

**Uniwersytet Śląski – Instytut Chemii – Zakład Krystalografii**  
**Laboratorium specjalizacyjne**

*Specjalność: chemia sądowa*

Wyznaczanie temperatury topnienia, stopnia krystaliczności i ilości zanieczyszczeń w wybranych preparatach medycznych zawierających kwas acetylosalicylowy

5 godz.

**Cel ćwiczenia:** Zapoznanie się z problematyką związaną z identyfikacją substancji farmaceutycznych, wyznaczenie ich temperatury topnienia oraz stopnia krystaliczności i zanieczyszczenia

**Aparatura:** komputer PC, program Origin, dane termiczne (DSC i TG) dla kwasu acetylosalicylowego oraz leków: Polopiryna S, Aspirin Bayer, Acard, Aspirin C, Proficar, Abrea, Excedrin, Asprocol.

## I. WPROWADZENIE

### **Analiza termiczna – definicja, podział, zastosowanie**

Pod pojęciem analizy termicznej rozumie się charakterystykę określonych właściwości fizycznych danej próbki w funkcji temperatury, w warunkach kontrolowanego programu temperatury (17).

Zmiany właściwości fizycznych substancji takich jak: temperatura, masa, entalpia, właściwości elektryczne, magnetyczne, mechaniczne itp. mogą obejmować pomiary termoanalityczne. Pomiar zmian określonych właściwości substancji prowadzi do danej techniki analizy termicznej (tabela 1).

Tabela 1. Przegląd wybranych metod analizy termicznej.

<b>TO</b>	Termooptometria	Własności optyczne
<b>TD</b>	Termodylatometria	Zmiana wymiarów
<b>TE</b>	Termoelektrometria	Przepływ prądu elektrycznego
<b>TG</b>	Termomagnetometria	Magnetyzacja
<b>TA</b>	Termoakustymetria	Przepływ fal akustycznych

<b>TS</b>	Termosonimetria	Natężenie efektów dźwiękowych
<b>TGA</b>	Termograwimetria	Zmiana masy
<b>TMA</b>	Analiza termomechaniczna	Deformacja pod wpływem obciążeń
<b>DTMA</b>	Dynamiczna analiza termomechaniczna	Moduł tłumienia drgań wywołanych oscylacyjnym obciążeniem
<b>DEA</b>	Dielektryczna analiza termiczna	Polaryzacja elektryczna
<b>DTA</b>	Różnicowa analiza termiczna	Różnica temperatur
<b>DSC</b>	Różnicowa kalorymetria skaningowa	Przepływ strumienia ciepła (swobodny lub kompensowany)
<b>EGA</b>	Analiza składu produktów gazowych	Analiza składu chemicznego wydzielanych gazów
<b>ETA</b>	Emanacyjna analiza termiczna	Oznaczanie wydzielających się radioaktywnych składników gazowych

W praktyce stosuje się wiele metod termodynamicznych, jednak do najbardziej popularnych należą:

- Termograwimetria (TGA - Thermogravimetric Analysis),
- Różnicowa analiza termiczna (DTA - Differential Thermal Analysis),
- Różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC - Differential Scanning Calorimetry)

Rezultaty technik termicznych przedstawia się za pomocą krzywych termoanalitycznych, które obrazują zależność mierzonej właściwości fizycznej od temperatury. Przy rejestrowaniu krzywych na osi odciętych zapisuje się temperaturę lub czas, natomiast na osi rzędnych zmianę wybranej właściwości fizycznej, wskazując czy dana zmiana jest egzotermiczna czy endotermiczna. Niekiedy rejestruje się także ich pierwsze pochodne uzyskując krzywe różnicowe, które określają szybkość zmian mierzonego parametru, czym ułatwiają rozróżnienie nakładających się efektów termicznych oraz precyzyjne wyznaczenie temperatur pików.

Analiza termiczna może być stosowana w szerokim zakresie badań. Na przykład:

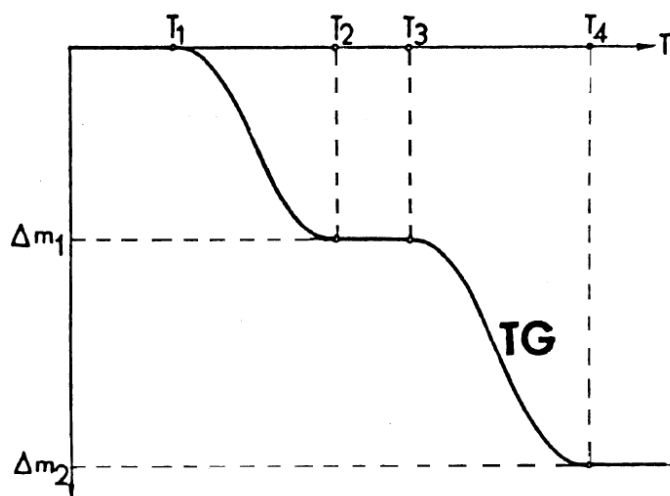
- analiza fazowa,
- oznaczanie składu chemicznego,
- oznaczanie czystości,
- wyznaczanie parametrów kinetycznych reakcji,

- temperatura zeszklenia,
- wyznaczanie temperatury i ciepła topnienia nowo zsyntezowanych związków,
- obserwowanie zmian polimorficznych substancji,
- opisanie czynności optycznych substancji,
- badanie, synteza, sieciowanie polimerów.

## TERMOGRAWIMETRIA (TG)

Termogravimetria (TG) to metoda, w której mierzy się zależność pomiędzy zmianą masy próbki podczas ogrzewania. Termogravimetrię stosuje się w badaniach, w których ogrzewanie próbki powoduje zmianę jej masy. Strata masy może być spowodowana:

- desorpcją zaadsorbowanych gazów (pary wodnej, powietrza)
- utlenieniem z jednoczesnym wydzielaniem produktów gazowych
- degradacją termiczną z jednoczesnym wydzielaniem produktów gazowych (np. piroliza, rozkład soli nieorganicznych)



Rys. 1. Krzywe TG. Zależność masy badanej próbki od temperatury.

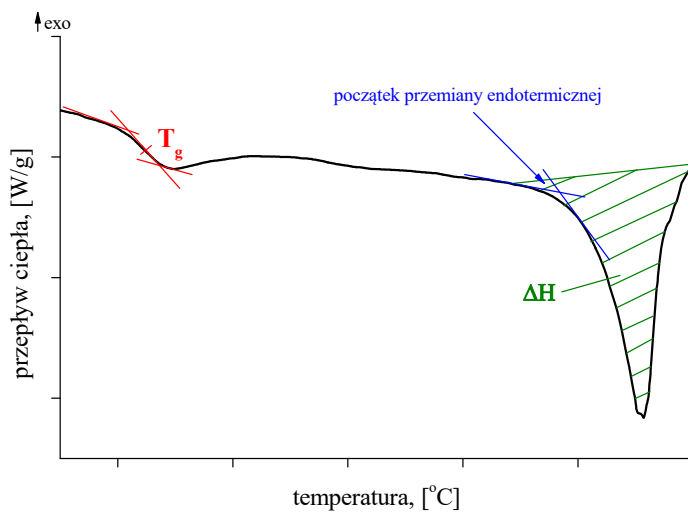
## SKANINGOWA KALORYMETRIA RÓŻNICOWA DSC (DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY)

Metoda DSC umożliwia badanie efektów cieplnych towarzyszących procesom zachodzącym podczas ogrzewania lub chłodzenia badanej substancji, a także efektów cieplnych zachodzących w określonym czasie w warunkach izotermicznych. Jest to metoda

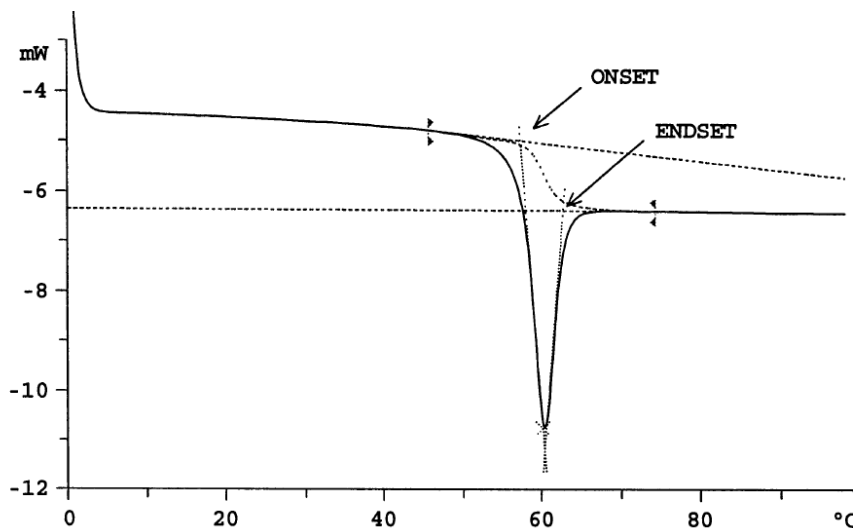


Każda przemiana fizyczna lub chemiczna zachodzi w pewnym przedziale czasowym, a więc w określonym zakresie temperatury. Dany efekt cieplny można scharakteryzować następującymi wartościami (rys. 3 – 5):

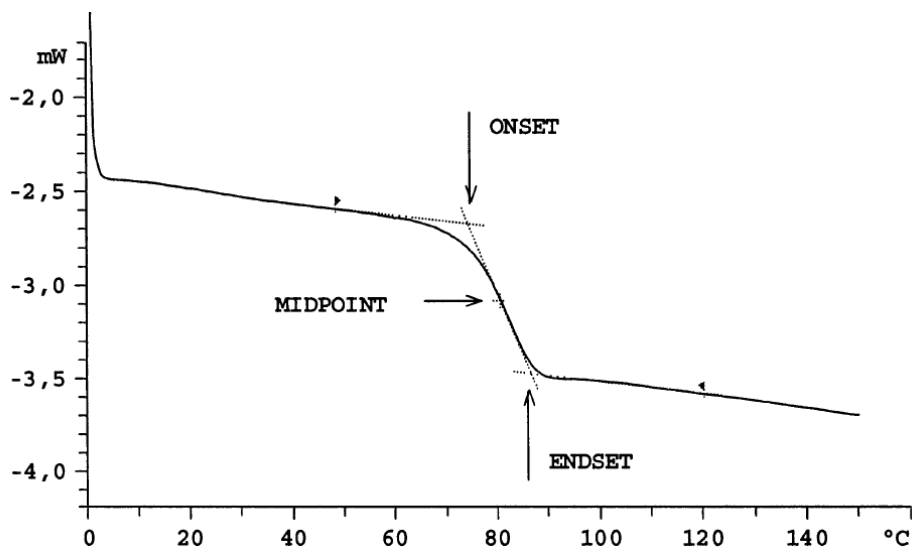
- temperaturą jego początku
- temperaturą *onset* (tzw. temperaturą najazdu na pik), która wyznacza się w przecięciu linii podstawowej i linii prostej uzyskanej w wyniku ekstrapolacji ramienia piku
- temperaturą *endset*, którą wyznacza się w przecięciu linii prostej uzyskanej w wyniku ekstrapolacji ramienia piku i linii podstawowej



Rys. 3. Wyznaczanie temperatury początku przemiany endotermicznej.



Rys. 4. Wyznaczanie temperatury *onset* i *endset* dla efektu endotermicznego.



Rys. 5. Wyznaczanie temperatury *onset* i *endset* dla procesu dewitryfikacji (zeszklenia).

### **Zastosowanie metod analizy termicznej w badaniach substancji farmaceutycznych**

W przemyśle farmaceutycznym analiza termiczna znalazła zastosowanie do charakteryzowania substancji stosowanych jako składniki leków, określania ich czystości, kompatybilności i stabilności termicznej. Szczególnie istotne z punktu widzenia analizy jakości jest kontrolowanie własności wytwarzanych w czasie procesu produkcyjnego substancji leczniczych. W przemyśle farmaceutycznym metody analizy termicznej (głównie DSC i TG) stosowane są do:

- pomiaru temperatury i ciepła topnienia,
- wyznaczania czystości substancji farmaceutycznych,
- badania związków cząsteczkowych,
- badania przemian polimorficznych,
- określania kompatybilności,
- wyznaczania stabilności termicznej,
- ilościowego oznaczania wody krystalizacyjnej i wody zaabsorbowanej,
- badania czynności optycznej.

Metoda DSC jest wygodna w stosowaniu, dokładne wyniki otrzymuje się dość szybko, a do analizy potrzebne są niewielkie ilości badanej substancji.

### Wyznaczanie temperatury topnienia i ciepła topnienia.

Jedną z zasadniczych cech każdego związku jest jego temperatura topnienia, którą można wyznaczyć za pomocą metody DSC. Dodatkowo, na podstawie kształtu piku można wnioskować o obecności innych związków w badanej substancji. Ciepło topnienia wyznacza się z pola powierzchni, które zawarte jest między konturem piku a linią bazową. Przy znajomości ciepła topnienia analizowanej substancji można wyznaczyć stopień jej krystaliczności:

$$W_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \quad (1)$$

gdzie:

- $\Delta H_m$  – ciepło topnienia analizowanej substancji,
- $\Delta H_m^0$  – ciepło topnienia substancji całkowicie krystalicznej (%  $W_c = 100$ ).

Znając wartość stopnia krystaliczności analizowanej substancji możliwe jest wnioskowanie o jej rozpuszczalności.

### Wyznaczanie czystości substancji farmaceutycznych

Zdefiniowanie stopnia czystości substancji, które znajdują zastosowanie w przemyśle farmakologicznym jest czynnikiem istotnym, ze względu na ich aktywność i bezpieczeństwo stosowania. Dzięki DSC można wyznaczyć czystość substancji szybko i precyzyjnie, nawet jeśli rodzaj zanieczyszczeń jest nieznan, jednak metoda ta może być stosowana w określonych warunkach, a ilość zanieczyszczeń nie powinna przekraczać 5%.

Od ułamka molowego zanieczyszczeń zależy obniżenie wartości temperatury topnienia analizowanej substancji, która zawiera zanieczyszczenia – równanie van't Hoffa:

$$\Delta T = - \frac{RT_0^2}{H_0} \cdot X \quad (2)$$

gdzie:

- $\Delta T$  – różnica temperatur między czystą substancją a substancją badaną,
- $R$  – stała gazowa,
- $H_0$  – ciepło topnienia,
- $X$  – ułamek molowy zanieczyszczeń.

## WYKONANIE ĆWICZENIA

W ćwiczeniu wykonana będzie analiza termiczna DSC/TG kwasu acetylosalicylowego oraz wybranych leków zawierających kwas acetylosalicylowy. W ramach zajęć zaplanowano:

- analizę termogramów DSC/TG wybranych polimerów,
- odczytanie temperatury początku przemiany endotermicznej, temperatury topnienia oraz temperatury *onset* i *endset* obszaru przejść topnienie/krystalizacja określenie stopnia zanieczyszczenia i krystaliczności badanych leków.

### Opracowanie wyników:

Wyniki pomiarów (termogramy) opracowane będą przy pomocy programów Excel i Origin.

1. Otworzyć plik .xlsx dla odpowiedniego preparatu
2. Wyznaczyć z danych pomiarowych wartości: Heat Flow (mW/mg) oraz zmiany masy (TG%)
3. Skopiować wyznaczone dane do programu Origin
4. Wykonać wykres zależności strumienia ciepła (Heat Flow) oraz zmiany masy (TG) od temperatury.
5. Z wykresu odczytać: temperaturę początku przemiany endotermicznej, temperaturę topnienia oraz temperatury *onset* i *endset*
6. W oparciu o wzory 1 i 2 obliczyć stopień krystaliczności i ułamek molowy zanieczyszczeń.

Do obliczeń przyjąć następując wartości dla aspiryny:

- Entalpia topnienia = 31.01kJ/mol, wartość ta po przeliczeniu na dane odpowiednie do danych otrzymanych z badań DSC wynosi 172.12 J/g.
- temperatura topnienia czystej aspiryny  $T_0 = 135^{\circ}\text{C}$
- stała gazowa  $R = 8.314 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$

### Sprawozdanie z przeprowadzonego ćwiczenia powinno zawierać:

- nazwisko wykonawcy, datę i tytuł przeprowadzonego ćwiczenia,
- wyniki zebrane w tabelach
- wnioski





