

УДК 543.422.3-74

**РАСЧЕТНО-ГРАФИЧЕСКИЙ СПОСОБ АНАЛИЗА ТЕРМОГРАММ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧИСТЫХ ВЕЩЕСТВ****Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Ельцова Н.О.***ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения РФ, Курск, e-mail: budko.e@list.ru*

Применение термоаналитического подхода к выявлению структурно-функциональных особенностей чистых веществ и их смесей позволяет существенно повысить информативность и развить наши представления об особенностях процесса кристаллизации и связанных с ним возможных межкомпонентных взаимодействиях. Исследованы закономерности изменения температуры охлаждения расплава фармацевтических и пищевых субстанций от времени течения процесса. Авторами предложен метод расчетно-графического дифференцирования термограмм, позволяющий выявлять участки процессной стабильности для определения качественных и количественных характеристик основного компонента, наличия существующих кристаллизационных примесей; показано применение метода в анализе термограмм лекарственных РСО напроксен и лимонная кислота; проведено сравнительное изучение степени чистоты и разнородности существующих примесей некоторых образцов лимонной кислоты квалификации ХЧ и «для пищевой промышленности».

Ключевые слова: термограммы, кривые охлаждения, кристаллизация, расплавы, напроксен, лимонная кислота, анализ термограмм, расчетно-графический метод

**SETTLEMENT AND GRAPHIC THERMOGRAPHY ANALYSIS
AND ITS APPLICATION FOR THE CHARACTERIZATION OF PURE SUBSTANCES****Budko E.V., Yampolskiy L.M., Eltsova N.O.***Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: budko.e@list.ru*

The using of thermoanalytical approach to identify the structural – functional characteristics of pure substances and mixtures can significantly increase the information and develop our understanding of the peculiarities of the crystallization process and related interconnect possible interactions. The regularities of changes in the temperature of the cooling melt pharmaceutical and nutritional substances from the process of the passage of time. The authors propose a method of settlement-graphic differentiation of thermal images, allowing to identify the areas of process stability to determine the qualitative and quantitative characteristics of the main components, the presence of the existing crystallization of impurities. It shows using the method in the analysis of thermal images standard sample drug naproxen and citric acid. A comparative study of the purity and heterogeneity existing impurities some samples of citric acid and chemically pure skill «for the food industry».

Keywords: thermal image, cooling curves, crystallization, melts, naproxen, citric acid, thermal images analysis, calculation and graphical method

Термоаналитические методы дают ценную информацию о физико-химических свойствах чистых веществ и смесей, связанных с особенностями кристаллизации их расплавов и возможным при этом межкомпонентном взаимодействии [2, 3].

Для интерпретации термограмм полученных в интегральной форме в координатах $T^{\circ}\text{C}(t)$, часто используются дифференциальные методы, позволяющие установить момент времени или температуру, при которой происходят наиболее значительные изменения в системе [1, 5], что превращает дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) в метод выявления критических точек и условий их формирования. Например, калориметр теплового потока ДСК-500 позволяет получать результаты измерения аналитического сигнала в виде их производных (рис. 1). Однако это сужает диапазон восприятия и интерпретацию результатов, при этом оборудование является дорогостоящим и не общедоступным.

Инструментальные исследования, проводимые без использования дополнительных дифференцирующих препаративных действий и аппаратурной обработки информации, позволяют минимизировать воздействие погрешностей метода на результаты эксперимента. На наш взгляд, разработка простого расчетно-графического способа интерпретации первичных данных безэталонного эксперимента относительно холостой пробы позволит одновременно выявлять точки бифуркации и процессные плато на исходных кривых. Это повысит объективность интерпретации прямых (недифференциальных) экспериментальных данных.

Целью нашего исследования является разработка способа расчетно-графической интерпретации интегральных термограмм для выявления участков стабильности (процессных плато) и точек бифуркации основного процесса.

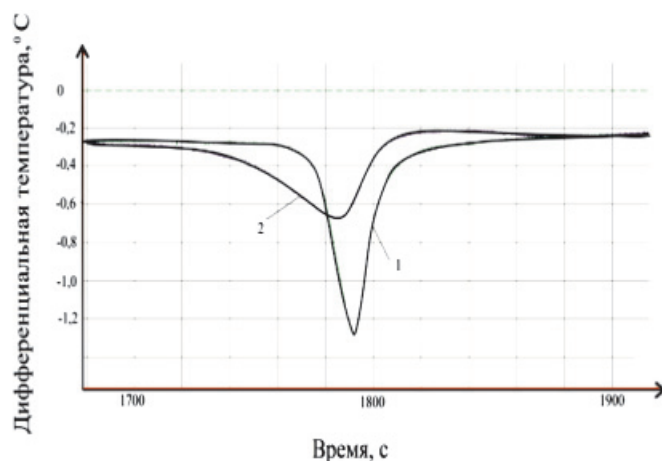


Рис. 1. Термограммы плавления образцов на калориметре ДСК-500

Материалы и методы исследования

В эксперименте использованы активные фармацевтические субстанции, соответствующие нормативной документации и отвечающие требованиям квалификации РСО: напроксен, лимонная кислота, субстанции квалификаций ХЧ и «пищевая» разных производителей для лимонной кислоты.

Температурный диапазон определялся исходя из значений температур плавления избранных чистых веществ. Эксперименты проводились с временным интервалом фиксации температуры в 10 с на приборе Баумана – Фрома. Теоретическое исследование экспериментальных функций $T(t)$ проводили предложенным нами дифференциальным расчетно-графическим методом анализа термограмм [4]. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе классической интегральной термограммы кристаллизующегося

лекарственного препарата напроксен на графической зависимости $T^{\circ}\text{C}(t, \text{с})$ наблюдается четкое плато (рис. 2, а), отражающее взаимную компенсацию равномерного охлаждения системы и ее разогрева в результате образования кристаллов с прочными и короткими связями.

Иначе говоря, кристаллизация напроксена представляет собой классический процесс. График зависимости его скорости от времени (дифференциальная кривая) (рис. 2, б) – показывает резкое снижение скорости при температуре кристаллизационного плато на интегральной термограмме. При совмещении этих кривых на трехкоординатном графике наблюдается полное соответствие во времени этих участков процессной стабилизации (рис. 2, в). Таким образом, совмещение данных кривых позволяет объективно выявить и количественно

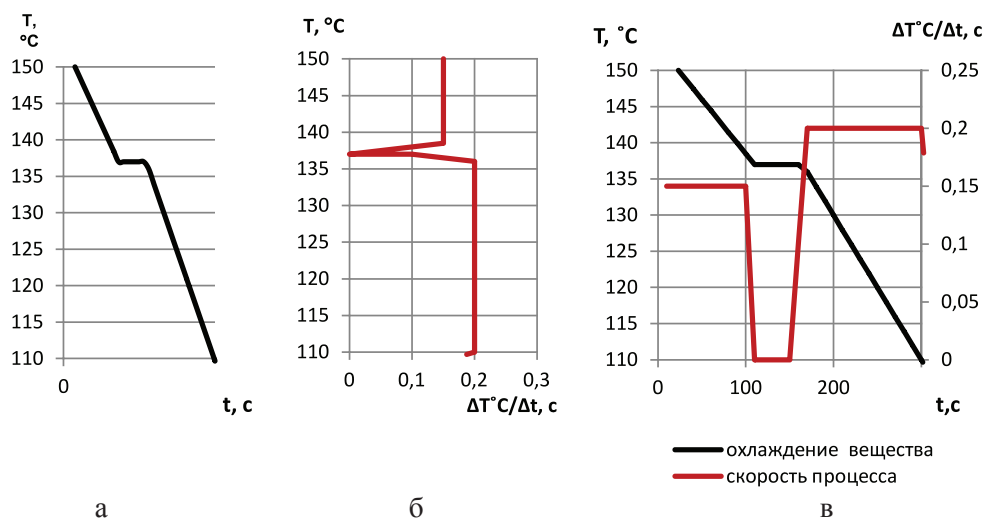


Рис. 2. Термограмма напроксена в интегральной (а) и дифференциальной (б) формах, совмещение графиков (в)

охарактеризовать участки активных превращений и процессной стабилизации. Минимальная скорость процесса, совмещаемая с максимальным температурным различием между общей температурой исследуемой системы и температуры пустого исследовательского сосуда ($\Delta T^{\circ}\text{C}$), наряду с узостью пика на кривой $T^{\circ}\text{C} (\Delta T/\Delta t)$, является признаком процессной стабильности системы.

Данный способ был нами применен для исследования образцов лимонной кислоты различного качества. Несмотря на то, что лимонная кислота является кристаллическим веществом и независимо от квалификации по чистоте, кристаллизационные процессы на ее интегральной термограмме значительно смазаны и сама кривая мало информативна (на примере РСО рис. 3, а). Это подтверждает структурную сложность и поликристалличность вещества.

(рис. 3, г) разностная кривая температур (ΔT) содержит два плато, соответствующие двум участкам процессной стабильности, которые при совмещении с кривой зависимости температуры от скорости процесса ($T^{\circ}\text{C} (\Delta T/\Delta t)$) отражают этапы кристаллизации. Наличие двух участков процессной стабильности подтверждает определенную поликристалличность исследуемой лимонной кислоты РСО.

Очевидно, источники и способы получения лимонной кислоты, уровень производства у изготовителей влияют на степень ее поликристалличности и чистоты. Несмотря на то, что лимонную кислоту раньше получали из сока лимона и биомассы махорки, в настоящее время основной путь промышленного производства – биосинтез из сахара или сахаристых веществ (меласса) промышленными штаммами гриба

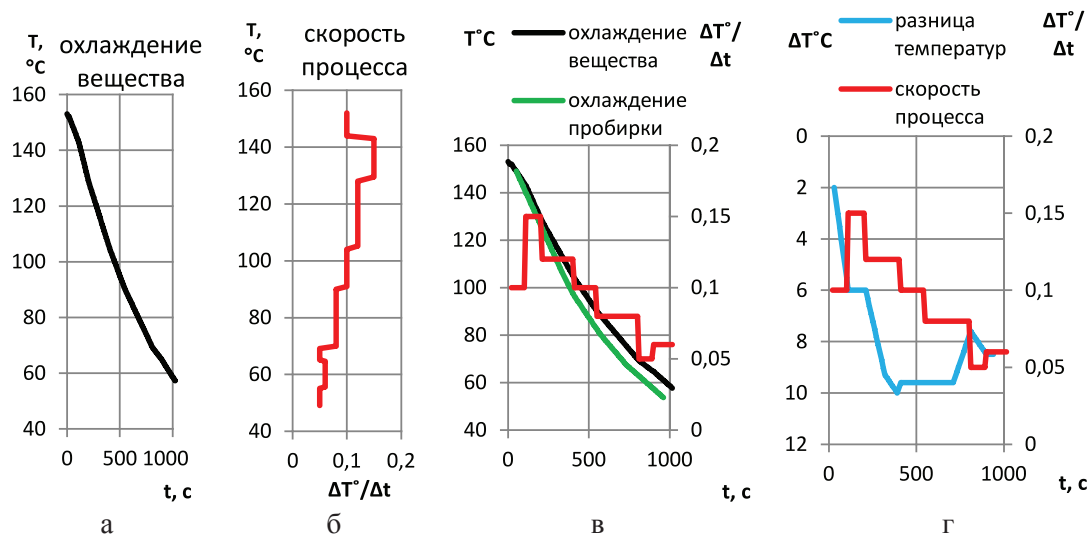


Рис. 3. Термограмма лимонной кислоты квалификации РСО в интегральной (А) и дифференциальной (Б) формах; совмещение кривых на трехкоординатных графиках (В, Г)

Скоростная зависимость процессов охлаждения $T^{\circ}\text{C} (\Delta T/\Delta t)$ (рис. 3, б) в отличие от напроксена показывает постепенное снижение скорости фазового перехода, что означает сложность и многоэтапность процесса кристаллизации. При построении трехкоординатного графика (рис. 3, в) для повышения эффективности оценки системы дополнительно вводим данные кривой охлаждения измерительного сосуда. Подобие температурных кривых охлаждения сосуда с пробой и пустой измерительной ячейки прибора (рис. 3, в) позволяет найти возникающий между ними прирост температур. Приведенная в трехкоординатном графике

Aspergillus niger. Возможен синтез лимонной кислоты по реакции кетена с ангидридом щавелевоуксусной кислоты.

В настоящее время производство лимонной кислоты активно интенсифицируется, что может вести к снижению качества. По данным исследования компании Abercade «Мировой рынок органических кислот: лимонная и молочная кислота», в 2010 году объем мирового рынка лимонной кислоты достиг приблизительно 1,6 млн т. По оценкам специалистов, емкость российского рынка составляет около 4% мирового рынка в денежном выражении, или около 10 тыс. т лимонной кислоты в год. Развитие рынка

в период с 2006 по 2010 года происходило главным образом за счет наращивания объема выпуска лимонной кислоты китайскими производителями.

Лимонная кислота выпускается в безводной или моногидратной форме с содержанием активного вещества 99,5–100,5%. Моногидратная лимонная кислота плавится при температуре 70–75 °С, но кристаллизационная вода теряется уже при хранении и интенсивно выделяется при температурах, превышающих 40–50 °С. При температуре выше 74 °С моногидрат лимонной кислоты полностью теряет кристаллизационную молекулу воды. Безводная лимонная кислота имеет температуру плавления 153 °С.

Для оценки качества лимонной кислоты на образцах разной степени чистоты различных производителей нами апробирован изложенный выше метод оценки стабильности процессных состояний основных компонентов. Были взяты образцы квалификации:

1) ХЧ («Химреактивы»);

2) пищевая (г. Новосибирск, «Приправыч»);

3) пищевая (Польша, «Galeo»);

4) пищевая (г. Москва, «Старая мельница»).

Заявленные количества лимонной кислоты не ниже 99,5%. Температуры плавления для образца 1 составили 153 °С, 2 – 133 °С, 3 – 141 °С, 4 – 148 °С.

Интегральные термограммы данных образцов $T^{\circ}\text{C}(t_c)$ по кривизне однотипны и не позволяют выявить разницу в характеристиках исходных субстанций, поэтому сразу перейдем к анализу кривых зависимости температур веществ $T^{\circ}\text{C}$ от скорости их охлаждения $(\Delta T/\Delta t)$. Отметим ступенчатость указанных графиков $T^{\circ}\text{C}(\Delta T/\Delta t)$ (рис. 4) и возможность выявления у образцов 1 и 4 близких температурных зон, в которых наблюдается достаточно резкий скоростной скачок при температурах $138 \pm 10^{\circ}\text{C}$.

Однако основную информацию получим после построения трехкоординатных графиков для исследуемых образцов лимонной кислоты $((\Delta T; \Delta T/(t)) (t_c))$ (рис. 5).

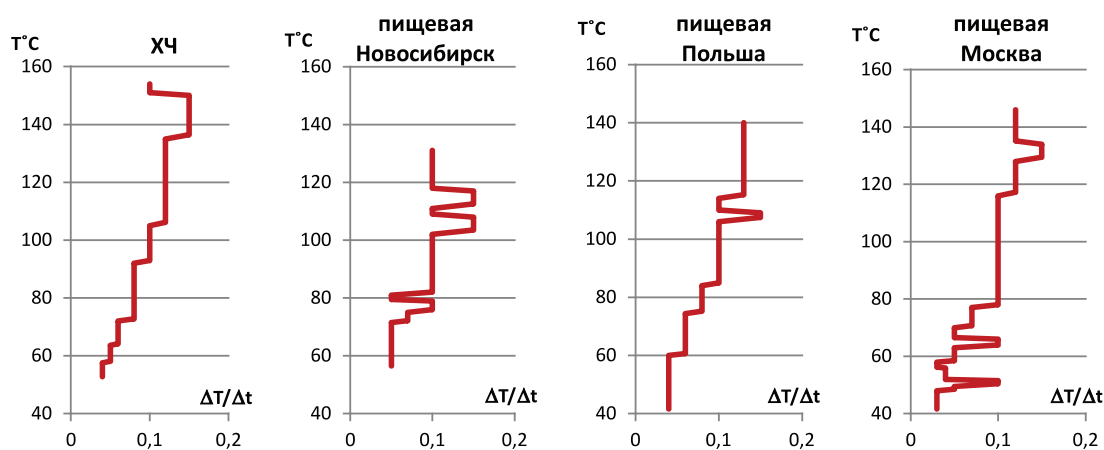


Рис. 4. Термограммы образцов лимонной кислоты в дифференциальной форме ($T^{\circ}\text{C}(\Delta T/\Delta t)$)

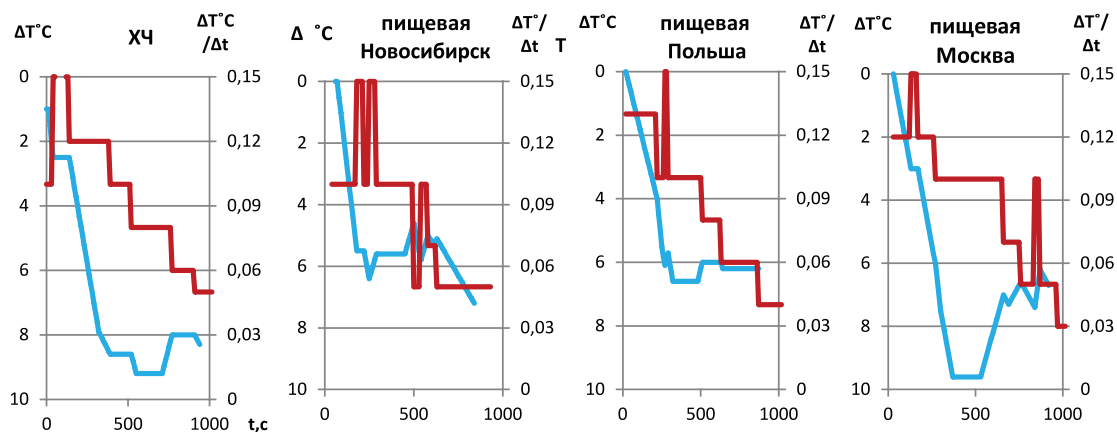


Рис. 5. Результат расчетно-графической обработки термограмм образцов лимонной кислоты в трехкоординатных графиках

Сопоставление кривых $\Delta T(t_c)$ и $\Delta T/\Delta t(t_c)$ позволяет отметить наличие трех относительно стабильных форм кристаллизации у лимонной кислоты ХЧ (рис. 5). Основной является наиболее устойчивая модификация, соответствующая $\Delta T=9$ по температуре, выделяющаяся на 500 секунде. Причем примеси проявляются после основной кристаллизации лишь на 750 секунде и примесный участок относительно небольшой.

Сравнение кривых $\Delta T(t_c)$ и $\Delta T/\Delta t(t_c)$ для пищевой лимонной кислоты № 2 показывает более низкую стабильность основной формы, ее относительно невысокую чистоту, достаточно большое количество активных разнородных примесей, о чем говорит небольшая величина ΔT , наличие нескольких интенсивных пиков на кривой $(\Delta T/\Delta t)(t)$. Лимонная кислота № 3 значительно более монокристаллична, но степень ее очистки от основного примесного компонента невелика. В целом кристаллизационный процесс более единообразен.

Пищевая лимонная кислота № 4 (рис. 5) достаточно высококачественна. В процессе производства достигается высокая степень монокристалличности, причем формируется основная достаточно устойчивая кристаллизационная форма. На 660 секунде начинают проявляться весьма разнородные примеси.

Таким образом, наиболее чистой при достаточно высокой монокристалличности является лимонная кислота ХЧ, хотя пищевая кислота № 4 в степени монокристалличности может с ней успешно конкурировать. Общее содержание основного вещества в лимонной кислоте ХЧ и пищевой № 4 приблизительно одинаково, однако в составе ХЧ четко прослеживается поликристалличность, что говорит о присутствии безводной формы и моногидрата. В пищевом продукте № 4 в основном присутствует достаточно стабильная форма лимонной кислоты, но степень ее очистки ниже.

Выводы

Таким образом, разработанный нами дифференциальный расчетно-графиче-

ский метод состоит в сопоставительном анализе совмещенных кривых зависимостей $\Delta T(t_c)$ и $\Delta T/\Delta t(t_c)$ и применим для выявления процессной стабильности основного компонента, определения степени его чистоты и разнородности существующих примесей.

В основе метода лежит интерпретация интегральных термограмм затвердевания расплавов, позволяющая за счет сопоставления разностных интегральных термограмм с зависимостями скоростей затвердевания от времени определять точки бифуркации и процессные плато на исходных кривых. Таким образом, возможность совмещать в одном графике экспериментальные и расчетные данные позволяет более полно интерпретировать основные этапы процесса.

Применение метода к анализу ряда субстанций лимонной кислоты дало возможность обоснованно различить образцы разной квалификации по чистоте при близком значении количества активного вещества. Кроме ХЧ, все образцы имеют примеси, затвердевающие при разных температурах и влияющие на процесс кристаллизации расплава основного вещества.

Список литературы

1. Агафонова Е.В., Моценский Ю.В., Ткаченко М.Л. Определение термодинамических параметров плавления сульфаметоксазола, триметоприма, карбамида, никодина и их двойных эвтектик методом дифференциальной сканирующей калориметрии // Журнал физической химии. – 2013. – № 8. – Т. 87. – С. 1301–1304.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издания. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
3. Ельцова Н.О., Голубицкий Г.Б., Будко Е.В. Аналитические методы исследования стабильности фармацевтических композиций и совместимости их компонентов // Журнал аналитической химии. – 2014. – Т. 69, № 10. – С. 1–13.
4. Ельцова Н.О., Будко Е.В., Ямпольский Л.М. Исследование межкомпонентного взаимодействия лимонной кислоты и фенирамина малеата в модельных смесях методом калориметрии // Инновации в науке / Сб. ст. по материалам LI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2015. – № 11 (48). – Часть I. – С. 61–71.
5. Vecchio S., Rodante F., Tomassetti M. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2001. – Vol. 24. – № 5–6. – P. 1111–1123.