

Istraživanje eutektičkog sustava acetanilida i fenacetina

Cetina-Čižmek, Biserka; Grdinić, Vladimir; Tudja, Marijan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1995, 51, 1 - 6**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:733890>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

GLASILO HRVATSKOG FARMACEUTSKOG DRUŠTVA

GOD. 51

SIJEČANJ 1995.

BROJ 1

FAGLAI

Farm.Glas.

ISSN 0014-8202

ZNANSTVENI RADOVI

Biserka Cetina-Čižmek, Vladimir Grođinić i Marijan Tudja (Zagreb)*

Istraživanje eutektičkog sustava acetanilida i fenacetina

(Primljeno 10. 07. 1994.)

Investigation of eutectic system with acetanilide and phenacetine

S u m m a r y – The determinations of purity and the phase diagram of eutectic system with acetanilide and phenacetine have been tested by the classic methods and by DSC-method. The eutectic composition at T_{eu} is 65 mole% acetanilide and 35 mole% phenacetine.

*(Department of Analitics and Control of Drugs, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and *»Pliva« Zagreb, Croatia).*

UVOD

Određivanje čistoće kristalnim supstancijama mjerenjem smanjenja točke taljenja davno je ustaljena termoanalitička metoda (1). Jedna je od pogodnosti u proučavanju određivanja čistoće poznavanje faznog dijagrama glavne komponente s mogućim onečišćenjima (2–4), i prirode oblikovanja eutektika. Iz definicije (5) slijedi da je talište eutektika najniža temperatura na kojoj je talina u ravnoteži s dvije čvrste faze dvojnog sustava na kojoj je još nazočna kapljevita faza. Pri taljenju, odnosno kristalizaciji, eutektik se ponaša kao čista tvar. Kad se ledi talina eutektika, sastav kapljevine se ne mijenja, jer se izlučuju kristali čistih sastavnica u istom omjeru u kojem su one bile pomiješane u kapljevitoj fazi.

Marti (3) je izveo teorijske fazne dijagrame za nekoliko sustava. Uspoređujući ih s eksperimentalno dobivenim faznim dijagramima mogao je prosuditi »idealnost« eksperimentalnih krivulja što je značajno pri utvrđivanju istinitosti izračunatih vrijednosti za čistoću.

Ponašanje eutektičkih onečišćenja opisano je van't Hoffovom jednadžbom (6)

$$T_s = T_0 - \frac{RT_0^2 \times X_2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{r}$$

gdje je T_s temperatura taljenja ispitivanog uzorka [°K], T_0 je temperatura taljenja čistog uzorka [°K], R je molarna plinska konstanta $8.28 \text{ [J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}]$, X_2 molarni je udio onečišćenja u uzorku [mol mol^{-1}], ΔH_f molarna je latentna temperatura taljenja glavnog sastojka uzorka [J mol^{-1}], a r je molarni udio taline u uzorku pri temperaturi T_s [mol mol^{-1}].

Metoda po Koffleru je do prije desetak godina bila metoda izbora za određivanje faznog dijagrama (1), međutim, razvojem novijih termoanalitičkih metoda, posebice diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC) kod koje se u kratkom roku dobiva veći broj preciznih informacija, metoda po Koffleru gubi postupno na značenju (3).

U ovom radu prikazana su istraživanja faznog dijagrama dvojnog sustava fenacetina i acetanilida. Istraživanja su provedena termoanalitičkim mjerenjem dvojnog sustava pomoću metode po Koffleru, kapilarne metode i DSC metode.

EKSPERIMENTALNI DIO

Tvari i priprema uzorka

Za kontrolna mjerenja i pripremu devet smjesa tvari upotrijebljeni su acetanilid, purum (Fluka) i fenacetin, purum (Fluka).

Pripremljene su smjese tvari (acetanilid-fenacetin) tako da je udio acetanilida u njima bio 20, 40, 50, 55, 60, 62.5, 65, 70 i 80 mol%. Odvage svake tvari su kvantitativno prenesene u tarionik i dobro izmiješane pistilom da bi se postigla valjana homogenost i time osigurala reprezentativnost uzoraka za pojedinačno određivanje temperature taljenja. Uzorci ovih smjesa pripremljeni su postupkom prema literaturi (7,8).

Mjerni uređaji

Ispitivane tvari vagane su na elektrovagama Perkin-Elmer (osjetljivost 1 μg) i Mettler (osjetljivost 10 μg).

Za određivanje tališta u kapilari i po Koffleru upotrijebljena je oprema opisana u literaturi (7). DSC mjerenja provedena su na kalorimetru Perkin-Elmer, model DSC 7, u atmosferi 99.99% dušika. Sve DSC krivulje obrađene su kompjuterski uporabom programa proizvođača.

Umjeravanje uređaja

Za umjeravanje aparata za određivanje tališta u kapilari i po Koffleru upotrijebljene su poredbene supstancije acetanilid i fenacetin (WHO standardi), a talište im je određeno istim postupkom kao i uzorcima za ispitivanje tališta eutektika.

Kalorimetar je umjeravan s poredbenom supstancijom indij, čistoće 99,999% (Perkin-Elmer standard), u području od 80 do 145 °C kod istih uvjeta kod kojih su mjereni uzorci (brzina porasta temperature 10 °C min⁻¹).

Mjerenje fizičkih veličina

Ispitivanje tališta u kapilari i po Koffleru provedena su prema propisu iz literature (7).

Za DSC analizu najprije su upotrijebljene aluminijske posudice s poklopcem i stlačenim uzorkom, ali nakon vizualnog opažanja uvidjelo se da su te posudice nepodesne pa smo za daljnji rad koristili »visokotlačne« posudice s poklopcem i stlačenim uzorkom. Vrhovi taljenja uzoraka snimljeni su brzinom porasta temperature od 10 °C min⁻¹.

Mjerenje tališta DSC metodom temelji se na mjerenju razlike apsorbirane ili oslobođene energije između ispitivane supstancije i referentnog uzorka u zavisnosti o temperaturi pri čemu su ispitivana supstancija i referentni uzorak izloženi promjeni temperature koja je prethodno programirana. Taljenje se prikaže kao endoterman (ili egzoterman) vrh u krivulji zagrijavanja. Povlačenjem tangente nagiba uzlaznog dijela vrha standarda (indija) s vrha dobivene krivulje na baznu liniju dobijemo točku taljenja uzorka (8).

Ispitivanje čistoće DSC metodom temelji se na ponašanju tvari u blizini njezina tališta. Nakon dobivanja endotermnog (egzotermnog) vrha taljenja odredimo mu površinu, a iz površine izračunamo entalpiju taljenja uzorka. Površina vrha podijeli se u niz pojedinačnih površina (oko 10, tako da se uzme u obzir prvih 10–50% površine vrha). Svakoj se površini pridruži odgovarajuća temperatura. Nakon toga se načini prikaz ovisnosti recipročne vrijednosti pojedine površine i njezine odgovarajuće temperature. Dobiveni prikaz rijetko pokazuje linearnu ovisnost, te ga je potrebno linearizirati dodajući određenu vrijednost entalpiji taljenja i preračunavajući pojedinačne površine sve dok ne dobijemo linearnu ovisnost. Zatim iz nagiba pravca izračunamo čistoću uzorka (mol%) (8).

REZULTATI I DISKUSIJA

Prvo je provedena analiza čistoće svake sastavnice eutektika. Dobiveni rezultati prikazani su u tablici I.

Tablica I. Podaci o čistoći i molarnoj latentnoj toplini taljenja sastavnica eutektika

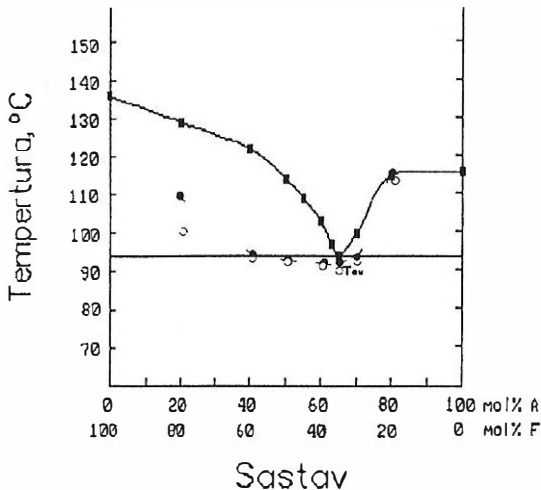
| Sastavnica | čistoća [mol%] | Molarna latentna toplina taljenja [kJmol ⁻¹] |
|------------|----------------|--|
| Acetanilid | 99.98 | 23.43 |
| Fenacetin | 99.89 | 32.77 |

Određivanjem tališta različitih molarnih omjera acetanilida i fenacetina uočeno je smanjenje temperature taljenja kao i proširenje područja taljenja. Najprije su provedena ispitivanja klasičnim metoda, kapilarnom i po Koffleru,

te je određeno najveće sniženje temperature taljenja obje supstancije kod sastava 65 mol% acetanilida i 35 mol% fenacetina. Dobiveni rezultati prikazani su u tablici II. Kod kapilarne metode ta je temperatura nakon korekcije iznosila 93.7 °C, a kod metode po Koffleru 92.0 °C, te ujedno čini temperaturu taljenja eutektika (T_{eu}). Na slici 1 prikazan je fazni dijagram acetanilida i fenacetina iz koje možemo očitati temperaturu taljenja eutektika (T_{eu}) koja odgovara minimumu krivulje faznog dijagrama.

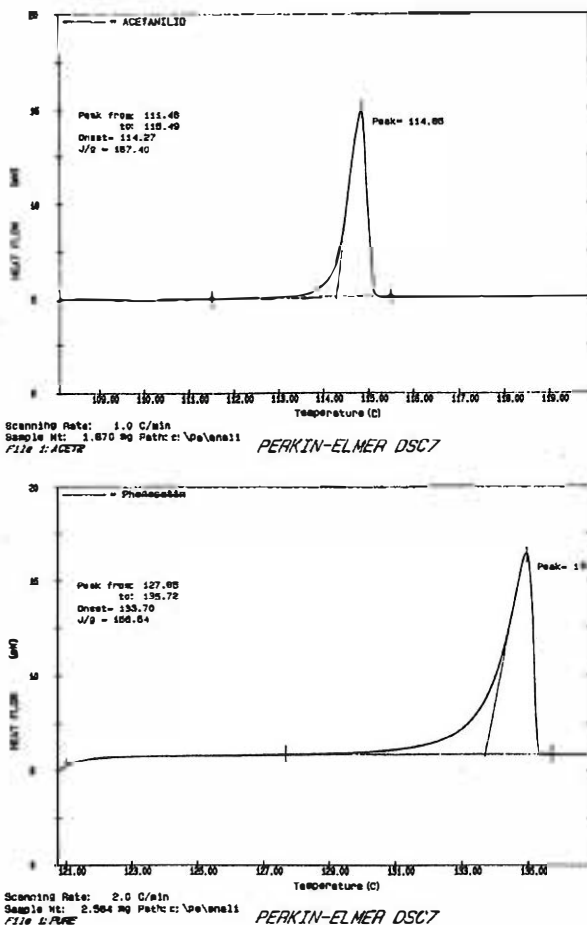
Tablica II. Rezultati mjerenja tališta [°C] eutektika acetanilida i fenacetina pojednim metodama

| Sastav eutektika (%) | | kapilarna metoda | Koffler metoda | DSC metoda |
|----------------------|------------|------------------|----------------|------------|
| ACETANILIDA | FENACETINA | | | |
| 20 | 80 | 129,00 | 109,00 | 100,35 |
| 40 | 60 | 122,20 | 96,50 | 95,81 |
| 50 | 50 | 114,50 | 94,00 | 94,63 |
| 55 | 45 | 109,50 | 94,00 | 92,10 |
| 60 | 40 | 102,70 | 93,50 | 90,81 |
| 62.5 | 37.5 | 96,70 | 93,50 | 92,84 |
| 65 | 35 | 93,70 | 92,00 | 90,18 |
| 70 | 30 | 99,80 | 92,00 | 92,33 |
| 80 | 20 | 115,00 | 115,00 | 113,31 |



Slika 1. Fazni dijagram acetanilida i fenacetina dobiven kapilarnom (■), DSC (○) metodom i mjerenjem po Koffleru (●)

Da bi se što točnije prikazala temperatura taljenja eutektika, odredio eutektički endoterm, te omjer eutektika i sastavnica u smjesi, snimljene su termoanalitičke krivulje metodom DSC. Najprije su snimljene termoanalitičke krivulje čistih sastavnica eutektika, acetanilida i fenacetina, slika 2, te iz njih određena njihova tališta. Potom su snimljene krivulje eutektičkih smjesa. Dobiveni rezultati prikazani su sumarno na slici 3. Iz slike 3 vidljivo je da mijenjanjem sastava binarne smjese, mijenja se i površina endoterma, odnosno sadržaj eutektika. Eutektičke smjese pokazuju

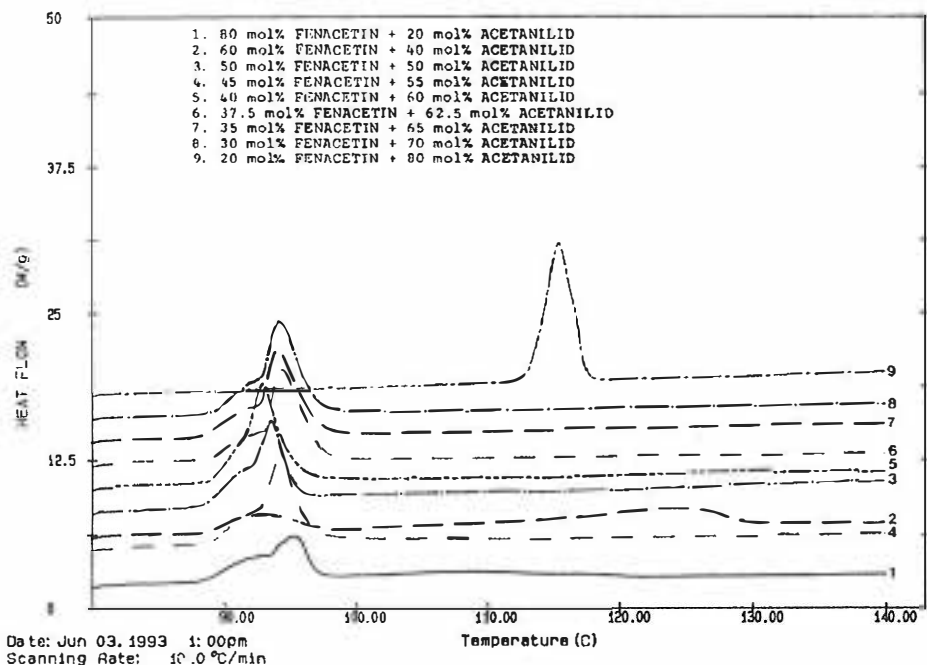


Slika 2. Termoanalitičke krivulje sastavnica eutektika acetanilida i fenacetina snimljene metodom DSC. Točku taljenja pokazuje oznaka Onset.

najveću površinu endoterma (T_{eu}) (9). Eksperimentalni podaci pod takvim okolnostima pokazuju da je sastav eutektičke smjese 65 mol% acetanilida i 35 mol% fenacetina. Talište ovog eutektika (T_{eu}) je na temperaturi 90.18 °C.

Dobiveni rezultati pokazuju (slika 1) da se uz DSC metodu zbog mogućnosti otkrivanja ranog taljenja, može upotrijebiti i metoda po Koffleru kao paralelna metoda za određivanje faznog dijagrama eutektičkog sustava acetanilida i fenacetina.

Međutim, tehnika mjerenja u kapilari i dalje ima prednost nad ostalim termoanalitičkim tehnikama budući da daje zadovoljavajuće rezultate, vri-



PERKIN-ELMER DSC7

Slika 3. Termoanalitičke krivulje eutektika snimljene metodom DSC

jednosti tališta se međusobno značajno razlikuju u odnosu na sastav smjese i za provedbu mjerenja potrebna oprema svakom je dostupna.

(Zavod za analitiku i kontrolu lijekova Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i »Pliva«, Zagreb)

Literatura - References

- (1) J. P. Elder, *Thermochim. Acta*, **34** (1979) 11.
- (2) L. T. Grady, S. E. Hays, R. H. King, H. R. Klein, W. J. Mader, D. K. Wyatt, R. O. Zimmerer, *J. Pharm. Sci.* **62** (1973) 456.
- (3) E. E. Marti, *Thermochim. Acta*, **5** (1972) 173.
- (4) D. Giron, *Acta Pharm. Jugosl.* **40** (1990) 95.
- (5) V. Grdinić, B. Cetina-Čižmek, A. Janeković, *Farm. Glas.* **48** (1992) 167.
- (6) V. Grdinić, A. Bezjak, A. Janeković, B. Cetina-Čižmek, D. Briški, *Ibid.* **47** (1991) 195.
- (7) *Pharmacopoea Bohemoslovaca*, Ed. IV, AVICENUM - Zdravotnicke nakladatelstvi, n.p. Praha, Prague, 1987.
- (8) *United States Pharmacopoeia*, 20th ed., US Pharmacopoeia Convention, Rockville, 1980, 984.
- (9) J. L. Ford, P. Timmins, *Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications*, Ellis Horwood Ltd., Chichester, England, 1989.