуды которых от цикла к циклу уменьшались. В третьем цикле пики вообще не регистрировались.

Свежеприготовленная пленка представляла собой гелеобразную липкую систему, плотно сцепленную с подложкой, в матрице которой можно было обнаружить белые включения (рис. 2*a*). После проведения трех циклов нагрев–охлаждение пленка белела и затвердела (рис. 2*b*).

Изменения морфологии пленки сопровождались изменениями ее кристаллической структуры. Об этом свидетельствуют данные рентгенофазового анализа (рис. 3). Если свежеприготовленная пленка имела кристаллическую структуру соответствующую моноклинной сингонии (рис. 3*b*), ее принято обозначать как Форма I [4], то после трех циклов ДСК-структура становилась ромбической (рис. 3*a*), ее принято обозначать как Форма II.

Форма II считается неустойчивой [4–6]. В нашем случае плавление образца или измельчение пленки способствовали перекристаллизации в Форму I (рис. 3 в [1]). Форму II получают только специальными методами. Авторы работ [4,6] наблюдали перекристаллизацию Формы I в Форму II при проведении слож-

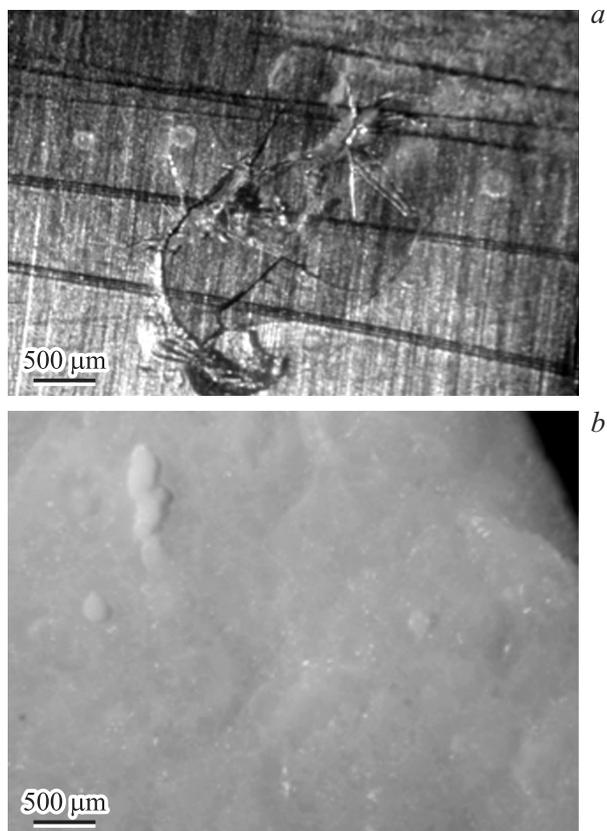


Рис. 2. Микрофотографии свежеприготовленной (*a*) и после фазовых превращений (*b*) пленки парацетамола.

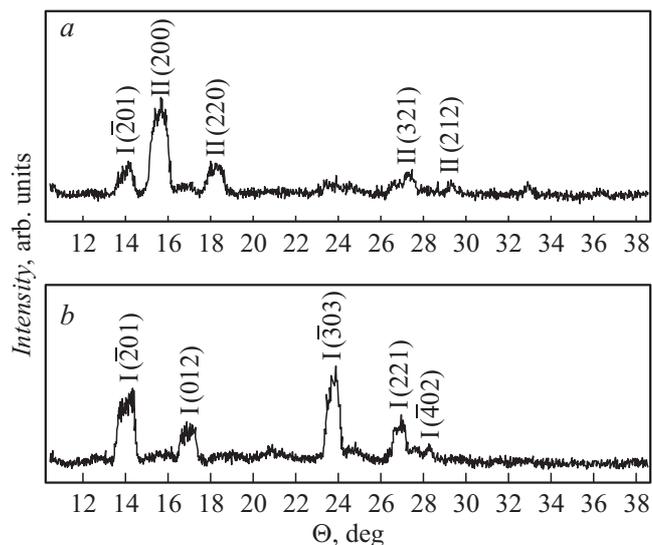


Рис. 3. Спектр дифракции рентгеновских лучей свежеприготовленной (*b*) и после фазовых превращений (*a*) пленки парацетамола.

ных циклов нагревание–охлаждение со стекловидной массой парацетамола. Процесс сопровождался возникновением экзотермических пиков на кривых ДСК при $T_{\max} = 340–349$ К, что почти совпадает с данным нашего эксперимента (рис. 1). Гистерезис эндо- и экзопиков в циклах нагревание — охлаждение связан как с методическими, так и с физическими причинами. Методическая причина смещения пиков при использовании метода ДСК связана с наличием термосопротивления образца в колориметрической ячейке, которое существенно зависит от массы и скорости сканирования [7]. Оно может быть учтено при вариации скоростей сканирования. В нашем опыте наблюдалась зависимость положения пиков от скорости сканирования, но, к сожалению, приборные возможности не позволили осуществить методику [8] и получить истинные, методически неискаженные значения температур фазовых превращений.

В работе [1] нами было показано, что фазовый переход пар–кристалл при вакуумном синтезе кристаллов парацетамола осуществляется как суперпозиция двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности, что можно было наблюдать как процесс образования гелеобразной фазы в сочетании с образованием кристаллической структуры. Данные ДСК (рис. 1) свидетельствуют, что вторая часть превращения также осуществляется сложным образом: с образованием некоего промежуточного состояния. Форма кривых ДСК указывает, что превращение относится к размытым фазовым переходам [9]. Причиной размытия, являются упругие деформации, сопровождающие фазовый переход [9,10]. При размытом фазовом переходе превращение охватывает не весь объем образца одновременно, а охватывает вначале лишь его часть вблизи дефектов,

где возникают зародыши новой фазы. Их можно видеть на микрофотографиях в виде белых островков (рис. 2). Изменение фазового состояния происходит постепенно, в некотором интервале температур. Увеличение объема новой фазы происходит порциями, путем их присоединения к новой на межфазных границах. В нашем случае новая фаза (Форма II) возникает из некоего предпереходного состояния, которое является обратимым. Об его обратимости свидетельствуют экзотермический пик на кривой ДСК, возникающий при охлаждении образца и эндотермический пик при повторном нагревании. Уменьшение амплитуды пиков от цикла к циклу указывает на постепенный характер превращения и на необратимый распад „предпереходной фазы“.

Возникновение предпереходной фазы, мы связываем с упругими напряжениями, сопровождающими переход. Процесс зародышеобразования непосредственно в исходной фазе становится маловероятным, и это приводит к образованию промежуточного состояния, в котором зародыши образуются гораздо легче.

Заключение

Представленные результаты позволяют констатировать, что фазовый переход пар–кристалл при вакуумном синтезе парацетамола из паровой фазы осуществляется сложным образом в виде суперпозиции двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Переход второго рода протекает в виде размытого фазового перехода с образованием некоей предпереходной фазы, необратимо расходуемой в процессе фазового превращения.

Методика вакуумного синтеза из паровой фазы с использованием циклов нагрев–охлаждение позволяет получать кристаллы парацетамола ромбической модификации (Форма II).

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

Список литературы

- [1] Беляев А.П., Рубец В.П., Антипов В.В., Бордей Н.С., Зарембо В.И // ЖТФ. 2014. Т. 84. Вып. 3. С. 141–143.
- [2] Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. Основы химической кинетики. М.: Мир. 1983. 528 с.
- [3] Де Донде Т., Ван Риссельберг П. Термодинамическая теория сродства. М: Металлургия. 1984. 134 с.
- [4] Martino P.Di., Confant P., Drache M., Huvenne J.-P., Guyot-Hermann A.-M. // J. Thermal Analysis. 1997. Vol. 48. P. 447–458.
- [5] Delmas T., Shah U.V., Robert M.M., Williams D.R., Heng J.Y.Y // Powd. Technol. 2013. Vol. 236. P. 24–29.
- [6] Martino P.Di., Guyot-Hermann A.-M., Conflan P.T., Drache M., Guyot J.-C. // Intern. J. Pharmac. 1996. Vol. 128. P. 1–8.
- [7] Bershtein V.A., Egorov V.M. Differential scanning calorimetry of polymers: physics, chemistry, analysis, technology. NY: Ellis Harwood, 1994. 320 с.
- [8] Егоров В.И., Марихин В.А., Мясникова Л.П. // ФТТ. 2013. Т. 55. Вып. 5. С. 975–980.
- [9] Малыгин Г.А. // УФН. 2001. Т. 171. № 2. С. 187–211.
- [10] Беляев А.П., Рубец В.П., Калинин И.П. // ЖТФ. 2001. Т. 71. Вып. 4. С. 133–135.