

2.1.2.46. ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

PDG К термическому анализу относят группу методов, с помощью которых измеряют изменения физических свойств вещества в зависимости от температуры. В большинстве используемых методов определяют изменение энергии или массы испытуемого образца.

Эти методы имеют различные применения:

- определение фазовых изменений;
- определение изменений в химическом составе;
- определение чистоты. **PDG**

К методам термического анализа (МТА) относят термогравиметрию (ТГ), термометрическое титрование (ТТ), дифференциальный термический анализ (ДТА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), дериватографию (ДГ), термомикроскопию (ТМ).

МТА, как правило, не требуют больших количеств веществ, непродолжительны по времени испытания. В случае применения МТА, в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству следует указывать параметры, необходимые для корректного выполнения методики, например: скорость и температуру нагревания, инертный газ и скорость его потока.

PDG ТЕРМОГРАВИМЕТРИЯ

Термогравиметрия (ТГ) или термогравиметрический анализ (ТГА) представляет собой метод, при помощи которого регистрируют изменение массы испытуемого образца от программированного изменения температуры.

Прибор. Основными составляющими частями термовесов являются: устройство для нагревания или охлаждения образца в соответствии с заданной температурной программой, держатель образца с контролируемой средой, электронные весы и устройства вывода электронного сигнала на регистратор или компьютер.

Калибровка температуры. Калибровку температурного датчика, находящегося близко к образцу или контактирующего с ним, проводят, используя точку Кюри ферромагнитного вещества, например, никеля. В случае прибора, позволяющего одновременно проводить ТГ/ТГА и ДТА или ДСК, могут быть использованы те же сертифицированные (аттестованные) стандартные образцы, что и для ДТА и ДСК, например, индий, олово и (или) цинк.

Калибровка электронных весов. Необходимое количество подходящего сертифицированного (аттестованного) стандартного образца (например, *СО ФЕАЭС кальция оксалата моногидрата*) помещают в держатель и регистрируют его массу. Устанавливают скорость нагревания соответственно инструкции изготовителя (например, 5 °С/мин) и начинают повышение температуры. Термогравиметрическую кривую регистрируют в виде графика: величины температуры или времени указывают по оси абсцисс по возрастанию значений слева направо; показания массы – по оси ординат по уменьшению значений сверху вниз. При температуре около 250 °С повышение температуры останавливают. На графике измеряют расстояние между начальным и конечным плато масса-температура или плато масса-время, что соответствует потере в массе образца. Заявленная величина потери в массе сертифицированного (аттестованного) стандартного образца указана на маркировке.

Методика. Для испытуемого образца проводят ту же процедуру в условиях, указанных в частной фармакопейной статье. Потерю в массе испытуемого образца определяют, измеряя расстояние между начальным и конечным плато на гравиметрической кривой, и выражают в процентах ($\Delta m/m$).

При частом использовании прибора регулярно проводят калибровку температуры. В противном случае эту калибровку проводят перед каждым использованием.

Так как условия проведения испытания являются критичными, для каждого измерения отмечают следующие параметры: давление или скорость потока; состав газа, масса образца, скорость нагревания, диапазон температуры и предварительная обработка образца, включая любой изотермический период.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) является методом, который используется для демонстрации энергетических явлений, происходящих при нагревании (или охлаждении) вещества (или смеси веществ) и для определения изменений в энтальпии и удельной теплоемкости, а также температур, при которых эти изменения происходят.

Данный метод используют для установления различий в количестве теплоты (относительно температуры), выделенной или поглощенной испытуемым образцом и ячейкой сравнения в зависимости от температуры. Существует 2 типа приборов для ДСК: приборы, использующие компенсацию энергии для удерживания нулевой разницы температуры между испытуемым образцом и ячейкой сравнения; приборы, поддерживающие постоянную скорость нагревания и определяющие температурный дифференциал как разность в тепловом потоке между испытуемым образцом и ячейкой сравнения.

Прибор. Для ДСК с компенсацией энергии используют прибор, состоящий из печи, имеющей держатель образцов с испытуемой ячейкой и ячейкой сравнения. Прибор для ДСК с тепловым потоком состоит из печи, содержащей единственную ячейку с держателем образца для испытуемого тигля и тигля сравнения.

К прибору присоединяют: устройство для программирования температуры, температурный детектор (детекторы) и регистрирующую систему, которая может быть подключена к компьютеру. Измерения проводятся в контролируемой среде.

Калибровка прибора. Прибор калибруют на предмет изменения температуры и энтальпии с использованием подходящих сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов.

Калибровка температуры. Калибровка температуры может быть проведена с использованием сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов, имеющих характеристическое теплофизическое свойство, такое как температура плавления чистых металлов или органических веществ или температура фазового перехода кристаллических неорганических солей или оксидов. Обычно для калибровки используют значения температуры плавления индия, олова и (или) цинка.

Калибровка количества теплоты. Для точной оценки изменения количества теплоты (изменение энтальпии) испытуемого образца, вызванного определенным физическим изменением, происходящим при изменении температуры, необходимо проводить калибровку прибора с использованием подходящих сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов. По аналогии с калибровкой температуры калибровка количества теплоты может быть выполнена с использованием сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов с известными установленными значениями изменения энтальпии, вызванного физическими изменениями, такими как плавление чистых металлов и (или) органических веществ или фазовый переход кристаллических неорганических солей. Обычно для калибровки используют значения теплоты плавления индия, олова и (или) цинка.

Проведение испытания. В подходящий тигель взвешивают подходящее количество испытуемого образца и помещают его в держатель образца. Пустой тигель помещают в держатель для тигля сравнения. Устанавливают температуру начала и конца испытания и скорость нагрева, указанные в частной фармакопейной статье.

Начинают испытание и регистрируют кривую ДСК с указанием величины температуры или времени по оси абсцисс (по возрастанию значений слева направо) и изменения энергии по оси ординат (уточняют, процесс эндотермический или экзотермический).

Температура, при которой происходит явление (начальная температура), соответствует точке пересечения (А) продолжения базовой линии и касательной к точке наибольшего наклона (точке перегиба) кривой (см. рисунок 2.1.2.46.-1). Конечная температура теплового явления соответствует пику на кривой.

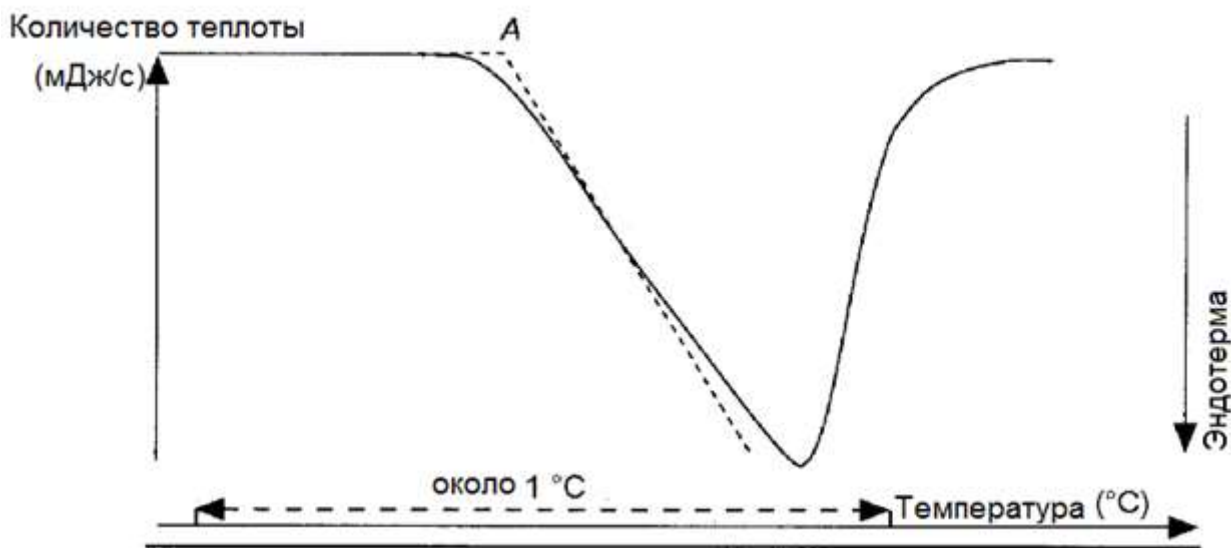


Рисунок 2.1.2.46.-1. – Термограмма

Значение энтальпии происходящего явления пропорционально значению площади под кривой, ограниченной базовой линией; коэффициент пропорциональности находят путем измерения теплоты плавления известного вещества (например, индия) при тех же условиях проведения испытания.

Каждая термограмма может сопровождаться следующими данными: условия испытания, запись последней калибровки, масса образца, идентификация (включая историю тепловых изменений) образца, емкость (контейнер), среда (состав, скорость потока, давление), направление и скорость температурных изменений, чувствительность прибора и регистрирующего устройства.

Область применения

Фазовые изменения. Определение температуры, изменения теплоемкости и энтальпии при фазовых изменениях, происходящих с веществом в зависимости от температуры. В таблице 2.1.2.46.-1 приведены возможные наблюдаемые переходы.

Таблица 2.1.2.46.-1.

переход твердое вещество – твердое вещество:	аллотропия-полиморфизм десольватация аморфность-кристалличность
переход твердое вещество – жидкость:	плавление стеклование
переход твердое вещество – газ:	сублимация
переход жидкость – твердое вещество:	замерзание перекристаллизация стеклование
переход жидкость – газ:	испарение

Изменения химического состава. Измеряя теплоту и температуру реакции при данных условиях, определяют, например, кинетику разложения или десольватации.

Использование для построения диаграмм фазового равновесия. Построение диаграмм фазового равновесия для твердых смесей. Создание фазовой диаграммы может быть важным этапом при предварительной разработке и оптимизации процесса лиофилизации.

Определение чистоты. Измерения части расплавившегося при данной температуре вещества и теплоты плавления с помощью ДСК позволяет определить содержание примесей в веществе по одной термической диаграмме, с использованием нескольких миллиграмм образца, и без необходимости проведения повторных точных измерений истинной температуры.

Теоретически, плавление полностью чистого кристаллического вещества при постоянном давлении характеризуется теплотой плавления ΔH_f в бесконечно узком диапазоне, соответствующем температуре плавления T_0 . Расширение этого диапазона является чувствительным индикатором присутствия примесей. Таким образом, при испытании образцов одного и того же вещества с содержанием примесей, отличающимся на несколько десятых процента, получают визуально отличающиеся друг от друга термические диаграммы (см. рисунок 2.1.2.46.-2).

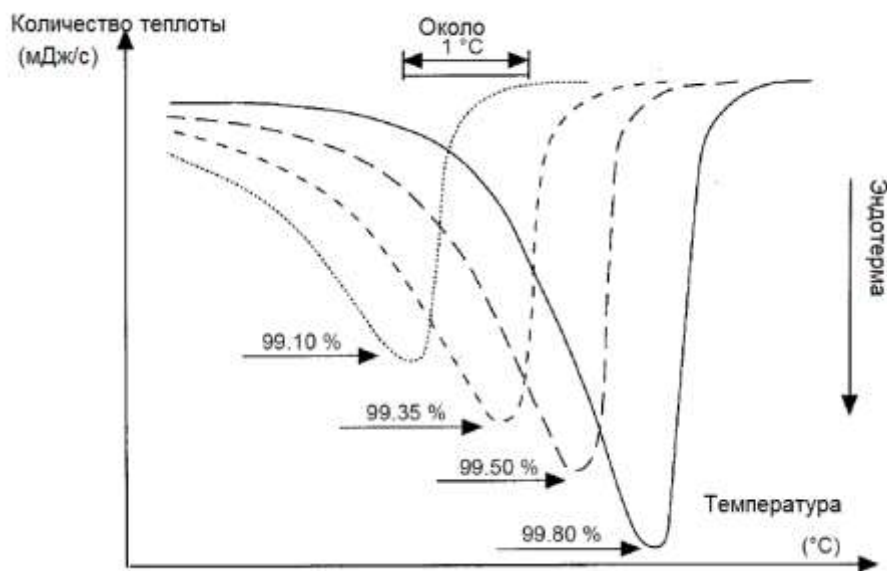


Рисунок 2.1.2.46.-2. – Термические диаграммы вещества в зависимости от чистоты

Определение молярной чистоты с помощью ДСК основано на использовании математического приближения интегральной формы уравнения Вант-Гоффа применительно к концентрациям (не к активностям) в бинарной системе [$\ln(1 - x_2) \approx -x_2$ и $T \times T_0 \approx T_0^2$]. Для небольших содержаний примесей ($x_2 \ll 1$) и для значений температуры, близких к температуре плавления T_0 , уравнение может быть представлено, как приведено ниже, где температура образца T и молярная доля примеси x_2 являются переменными:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \times x_2 \quad (1)$$

где: T – температура образца в кельвинах;

T_0 – температура плавления химически чистого вещества в кельвинах;

R – газовая постоянная для идеальных газов в джоуль·кельвин⁻¹·моль⁻¹;

ΔH_f – молярная теплота плавления чистого вещества в джоуль·моль⁻¹;

x_2 – молярная доля примеси, то есть число молекул примеси, разделенное на общее число молекул в жидкой фазе (или в расплавленной фазе) при температуре T (выраженной в кельвинах).

Таким образом, определение чистоты с помощью ДСК ограничено обнаружением примесей, образующих эвтектические смеси с основным веществом и присутствующих в испытуемом образце с молярной долей менее 2 %.

Данный метод не применим для:

- аморфных веществ;
- сольватов или полиморфных соединений, которые нестабильны в диапазоне используемых при испытании температур;
- примесей, образующих твердые растворы с основным веществом;
- примесей, которые нерастворимы в жидкой фазе или в расплаве основного вещества.

Во время нагревания испытуемого образца примеси полностью плавятся при температуре эвтектической смеси. Выше этой температуры твердая фаза содержит только чистое вещество. Так как температура постепенно увеличивается от температуры эвтектической смеси до температуры плавления чистого вещества, молярная доля примеси в жидкой фазе постоянно падает по причине увеличения количества расплавленного чистого вещества.

Для всех температур выше эвтектической точки:

$$x_2 = \frac{1}{F} \times x_2^* \quad (2)$$

где: F – расплавленная доля анализируемого образца;
 x_2^* – молярная доля примеси в анализируемом образце.

Если образец расплавлен полностью, то $F = 1$ и $x_2 = x_2^*$.

При объединении уравнений (1) и (2) получают следующее выражение:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \times \frac{1}{F} \times x_2^*$$

Значение теплоты плавления получают путем интегрирования пика плавления.

Температура плавления чистого вещества T_0 экстраполируется из графика зависимости температуры T , выраженной в кельвинах, от $1/F$. Наклон графика, при необходимости полученного после линеаризации, соответствующий $RT_0^2 \frac{x_2^*}{\Delta H_f}$, позволяет определить значение молярной доли примеси x_2^* .

Молярная доля x_2^* , умноженная на 100, выражает молярную долю всех эвтектических примесей в процентах. PDC