

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**FTORAFŪRA POLIMORFO FORMU KRISTALIZĀCIJA
UN FĀŽU PĀREJAS**

BAKALaura DARBS

RAITIS BOBROVS
stud.apl.Nr. rb05011

Darba vadītāji:
Dr. ķīm., asoc. prof. ANDRIS ACTIŅŠ,
doktorante SANITA PETKUNE

RĪGA 2009

KOPSAVILKUMS

Ftorafūra polimorfo formu kristalizācija un fāžu pārejas. Bobrovs R., zinātniskie vadītāji Dr. ķīm., asoc. prof. Actiņš A., doktorante Petkune S. Bakalaura darbs, 50 lappuses, 32 attēls, 7 tabulas, 25 literatūras avoti, 2 pielikumi. Latviešu valodā.

Darbā apskatīta daļiņu izmēra un gaisa relatīvā mitruma ietekme uz ftorafūra α - un β - fāžu pārejas kinētiku dažādās temperatūrās. Ftorafūra α - un β - kristālisko modifikāciju maisījumos abu formu saturu noteica, veicot pilna profila analīzi. Noteikta ftorafūra α - un β - līdzsvara temperatūra, izmantojot karsēšanas metodi un šķīšanas metodi, kā arī α - un γ - formu līdzsvara temperatūras, izmantojot karsēšanas metodi. Izmantojot noteiktās līdzsvara un kušanas temperatūras, aprēķināta ftorafūra β - un γ - formu līdzsvara temperatūra. Noteikti optimāli apstākļi ftorafūra ϵ - formas kristalizācijai no spirtu šķīdumiem.

FTORAFŪRS, KRISTĀLISKĀS MODIFIKĀCIJAS,
RENTGENDIFRAKTOMETRIJA, DAĻIŅU IZMĒRS, FĀŽU PĀREJU LĪDZSVARA
TEMPERATŪRA

ABSTRACT

Crystallization and phase transitions of tegafur polymorphs. Bobrovs R., supervisors Dr. chem., asoc. prof. Actiņš A., doctoral student Petkune S. Bachelor theses, 50 pages, 32 figure, 7 tables, 25 literature references, 2 appendices. In Latvian.

The impact of particle size and air relative humidity on tegafur α - and β - form phase transition kinetics at various temperatures is discussed in this work. The content of both forms of crystalline modifications of tegafur α - and β - polymorph mixture was determined using full profile analysis. The balance temperature of tegafur α - and β - polymorphs was defined using a heating method and solubility method, and the balance temperature of α - and γ - forms was defined using a heating method. The balance temperature of β - and γ - polymorphs was calculated from defined balance temperatures and melting temperatures. Optimal conditions of tegafur ε - form crystallization from alcohols were determined.

TEGAFUR, CRYSTALLINE MODIFICATIONS, X-RAY
DIFFRACTION, PARTICLE SIZE, BALANCE TEMPERATURE OF PHASE
TRANSITIONS

Saturs

IEVADS	5
1. LITERATŪRAS APSKATS	6
1.1. Ftorafūra atklāšanas vēsture	6
1.2. Polimorfisms.....	6
1.3. Ftorafūra polimorfās formas.....	8
1.4. Polimorfo formu identificēšana	10
1.5. Rentgendifraktometrijas apskats	12
1.6. Rentgendifraktometrijas metode	20
1.7. Rentgendifraktometrijas metode kvantitatīvajā analizē	21
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	24
2.1. Izmantotā aparatūra un piederumi	24
2.2. Izmantotās vielas	24
2.3. Paraugu sagatavošana:.....	25
2.4. Ftorafūra α - un β - formu maisījuma kvantitatīvā sastāva aprēķināšana izmantojot pilna profila analīzi.....	27
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	30
3.1. Daļiņu izmēra ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru	30
3.2. Gaisa relatīvā mitruma ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru.....	36
3.3. Ftorafūra α - un β - formu līdzsvara temperatūru noteikšana.....	39
3.4. Ftorafūra γ - un α -, un γ - un β - formu līdzsvara temperatūru noteikšana.....	42
3.5. Ftorafūra ε - formas iegūšana	46
SECINĀJUMI	48
LITERATŪRAS SARAKSTS	49
1. Pielikums. Ftorafūra polimorfo formu DSK līknes.....	51
2. Pielikums. Ar iekārtu <i>Mastersizer 2000</i> noteiktie ftorafūra α - un β - formu daļiņu izmēri.....	53

Ievads

Daudzas farmaceitiski aktīvās vielas var kristalizēties vairāk kā vienā kristāliskajā formā, kas savā starpā atšķiras ar molekulu konformāciju un molekulu novietojumu telpā. Šīs atšķirības ir iemesls kristālisko formu atšķirīgajām fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām, kas savukārt ietekmēt ārstniecisko līdzekļu kvalitāti – stabilitāti, sadalīšanos un biopieejamību. Viena no šādām vielām ir pretvēža preparāts ftorafūrs.

Ftorafūrs ir A/S Grindeks oriģinālpreparāts, pretvēža medikaments, plaši lietots ķīmijterapeitiskais līdzeklis dažādu ļaundabīgu audzēju, īpaši kuņģa, resnās un taisnās zarnas vēža, arī krūts vēža ārstēšanai. Literatūrā [1] ir aprakstītas piecas ftorafūra kristāliskās modifikācijas: α -, β -, γ -, δ -un ϵ . Ārstnieciskiem nolūkiem izmanto divas no tām: α - un β - modifikāciju [2]. Ftorafūra polimorfo formu pētījumos lietderīgi aplūkot α - un β - formu fāžu pārejas un līdzsvara apstākļus, jo ražošanas procesā var veidoties abu šo formu maisījums.

Darba **mērķi** bija attīstīt polimorfo formu līdzsvara un fāžu pārejas kinētikas pētīšanas metodes, par modeļvielu izmantojot ftorafūru. Ftorafūrs šim mērķim izvēlēts tādēļ, ka tam ir trīs polimorfās formas – α -, β -, un γ -, kurām temperatūras skalā katrai ir termodinamiskās stabilitātes apgabals.

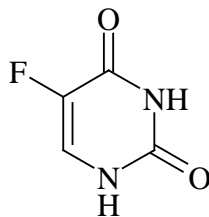
Darba **uzdevumi** bija ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas kinētikas pētījumi dažādās temperatūrās, izmantojot maisījumu ar dažādiem abu formu daļiņu izmēriem, kā arī variējot relatīvos gaisa mitrumus. Noteikt ftorafūra α - un β -, β - un γ - un α - un γ - savstarpējās līdzsvara temperatūras, izmantojot šķīšanas vai karsēšanas metodi. Piemeklēt optimālos ftorafūra ϵ - formas kristalizācijas apstākļus.

Kā piemērotākā metode ftorafūra polimorfo formu identificēšanai un maisījumu sastāva kvantitatīvai noteikšanai izvēlēta pulvera rentgendifraktometriskā metode.

1. LITERATŪRAS APSKATS

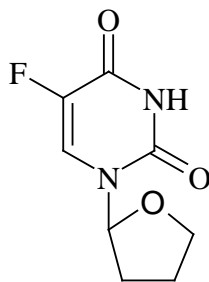
1.1. Ftorafūra atklāšanas vēsture

50-ajos gados līdzās ķirurģiskajai ārstēšanai un radiācijas terapijai ļaundabīgo audzēju ārstēšanai sāka izmantot arī ķīmijterapiju. Zinātnieki visā pasaulē meklēja iespējas radīt maz toksiskus pretvēža preparātus, kas neizraisītu nevēlamus blakusefektus. Tolaik Šveicē jau bija izstrādāts preparāts 5-fluoruracils (skat. 1.1. att.), kas selektīvi iedarbojās uz kuņģa-zarnu trakta un piena dziedzeru vēzi, bet bija ļoti toksisks.



1.1. att. 5-Fluoruracils

1962. gadā akadēmiķis S. Hillers izvirzīja ideju jauna, mztoksiska 5-fluoruracila atvasinājuma meklējumiem starp FUdR analogiem, kuri būtu stabilāki pret nukleozīdfosforilāžu iedarbību. Šim nolūkam nolēma FudR molekulā apmainīt dezoksiribozi pret tetrahidrofurānu. Pirmo reizi 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluoruracilu (skat. 1.2. att.) (kurš vēlāk ieguva nosaukumu „ftorafūrs”) ieguva un tā sintēzes metodi izstrādāja R Žuka [3].

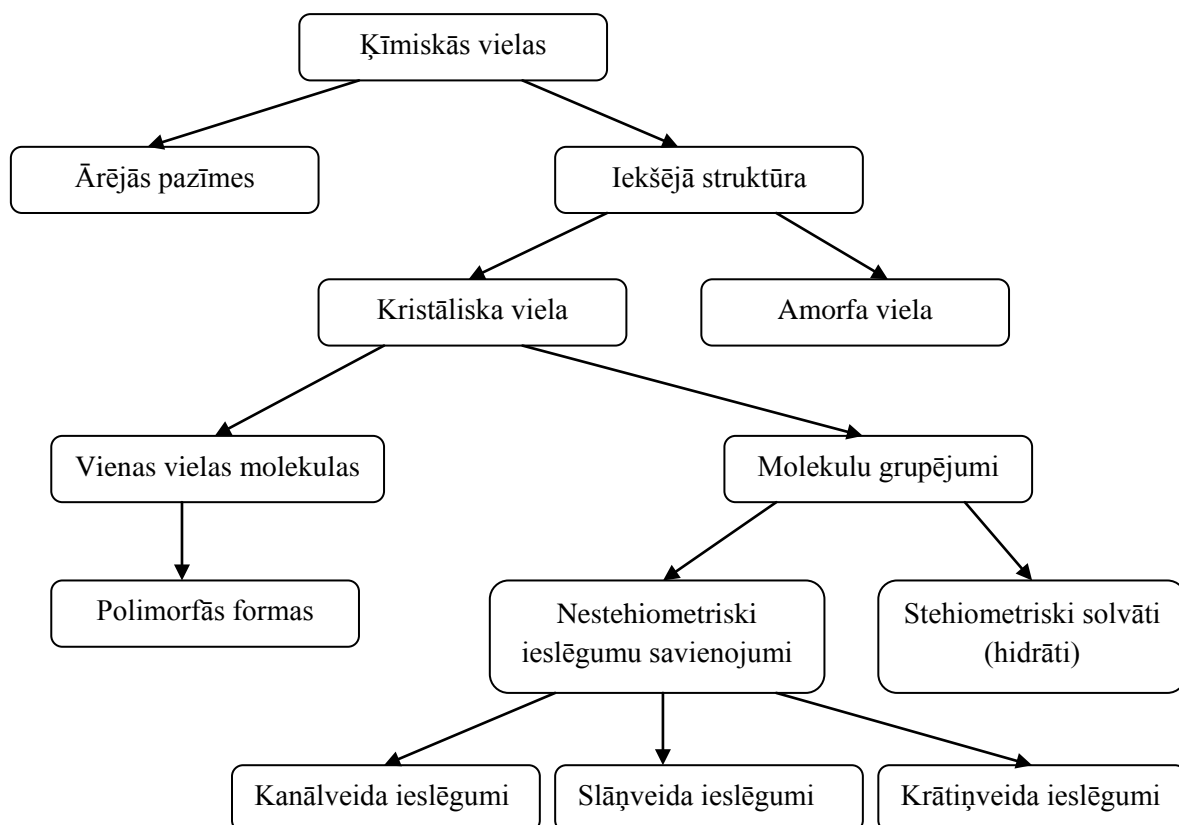


1.2. att. Ftorafūrs

1.2. Polimorfisms

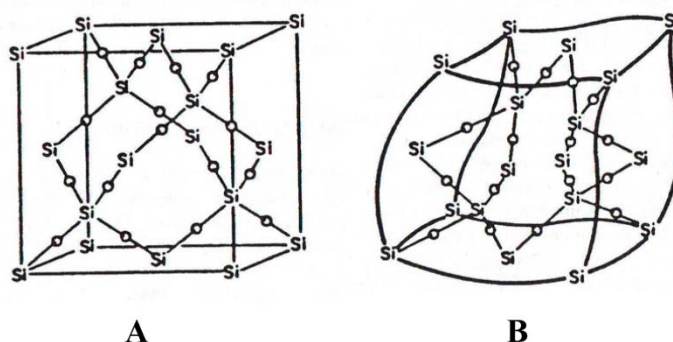
Polimorfisms ir cietu vielu īpašība kristalizēties vairāk nekā vienā kristāliskajā struktūrā. Dažādām polimorfajām formām atšķiras atomu vai molekulu izvietojums elementāršūnā un/vai molekulas konformācija, un tas ir galvenais iemesls kristālisko formu īpašību atšķirībām. Ja šī parādība novērojama vienkāršai vielai, tad saka, ka tai ir vairākas alotropiskās formas. Minētās atšķirības ir galvenais iemesls polimorfo formu termodinamisko, spektroskopisko, mehānisko īpašību un robežvirsmu īpašību atšķirībām.

Bez polimorfajām formām zināmi arī molekulu grupējumi, kas sastāv no vairāku vielu molekulām, piemēram, solvāti (skat. 1.3. att.). Solvātos bez vielas molekulām kristālreži ir saistītas arī šķīdinātāja molekulas [4].



1.3. att. Ķīmisko vielu iedalījums pēc to struktūras [5]

Daudzas farmaceutiski aktīvās vielas var eksistēt arī amorfā formā, ko reizēm pieskaita polimorfajām formām to atšķirīgo īpašību dēļ. Iemesls, kādēļ amorfus savienojumus nevajadzētu pieskaitīt pie īstiem polimorfiem, ir fakts, ka amorfās vielās molekulas nav sakārtotas stingri noteiktā kārtībā kristāliskajā režģī. Lai gan amorfā vielā lielā rādiusā nav novērojama molekulu sakārtošanās noteiktā secībā, ar tuvākajām molekulām ir novērojama izkropļota kristāliskā struktūra (skat. 1.4. att.) [4,6].



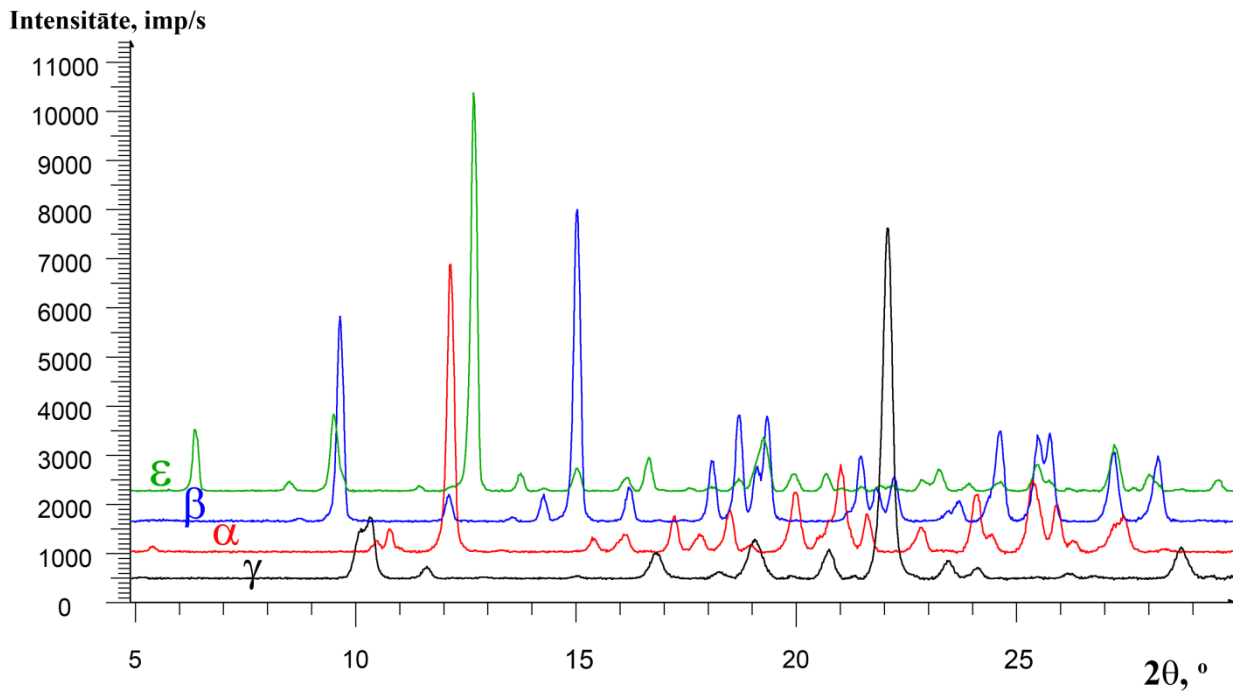
1.4. att. Shematisks SiO₂ kristāliskās formas (A) un amorfās formas (B) salīdzinājums [4].

Biežāk izmantotās metodes polimorfo formu iegūšanai ir sublimācija, kristalizācija no kausējuma, kristalizācija no šķīduma un kristalizācija no superkritiskiem (pārsātinātiem) šķīdumiem. Farmācijā visbiežāk izmanto kristalizāciju no šķīduma. Noteiktas kristāliskās formas iegūšanai variē dažādus šķīdinātājus, temperatūras un šķīduma piesātinājuma pakāpi. Kristalizācijai nepieciešamo šķīduma piesātinājumu iespējams panākt, ietvaicējot šķīdinātāju, dzesējot piesātinātu šķīdumu vai sildot, ja šķīšanas process ir eksotermisks, pievienojot šķīdumam citu šķīdinātāju, reaģējot divām vai vairāk labi šķīstošām vielām, kā rezultātā veidojas slikti šķīstošs produkts, vai arī mainot šķīduma pH vērtības, lai iegūtu atšķirībā no sākotnējās sāls sliktāk šķīstošo skābi vai bāzi [4, 6].

Bioloģiski aktīvo farmaceitisko vielu polimorfajām formām ir atšķirīgas fizikālās un ķīmiskās īpašības: kušanas temperatūra, reaģētspēja, šķīdība, šķīšanas ātrums, blīvums, optiskās un mehāniskās īpašības. Šīs īpašības var dažādi ietekmēt zāļu stabilitāti, ražošanas procesus, kā arī bioloģisko aktivitāti u.c. Šo dažādo polimorfo formu veidošanās iespējas jāņem vērā zāļu izgatavošanas procesā, jo citas polimorfās formas klātbūtne var nevēlami ietekmēt bioloģiski aktīvo vielu vai gatavo zāļu formu kvalitāti un efektivitāti, bez tam substances ražošana ar noteiktu polimorfo formu parasti liecina par ražošanas tehnoloģijas parametru stabilitāti [4, 6].

1.3. Ftorafūra polimorfās formas

Ftorafūram ir zināmas piecas kristāliskās formas, bet sīkāk ir aprakstītas tikai četras (skat. 1.5. att.) [7]. Trīs no tām – α -, β -, δ - formu iegūst, pārkristalizējot ftorafūru no dažādiem šķīdinātājiem, ceturto – γ - formu iegūst, karsējot α -, β - formas, savukārt, ε - formu var iegūt, iniciējot kristalizāciju uz šķīdinātāja – gaisa robežvirsmas. Līdz šim veiktajos pētījumos ir noskaidrots, ka γ - un δ - formu kušanas temperatūras ir 175°C un 165°C, savukārt α - formas pārvēršas par γ - formu ~166°C, bet β - forma pārvēršas par γ - formu ~116°C temperatūrā [3].



1.5. att. Ftorafūra polimorfo formu rentgendifraktogrammas [8]

Ftorafūra polimorfu iegūšana

α-forma: ftorafūru izšķīdina siltā acetonā un ļauj kristalizēties istabas temperatūrā;

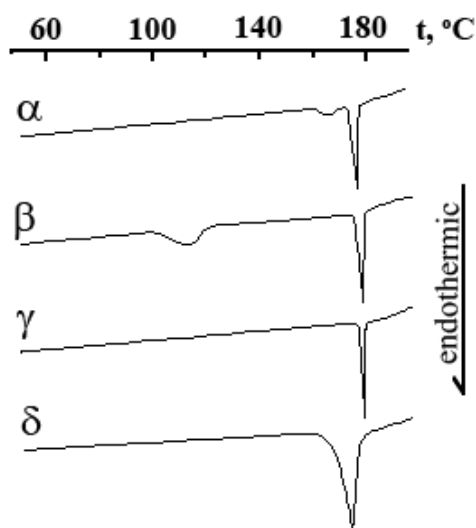
β-forma: to iegūst, piesātinātu metanola šķīdumu ietvaicējot uz rotācijas ietvaicētāja pie vakuuma;

γ-forma: γ-formas kristālus iegūst, karsējot β -formas kristālus 130°C temperatūrā vienu stundu;

δ-forma: ir aprakstīts, ka δ-formas kristālus iegūst, istabas temperatūrā ļoti lēnu ietvaicējot ftorafūra šķīdumu metanolā.

Ftorafūra polimorfo formu termiskās īpašības. Viena no visplašāk izmantotajām termālās analīzes metodēm farmaceitisko preparātu analīzē ir diferenciāli skenējošā kolorimetrija (DSC), ar kuras palīdzību var noteikt parauga kušanas, rekristalizācijas un sadalīšanās temperatūras.

Ftorafūra γ- un δ- formām iegūtajās DSC līknēs ir redzams viens endotermisks signāls (skat. 1.6. att.), kas atbilst to kušanas temperatūrām (175°C un 165°C), savukārt α-formai redzami divi minimumi pie 162°C un 174°C. Pirmais endotermiskais signāls izskaidrojams ar polimorfo formu pāreju, bet otrs - ar ftorafūra γ- formas kušanu. Ftorafūra β- formas termogrammā redzami divi endotermiskie signāli - pirmais, lēzenais minimums ir pie ~115°C, bet otrs - pie 175°C. Pirmais signāls ir saistīts ar β- formas pāreju par γ- formu, bet otrs – ar γ- formas kušanu (skat. 1.6. att.) [3].



1.6. att. Diferenciāli skenējošās kolorimetrijas līknes četriem ftorafūra polimorfem [3]

Ftorfūra α - un β - formu režģa parametri.

Alfa ftorafūrs pieder pie triklīnās singonijas, un tā režģa parametri ir $a=16,720\text{Å}$, $b=9,021\text{Å}$, $c=5,995\text{Å}$, $\alpha=93,66^\circ$, $\beta=93,15^\circ$, $\gamma=100,14^\circ$. Viena alfa ftorafūra elementāršūna satur četras ftorafūra molekulas. Noteiktais elementāršūnas tilpums ir $886,27 \text{ Å}^3$ un telpiskā grupa ir P-1[9].

Beta ftorafūrs, savukārt, pieder pie monoklīnās singonijas un telpiskās grupas $P2_1/n$, un režģa parametri ir $a=11,891\text{Å}$, $b=14,556\text{Å}$, $c=5,062\text{Å}$, $\beta=99,05^\circ$. Elementāršūnas tilpums ir $865,3\text{Å}^3$ un $z=4$ [10].

Ftorafūra polimorfo formu blīvumi, kas noteikti ar flotācijas metodi:

α - formai: $1,52\text{g/cm}^3$;

β - formai: $1,54\text{g/cm}^3$;

γ - formai: $1,52\text{g/cm}^3$;

δ - formai: $1,53\text{g/cm}^3$ [3].

1.4. Polimorfo formu identificēšana

Ir zināmas vairākas metodes polimorfo formu identificēšanai. Šobrīd par efektīvāko metodi polimorfu noteikšanai tiek uzskatīta rentgendifraktometrija. Citas fizikālās pētīšanas metodes - mikroskopija, termiskā analīze, spektroskopija (IS, KMR), ir ērti izmantojamas tālākai polimorfo formu raksturošanai [4, 6].

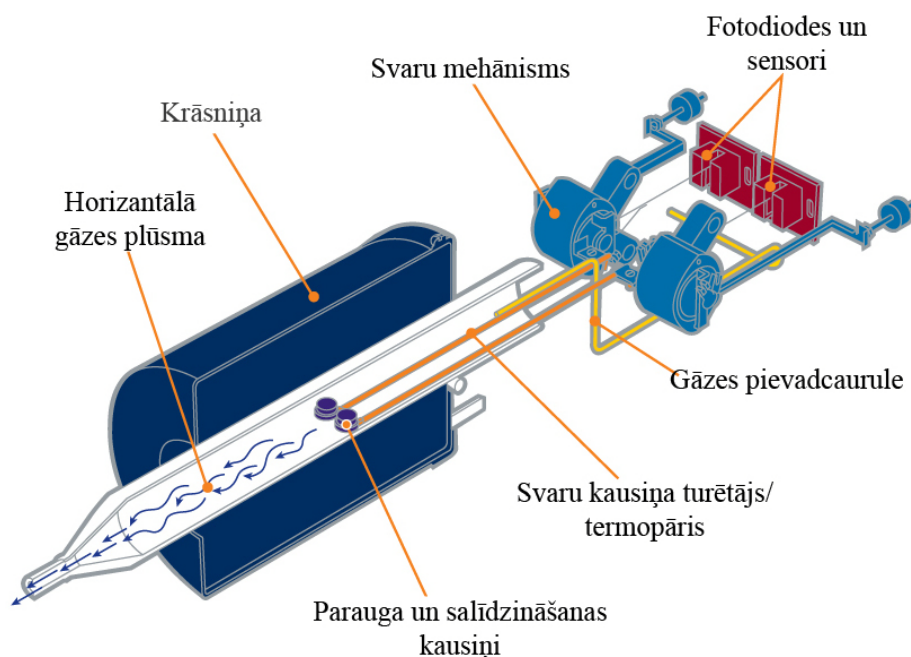
IS spektroskopiju iespējams izmantot gan vairāku polimorfo formu kvalitatīvai, gan kvantitatīvai analīzei, taču paraugam jābūt kristāliskā stāvoklī, jo šķīdumā IS spektri visiem polimorfiem ir vienādi.

Efektīva metode polimorfo formu noteikšanai ir karstā stāvokļa (Hot-Stage) mikroskopija. Šajā metodē polimorfs tiek karsēts līdz temperatūrai, pie kuras notiek šim konkrētajam polimorfam raksturīgā kušana. Ar mikroskopu tiek novērotas izmaiņas paraugā [11].

Termiskās analīzes metodes

Diferenciāli termālā analīze (DTA) ir analīzes metode, kurā tiek noteiktas temperatūru atšķirības starp analīzes kausiņu ar vielas paraugu un salīdzināšanas kausiņu. Temperatūru atšķirības starp kausiņiem rada kristālisko fāžu pārejas, struktūras izmaiņas, parauga sadalīšanās un desolvatācijas procesi. Visi šie procesi saistīti ar enerģijas pievadīšanu (siltuma veidā) vai izdalīšanos, kas ietekmē parauga temperatūru attiecībā pret salīdzināšanas kausiņu. DTA galvenā loma polimorfo formu pētījumos ir kristālisko fāžu pārejas temperatūras noteikšana. DTA ir iespējams izmantot arī kā kvantitatīvo metodi polimorfu analīzē, taču tas prasa ļoti vispusīgu kalibrēšanu un datu interpretāciju.

Gan salīdzināšanas, gan parauga kausiņš tiek karsēts vienā krāsnī, kuras temperatūras režīms tiek kontrolēts ar datora palīdzību. Temperatūra tiek mērīta ar termopāra palīdzību, kurš atrodas parauga turētājā (skat. 1.7. att.) [4].



1.7. att. DTA un DSK iekārtas shēma [12]

Ja endotermiskas reakcijas gadījumā novērotās entalpijas izmaiņas ir pozitīvas, tad parauga temperatūra būs zemāka kā salīdzināšanas kausiņa temperatūra. Ja ΔH ir negatīvs (eksotermiskas reakcijas gadījumā), tad parauga temperatūra būs augstāka kā salīdzināšanas kausiņam.

Diferenciāli skenējošā kalorimetrija (DSK) ir plašāk izmantotā termālās analīzes metode farmaceutiski aktīvo vielu pētījumiem, jo tā ir piemērota arī kvantitatīvajai analīzei. DSK metodē paraugs un salīdzināšanas kausiņš tiek uzturēt vienādā, konstantā temperatūrā un šajā metodē tiek mērīts siltuma daudzums, kas nepieciešams konstantās temperatūras uzturēšanai starp kausiņiem. Laukums zem DSK signāla ir tieši proporcionāls siltumprocesa laikā absorbētā vai izstarotā siltuma daudzumam, un, integrējot laukumu zem signāla, iegūst reakcijas siltuma skaitlisko lielumu (mērvienības: cal/s·g vai J/s·g) [4].

1.5. Rentgendifraktometrijas apskats

Kopš 17 gs. kristālus raksturoja tikai pēc to ārējās formas un fizikālajam īpašībām, taču pēc 1912. gadā publicētā Maksa van Laues (van Laue) darba kristālu īpašību pētīšanai sāka izmatot rentgenstaru difrakciju.

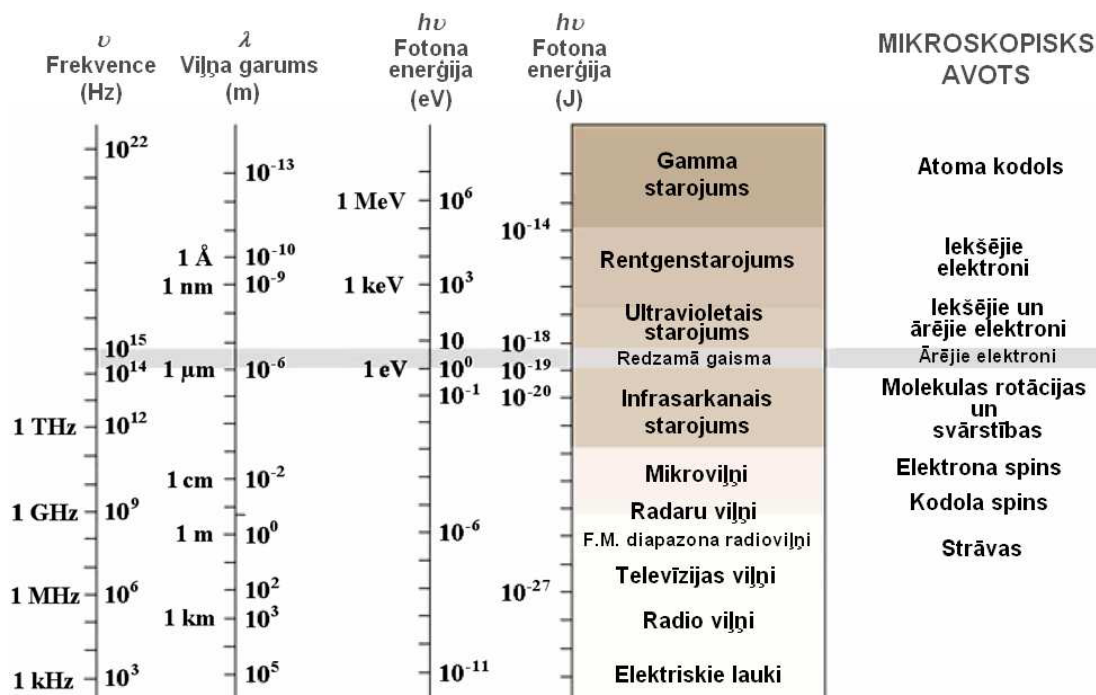
1.5.1. Rentgenstarojums

Rentgenstarojums ir elektromagnētiskais starojums, kas atbilst viļņu garumu $\lambda = 10^{-10} m$ diapazonam. Tā kā elektromagnētiskajā spektrā rentgenstarojums atrodas starp ultravioleto gaismu un γ -stariem, to enerģija ir apmēram no 200 eV līdz ~0,1 MeV (skat. 1.8. att.). Rentgenstariem piemīt gan viļņa, gan daļiņas īpašības, tāpēc to var aprakstīt gan kā enerģijas kvantus, gan kā vilni ar noteiktu viļņa garumu un frekvenci:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad (1.1.)$$

$$E = h\nu \quad (1.2.),$$

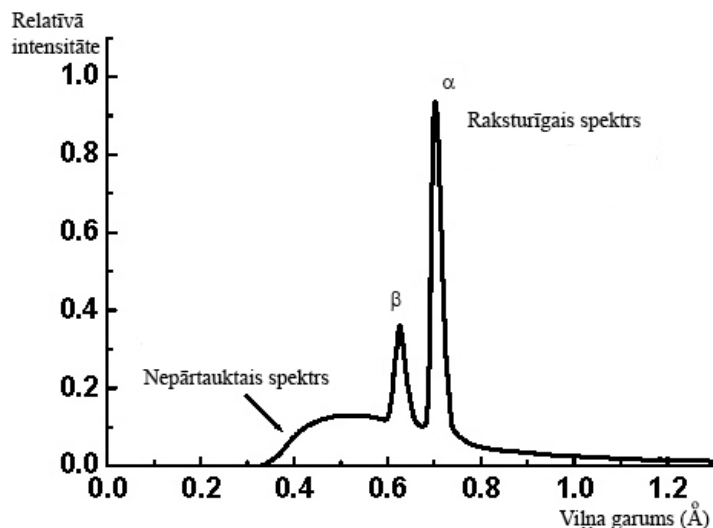
- kur: c – gaismas ātrums ($3 \cdot 10^{18} \text{ \AA/s}$);
 h – Planka konstante ($4,135 \cdot 10^{-15} \text{ eVs}$);
 E – elektronu plūsmas enerģija, KeV;
 λ – viļņa garums, \AA ;
 ν – frekvence, s^{-1} [13, 14].



1.8. att. Elektromagnētiskais spektrs [15]

1.5.2. Rentgenstaru spektrs

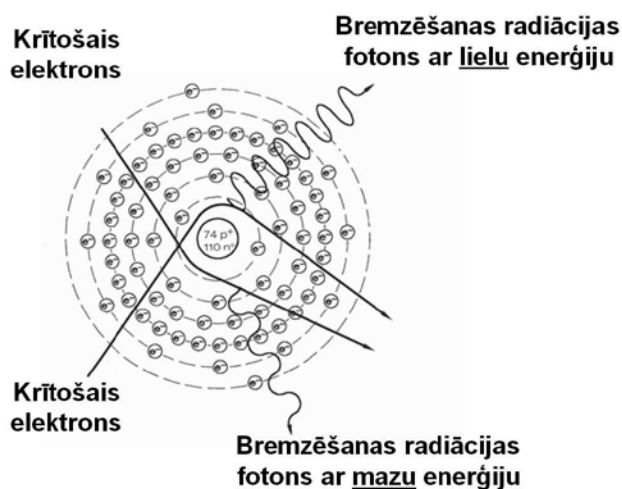
Rentgenstaru spektrs parasti sastāv no nepārtrauktā un raksturīgā spektra. Raksturīgais spektrs ir katram anoda materiālam piemītošs spektrs, kas sastāv no šaurām līnijām (skat. 1.9. att.) [13, 14].



1.9. att. Spektrālās intensitātes atkarība no viļņa garuma rentgenlampai ar molibdēna anodu (spriegums 35 kV) [15]

Nepārtrauktais rentgenstarojums

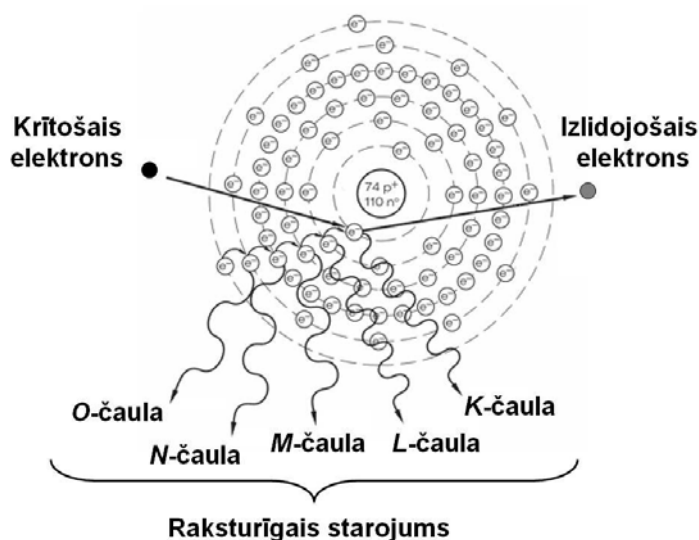
Nepārtrauktā spektra starojums rodas, no katoda izlidojušiem un paātrinātiem elektroniem zaudējot savu kinētisko enerģiju, tiem bremsējoties anoda materiālā (skat. 1.10. att.). Tādēļ šo starojumu sauc par bremsējošo radiāciju.



1.10. att. Nepārtrauktā (bremzēšanās) rentgenstarojuma rašanās volframa atoma piemērā [15]

Raksturīgais rentgenstarojums

Raksturīgā rentgenstarojuma rašanās procesā rentgenlampā ātrie elektroni no anoda materiāla atomiem izsit iekšējās čaulas elektronu. Radušos brīvo vietu ieņem elektroni no atoma ārējiem līmeņiem (skat. 1.11. att.). Šī procesa rezultātā tiek izstarots rentgenstarojums.



1.11. att. Raksturīgā rentgenstarojuma rašanās volframa atoma piemērā [15]

Raksturīgo rentgenstarojumu var iegūt arī, atoma iekšējās čaulas elektronus izsitot fotona absorbcijas procesā. Abos gadījumos rentgena kvantu enerģija ir vienāda ar enerģiju starpību starp ārējo un iekšējo čaulu.

Struktūranalizē, kurā tiek izmantots raksturīgais starojums, lieto rentgenlampas, kuru anodi ir izgatavoti no Ti, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Mo un Ag.

Metodēs, kurās nepieciešams nepārtrauktais spektrs ar lielu intensitāti, lieto rentgenlampas, kuru anodi izgatavoti no Au, W un Rh [13, 14, 15].

1.5.3. Rentgenstaru iegūšana

Rentgenstarojuma iegūšanai mūsdienās lieto galvenokārt rentgenlampas, sinhrotronus (cikliskos elektronu paātrinātājus vai uzglabāšanas riņķus) un dažus radioaktīvos izotopus.

Vislielākās intensitātes rentgenstarojumu iegūst, izmantojot sinhrotronu. Sinhrotrona starojumam ir ļoti plašs nepārtrauktais viļņa garuma diapazons, kas ietver sevī viļņus no mikroviļņiem līdz gamma starojumam. Jāatzīmē, ka sinhrotrona starojumam ir īpaša veida impulsa struktūra un noteikta polarizācija, tādēļ pēdējā laikā šo starojuma avotu arvien biežāk izmanto spektroskopijas jomā.

No radioaktīvajiem izotopiem iegūtais rentgenstarojums ir ar vismazāko intensitāti.

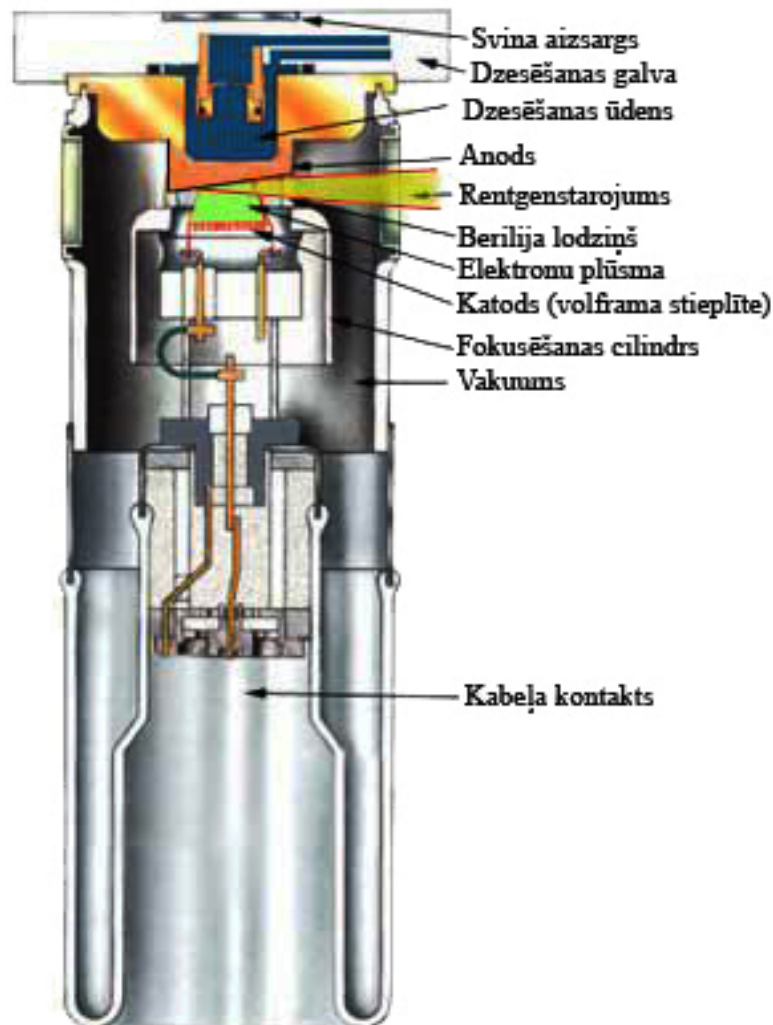
Šobrīd izdevīgākais un visbiežāk lietotais rentgenstarojuma avots ir rentgenlampas. Laboratorijas apstākļos tās galvenokārt izmanto rentgendefektoskopijā, medicīnā, struktūranalizē un elementanalizē [13, 14].

Rentgenlampa sastāv no sekojošiem pamatelementiem: katoda, anoda un korpusa ar berilija lodziņu. Katods ir izgatavots no tievas volframa stieplītes, kas darbojas kā brīvo elektronu avots vakuumā ar termoemisijas efekta palīdzību. Rentgenlampā pretī katodam atrodas anods, kas parasti tiek izgatavots no vara vai cita metāla.

Mazjaudīgām rentgenlampām (līdz ~3 kW) anods ir nekustīgs un elektronu kūlis krīt vienā un tajā pašā vietā. Lielas jaudas rentgenlampām (virs ~14 kW) katods ir rotējošs disks, un elektronu plankuma atrašanās vieta mainās.

Rentgenlampas darbības laikā anods tiek dzesēts ar tekošu ūdeni vai gaisa plūsmu.

Starp katodu un anodu tiek radīts augsts spriegums (10-100 kV), kas paātrina elektronus. No katoda izlidojušie atomi ar lielu enerģiju ietriecas anodā, kurā notiek elektrona mijiedarbība ar anoda vielas atomiem (skat. 1.12. att.) [13, 14].



1.12. att. Rentgenlampa [16]

Aptuveni 99% no elektronam piemītošas enerģijas tiek pārvērsta siltumā, bet tikai apmēram 1% enerģijas tiek pārvērsts rentgenstarojumā. Rentgenstaru izstarošanas efektivitāti iespējams palielināt, palielinot rentgenlampas spriegumu.

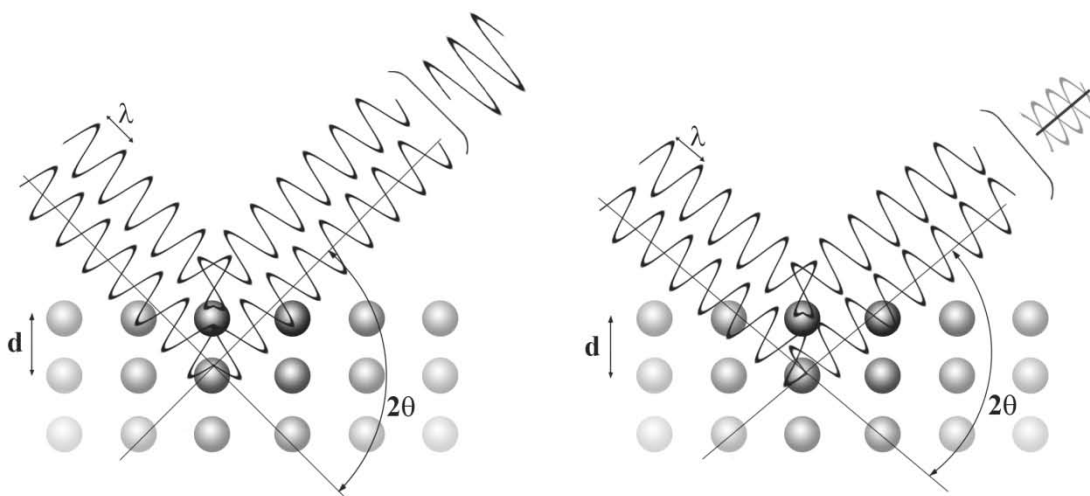
Rentgenlampas galvenie parametri ir:

- maksimālais spriegums U_{max} (1 – 500 kV);
- maksimālā anodstrāva J_{max} (0,01 mA – 1 A);
- anoda īpatnējā jauda ($10 - 10^4$ W/mm²);
- pilna patērētā jauda (0,002 – 60 kW);
- fokusa izmēri (1 μm - 10 mm) [13, 14, 15].

1.5.4. Rentgenstaru difrakcija

Difrakcija ir viļņu apliekšanās ap šķēršļiem, kas atrodas to izplatīšanās ceļā. Šī parādība raksturīga visiem viļņu veidiem, piemēram, skaņas viļņiem, viļņiem uz ūdens virsmas un elektromagnētiskajiem viļņiem. Iegūto viļņu sajaukšanās un pārklāšanās attēlu sauc par difrakcijas ainu. Difrakcijas efekti ir novērojami, ja viļņa garums ir salīdzināms ar šķēršļa izmēru vai arī mazāks par to.

Rentgenstarojums, iedarbojoties uz kristālisku vielu, iesvārsta elektronus ar tādu pat frekvenci, kāda izmantota starojumā. Iesvārstītie lādiņi izkliedē apkārtējā vidē elektromagnētiskos viļņus. Rentgenstarojums „atstarojas” no kristāliskās struktūras atomu plaknēm. Rentgenstaru kūlim sasniedzot kristāla virsmu noteiktā leņķī θ , notiek staru izkliede no virsējā atomu slāņa. Neizkliedētā staru daļa nokļūst līdz otram atomu slānim, kur atkal daļa tiek izkliedēta, bet pāri palikusī staru porcija iet līdz nākošajam slānim. Ja izkliedētie elektromagnētiskā starojuma viļņi sakrīt fāzē, notiek to intensitāšu summēšanās - interference, ja viļņu fāzē nesakrīt, notiek to dzēšanās (skat. 1.13. att.) [17].



1.13. att. Rentgenstaru difrakcija [8]

Rentgendifraktometrijas parādību apraksta Brega likums:

$$n\lambda = 2d \cdot \sin \Theta \quad (1.3.)$$

kur: λ – rentgenstaru viļņu garums (Å);

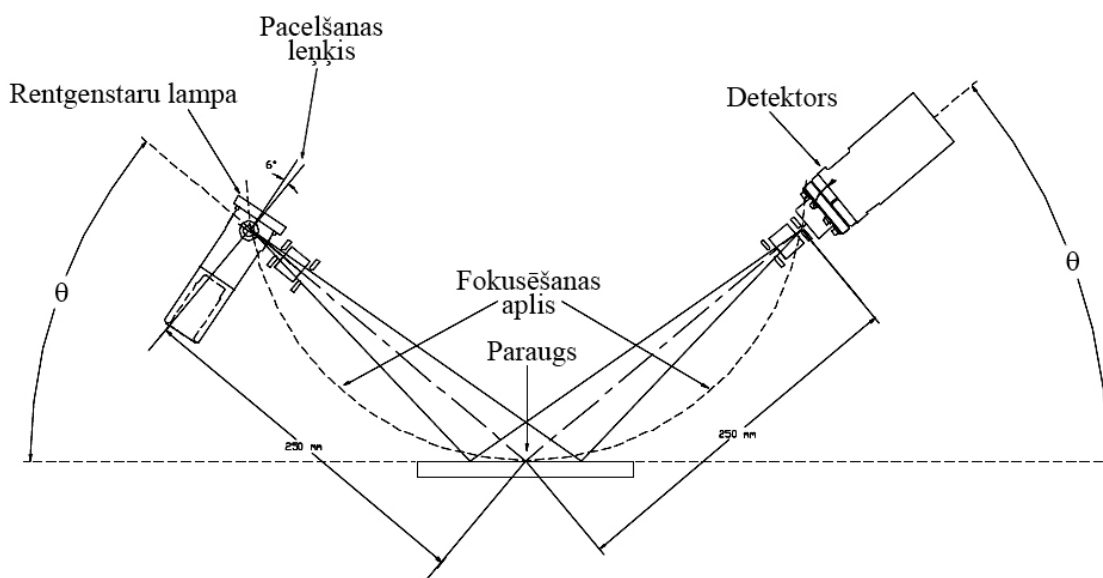
Θ – difrakcijas leņķis;

n – atstarošanas kārtā ($n = 1, 2, 3, \dots$), parasti izvēlas $n = 1$;

d – atomu starpplakņu attālums (Å) [17].

1.5.5. Rentgendifraktometra darbības princips

Rentgendifraktometra galvenās sastāvdaļas ir rentgenstaru avots, goniometrs, spraugu sistēma un scintilācijas detektors (skat. 1.14. att.). Piemēram, Bruker D8 Advance rentgendifraktometram rentgenstaru avots ir SIEMENS rentgenlampa (anoda materiāls – Cu). Rentgenlampas darbības principu skat. 1.5.3. nodaļā.



1.14. att. Rentgendifraktometra optiskā shēma [18]

Lampā ģenerētiem rentgenstariem to diverģence tiek samazināta ar Sollera kolimatora un spraugu palīdzību (skat. 1.5.6. nodaļu). Tālāk ar rentgenstariem apstaro paraugu, no kura rentgenstari atstarojas 2θ leņķī un atkal pārvietojas caur spraugu sistēmu. Atstarotos rentgenstarpus reģistrē scintilācijas detektorā.

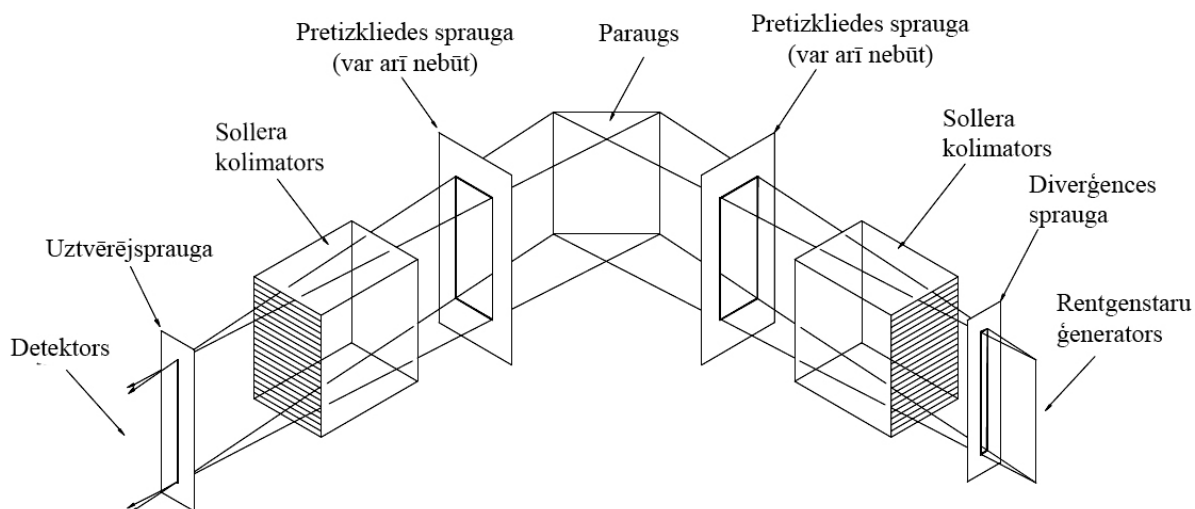
Rentgenstaru lampa un detektors ir savienoti un pārvietojas pa apli, kura centrs atrodas uz parauga virsmas. Lai rentgendifraktometra starojumu vārētu nofokusēt uz uztvērējspraugu, visai parauga virsmai būtu jābūt uz fokusēšanas apļa [18].

1.5.6. Difraktometra spraugu sistēma

Rentgendifraktometrijā parasti izmantoto līnijas veida spraugas. Tas tiek darīts, lai novērsu rentgenstaru diverģenci un fokusētu rentgenstarpus. Fokusēšanu veic, laižot rentgenstarpus caur Sollera kolimatoru un diverģences spraugām, kas sastāv no tuvu novietotām plakanparalēlām, plānām molibdēna plāksnītēm (skat. 1.15. att.).

Fokusa punkts standarta fokusa rentgenstaru lampai ir apmēram 10 mm garš un 1 mm plats, un tā elektriskā jauda ir ~ 2000 W, kas ir 200 W/mm². Rentgenstaru lampas jauda atkarīga no anoda materiāla siltumvadītspējas. Maksimālā jauda Cu rentgenstaru

lampai ir 463 W/mm^2 , un to iespējams sasniegt, ja staru kūļa izmērs ir 12 mm un 0,4 mm [19].

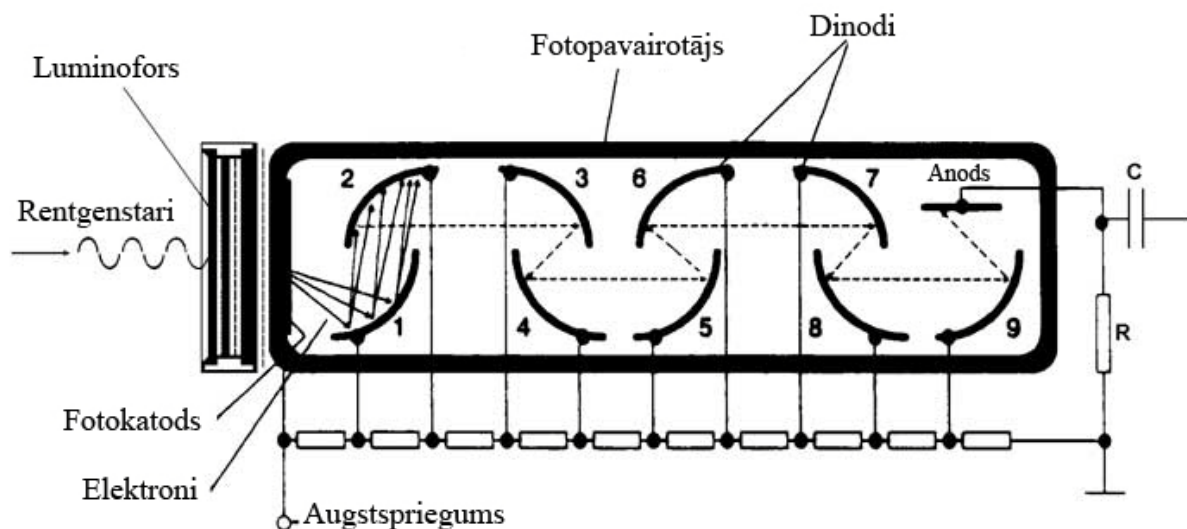


1.15. att. Rentgendifraktometra spraugu sistēma [18]

1.5.7. Scintilācijas detektors

Scintilācijas detektorā rentgenstaru fotonu enerģijas pārvēršana elektriskajos impulsos notiek divās stadijās. Pirmajā stadijā rentgenstaru fotonu enerģija tiek pārvērsta zilajā gaismā ar luminofora vai scintilatora palīdzību, kuri spēj absorbēt noteikta garuma viļņus (rentgenstarus), un pēc tam tos izstarot ar lielāku viļņa garumu (redzamā gaisma). Viļņu garumiem, kas atbilst rentgenstarojumam, par luminoforu parasti izmanto ar talliju bagātinātu nātrija jodīdu. Šis luminofors emitē fotonus ar viļņu garumu aptuveni 4100Å (zilā gaisma).

Nākamajā procesā luminofora emitēto zilo gaismu fotopavairotājs pārveido elektriskās strāvas impulsos. Zilā gaisma nonāk fotopavairotājā, kas to pārvērš elektriskās strāvas impulsos. Fotopavairotāja galvenā sastāvdaļa ir antimona/cēzija fotokatods, kurš parasti sastāv no 10 dinodiem (skat. 1.16. att.) [17].



1.16. att. Scintilācijas detektora shēma [20]

Krītošie fotoni uz dinodiem eksponenciāli palielina izstaroto fotoelektronu skaitu un no pēdējā dinoda sakopotie fotoelektroni triecās pret anodu, radot elektriskās strāvas impulsu.

Scintilācijas detektors ir proporcionālais detektors, kas nozīmē, ka emitāto elektronu skaits ir proporcionāls sākotnējai rentgenstarojuma enerģijai. Diemžēl šim detektoram ir viens trūkums – lai ar scintilācijas detektoru varētu atšķirt dažādus starojumus, to enerģijām ir jāatšķiras par aptuveni 45% [17].

1.6. Rentgendifraktometrijas metode

Mūsdienās visplašāk izmantotās rentgendifraktometrijas metodes ir monokristālu rentgendifraktometrija un pulvera rentgendifraktometrija. Abas šīs metodes atšķiras ar izmantoto aparatūru un parauga veidu. Monokristālu metodes lieto galvenokārt režģa parametru, singonijas un struktūras noteikšanai, savukārt pulvera metodi izmanto galvenokārt vielu un to polimorfu kvalitatīvai un kvantitatīvai analīzei.

Rentgendifraktometrija ir viena no biežāk izmantotajām metodēm polimorfo formu skaita un fāžu daudzuma noteikšanai maisījumā. Salīdzinot ar citām polimorfo formu analīzes metodēm, rentgendifraktometrijas priekšrocības ir:

- ātra metode (~20 min) nezināmu vielu identificēšanā;
- vairumā gadījumu tā ir precīza metode kristālisku vielu identificēšanā;
- nepieciešams ļoti mazs parauga daudzums (~100 mg);
- viegla paraugu pagatavošana;
- liela datubāze ar jau identificētām kristālu struktūrām;

- metode ir nesagraujoša, paraugus var izmantot atkārtoti.

Difrakcijas ainas, kas iegūtas no dažādiem kristāliem, savā starpā atšķiras ar maksimuma skaitu un to intensitātēm. Kvalitatīvā sastāva noteikšanai galvenais parametrs ir difrakcijas refleksa pozīcija, bet kvantitatīvā sastāva noteikšanai par analītisko signālu tiek izmantota difrakcijas refleksu intensitāte. Refleksu intensitāte tiek mērīta kā refleksa augstums pret fona līniju [17].

1.7. Rentgendifraktometrijas metode kvantitatīvajā analīzē

Rentgendifraktometriju galvenokārt izmanto kvalitatīvajā analīzē, lai identificētu vielas un to kristāliskās modifikācijas, taču to iespējams veiksmīgi pielietot arī kvantitatīvajā analīzē. Kvantitatīvajā analīzē parasti nosaka vienas vielas vairāku fāžu maisījuma attiecību.

Kvantitatīvajā analīzē, izmantojot rentgendifraktometriju, mēra vielu maisījuma raksturīgāko refleksu intensitātes, pēc kurām tālāk nosaka katra komponenta masas daļu paraugā. Refleksu intensitātes ir atkarīgas no nosakāmo atomu daudzuma paraugā, parauga struktūras un orientācijas, kā arī fāžu attiecības paraugā. Šo faktoru ietekmi uz difrakcijas refleksu intensitāti apraksta difrakcijas vienādojums:

$$I_{(hkl)\alpha} = \frac{I_o \lambda^3}{64\pi \cdot r} \left(\frac{e^2}{m_e c^2} \right)^2 \frac{M_{(hkl)}}{V_\alpha^2} |F_{(hkl)\alpha}|^2 \left(\frac{1 + \cos^2(2\Theta) \cdot \cos^2(2\Theta_m)}{\sin^2 \Theta \cdot \cos \Theta} \right)_{hkl} \frac{V_\alpha}{\mu_s} \quad (1.4.),$$

kur: $I_{(hkl)\alpha}$ - hkl refleksa intensitāte α fāzē, I_o - krītošā starojuma intensitāte, r - attālums no parauga līdz detektoram, λ - rentgenstarojuma viļņa garums, $(e^2/mc^2)^2$ - klasiskais elektrona rādiusa kvadrāts, μ_s - parauga lineārās absorbcijas koeficients, V_α - fāzes α tilpuma daļa, M_{hkl} - fāzes α refleksa hkl atkārtotāšanās faktors, V_α - α fāzes elementāršūnas tilpums, $2\Theta_m$ - difrakcijas leņķis, $F_{(hkl)\alpha}$ - fāzes α refleksa hkl struktūras faktors.

Kvantitatīvo sastāvu iespējams noteikt ne tikai pēc intensitātes, bet arī pēc refleksa laukuma lieluma, kas ir precīzāka kvantitatīvās analīzes metode.

Refleksa laukuma noteikšanai galvenokārt tiek lietotas divas metodes: impulsu skaitīšanas metode un profila analīze.

Impulsu skaitīšanas metodē saskaita impulsus, kuri atbilst attiecīgajam refleksam, un iegūto rezultātu koriģē ar fona mērījumiem. Ja pētāmo fāžu refleksi pārklājas, tad impulsu skaitīšanas metodes lietošana ir ierobežota vai vispār nav iespējama.

Profila analīzē difraktogrammu vai tās fragmentu apstrādā, izmantojot datorprogrammu EVA12 [21]. Ar datorprogrammas EVA12 palīdzību tiek aprēķināts refleksa laukums un tā augstums. Šīs metodes priekšrocība ir iespēja analizēt arī tos refleksus, kuri pārklājas.

Šādā veidā fāžu kvantitatīvo sastāvu var noteikt tikai tad, ja izmanto vienu un to pašu vielas paraugu un to vienmēr pagatavo izmantojot vienu un to pašu paraugu sagatavošanas metodi. Šī metode tiek izmantota galvenokārt ražošanas monitoringam [17].

Kā jau visas kvantitatīvās analīzes, arī rentgendifraktometrijā nepieciešama rūpīga un precīza analizējamo paraugu sagatavošana. Raksturīgākās kļūdas paraugu sagatavošanā ir:

- parauga neprecīza iepresēšana kivetē;
- parauga virsma nav vienā līmenī ar kivetes virsmu;
- paraugs ir slikti saberzts;
- paraugs ir pārāk ilgi berzts.

Tā kā kvantitatīvās noteikšanas rezultātu precizitāte ir atkarīga no parauga sagatavošanas, izmantotās aparatūras un datu apstrādes veida, iepriekš ir nepieciešams veikt metodes kalibrēšanu, izmantojot paraugus ar zināmu kvantitatīvo sastāvu. Kvantitatīvo mērījumu veikšanai, izmantojot kalibrēšanas metodi, nepieciešams lietot arī vienāda diametra un dziļuma kivetes, jo šie parametri ietekmē rentgendifrakcijas ainu. Datu apstrādē kļūdu cēlonis visbiežāk ir nepareiza fona atdalīšana.

Sagatavojot paraugu, svarīgi novērst kristālu dominējošo orientāciju uz parauga virsmas, kas iespaido refleksu intensitātes. Ideālā gadījumā kristāliem vajadzētu būt haotiski izkliedētiem, jo kristālu dominējošās orientācijas dēļ attiecīgo refleksu intensitātes var būt palielinātas.

Lai refleksa intensitātes kļūda, analizējot 100% tīru vielu, būtu mazākā par $\pm 1\%$, optimālajam parauga daļiņu diametram jābūt starp 0,5 un 1,0 μm . Praktiski šāda izmēra daļiņas iegūt ir sarežģīti, tādēļ metodē galvenokārt izmanto daļiņas ar izmēriem 1 – 5 μm . Ņemot vērā augstāk minēto, ir noteikts, ka rentgendifraktometrijas kļūda ir $\pm 5\%$ pārākumā esošas fāzes refleksu intensitātei. No kvantitatīvās analīzes viedokļa šāda metodes kļūda ir pieņemama.

Kvantitatīvajā analīzē būtiska prasība ir, lai rentgendifraktogrammu raksturīgo refleksu pozīcijas nebūtu nobīdītas. Nobīdes pa 2θ asi var izraisīt sistemātiskās kļūdas.

Nozīmīgākās sistemātiskās kļūdas rentgendifraktometrijā ir:

- aparāta iestatīšanas kļūdas (nepareizi ieregulēts "nulles" leņķis);
- parauga nobīde no difraktometra rotācijas ass (mērīšanas apļa fokuss neatrodas parauga vidū);
- parauga plakanuma kļūda (mērīšana notiek pa sfēru, bet paraugs ir plakans);
- parauga daļiņu dominējošā orientācija [17, 19].

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izmantotā aparatūra un piederumi

- Rentgendifraktometrs: Bruker D8 Advance;

Darba režīms:

starojums: Cu K_{α} ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

K_{β} filtrs: 0,02 mm bieza niķeļa folija

anodspriegums: 40 kV

anodstrāva, mA: 40

spraugas: 1,0 mm; 1,0 mm; 0,6 mm

izvērses solis: $0,02^{\circ}$

izvērses soļa ilgums: 1s

2θ leņķu intervāls: $3 - 30^{\circ}$

- Analītiskie svarī: BOECO –BPB 31, max 210g, kļūda $\pm 0,1\text{mg}$;
- Termostats: Memmert, Universal Oven UFB-500, kļūda $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$;
- Termostats: Memmert, Compressor – Cooled Incubator ICP-500, kļūda $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$;
- Daļiņu izmēru noteikšanas iekārta: Mastersizer 2000 Ver 5.22., $d(0,1 \text{ un } 0,9)$ kļūda $\pm 10\%$, $d(0,5)$ kļūda $\pm 5\%$;
- DSK iekārta: METTLER-TOLEDO DSC 823e/500/192

Darba režīms:

Karsēšanas temperatūru intervāls: $40 - 190^{\circ}\text{C}$

Karsēšanas ātrums: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$

Parauga turētājs: alumīnija kausiņš 40 mg

2.2. Izmantotās vielas

Ftorafūrs (β -forma), A/S "Grindeks", sērijas Nr. Ft-D-148-00, dat. 29.03.00, tīrība $> 99\%$;

Ftorafūrs (α -forma), AS "Grindeks", tīrība $> 99\%$;

Metanols (CH_4O), „Merck” KGaA, tīrība $\geq 99,9\%$;

Etanols ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$), „Acros”, tīrība $\geq 99,9\%$;

n-Poropanolis ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$), „Penta”, tīrība $> 99,5\%$;

n-Butanols ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$), Щоткинский завод химреагентов, tīrība $> 98,5\%$, 1979g;

Dejonizēts ūdens, dejonizēts ar iekārtu Crystal 5, Adrona Laboratory systems,

$G = 0,03\mu\text{s}$

2.3. Paraugu sagatavošana:

2.3.1. Ftorafūra γ - formas iegūšana

Ftorafūra γ - formu pagatavo no A/S Grindeks saņemtās ftorafūra β - formas. Ftorafūra β - formu saberž pietā 3 minūtes, ieber Petri traukā un karsē 145°C temperatūrā 50 minūtes.

2.3.2. Daļiņu izmēra ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru

No A/S Grindeks saņemtie ftorafūra α - un β - formas paraugus berž pietā 2 un 6 minūtes. Saberztajiem un arī neberztajiem paraugiem tika noteikti daļiņu izmēri, izmantojot iekārtu *Mastersizer 2000*.

Pagatavotos ftorafūra α - un β - formu paraugus ar dažādiem daļiņu izmēriem iesver masu attiecībās 1:1. Maisījuma kopējā masa – 400 mg. Iesvērtos maisījumus homogenizē, kratot sverglāzē 5 minūtes. Iegūto homogēno maisījumu iepresē kivetēs un karsē gaisa termostatā noteiktā temperatūrā (25°C, 34°C un 50°C) 130 dienas. Katrā temperatūru režīmā tiek veikti divi paralēlie mērījumi.

2.3.3. Gaisa relatīvā mitruma ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru

Ftorafūra α - un β - formas atsevišķi berž pietā 3 minūtes un iesver masu attiecībās 1:1. Maisījuma kopējā masa – 400 mg. Iesvērtos maisījumus homogenizē, 5 minūtes kratot sverglāzē. Sagatavotos paraugus ievieto eksikatoros ar konstantu gaisa relatīvo mitrumu (20%, 50% un 80%), ko nodrošina ar dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumu palīdzību.

2.3.4. Ftorafūra α - un β - formu šķīdības noteikšana

Slēgtā sverglāzē 15 mL ūdens izšķīdina ~0,5 g neberzta α - ftorafūra. Iegūto šķīdumu ievieto gaisa termostatā noteiktā temperatūrā (50 °C, 30 °C, 10 °C un 2°C) un atstāj uz 36 – 48 h. Vienlaicīgi termostatā ievieto arī 10 mL pipeti. Šķīdumu ik pēc 2h apmaisa, iegūstot piesātinātu šķīdumu. Petri traukos (nosvērti uz analītiskajiem svāriem) ar pipeti iemēra precīzi 10,0 mL piesātināta ftorafūra šķīduma (tā, lai pipetē netiktu iesūktas ftorafūra nogulsnes). Ftorafūra šķīdumu Petri traukos ietvaicē gaisa termostatā līdz sausam, un Petri trauku ar sauso atlikumu nosver uz analītiskajiem svāriem.

Atlikušo piesātināto šķīdumu ar ftorafūra nogulsnēm dekantē un ftorafūra nogulsnes žāvē istabas temperatūrā līdz sausam. Iegūtajam sausajam atlikumam uzņem rentgendifraktogrammu.

Katrā temperatūras režīmā izdara vairākus mērījumus.

Līdzīgi šķīdību nosaka ftorafūra β - formai.

2.3.5. Ftorafūra α - un β - formu līdzsvara temperatūras noteikšana ar karsēšanas metodi

Ftorafūra α - un β - formas atsevišķi berž piestā 3 minūtes un iesver masu attiecībās 1:1. Maisījuma kopējā masa – 400 mg. Maisījumu homogenizē, 5 minūtes kratot sverglāzē. Sagatavotajam paraugam uzpilina 2 pilienus šķīdinātāja, noslēdz ar sverglāzes vāciņu un karsē gaisa termostatā noteiktā temperatūrā (34°C, 35°C, 38°C, 39°C un 40°C). Par šķīdinātājiem izmanto acetonu vai ūdeni. Paraugu karsē līdz sausam un uzņem rentgendifraktogrammas.

2.3.6. Ftorafūra γ - un α - un arī γ - un β - formu līdzsvara temperatūru noteikšana ar karsēšanas metodi

Pagatavo ftorafūra γ - un α -, kā arī γ - un β - formu maisījumus no atbilstošajām tīrām kristāliskajām fāzēm masu attiecībās 1:1. Maisījumu kopējā masa – 400 mg. Maisījumus homogenizē, 5 minūtes kratot sverglāzē. Katru paraugu iepresē kivetē, ievieto gaisa termostatā un karsē temperatūru intervālā no 40°C līdz 140°C 30 minūtes, pēc tam uzpilina 2 pilienus šķīdinātāja, kas uzsildīts līdz parauga temperatūrai un karsē vēl 30 min, tad paraugam uzņem rentgendifraktogrammu. Temperatūras katrā mēģinājumā palielina vai samazina par 10°C. Temperatūrās, kas augstākas par 130°C, šķīdinātājs paraugam vairs netiek pievienots.

2.3.7. Ftorafūra ε - formas iegūšana

Pagatavo piesātinātu ftorafūra spirta šķīdumu, par šķīdinātājiem izmantojot dažādas koncentrācijas metanola – ūdens šķīdumu (15%, 50%, 80% un 100% metanola masas procenti), etanola – ūdens šķīdumu (20%, 70% un 100% etanola masas procenti), *n*-propanola – ūdens šķīdumu (20%, 80% un 100% *n*-propanola masas procenti) un *n*-butanola – ūdens šķīdumu (7%, 80% un 100% *n*-butanola masas procenti). Šķīdumā palikušo ftorafūru nofiltrē, izmantojot kroku filtru. Katru pagatavoto šķīdumu ielej 3 Petri

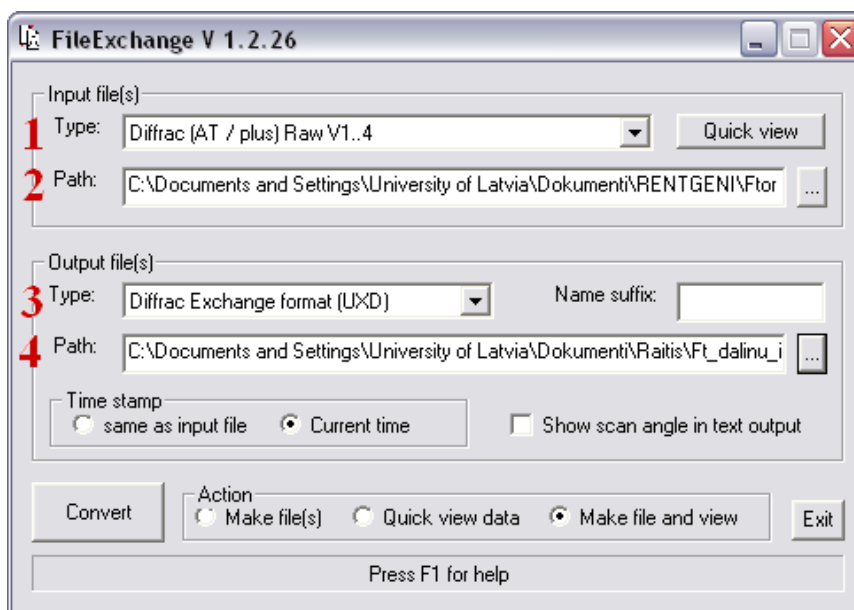
traukos: pirmajā – 10 mL, otrajā – 20 mL un trešajā 40 mL, un ietvaicē līdz sausam istabas temperatūrā. Ftorafūra nogulsnes uzmanīgi savāc no Petri trauka sienīnām un pamatnes. Atsevišķi uzņem rentgendifraktogrammas ftorafūra paraugiem no Petri trauka sienīnām un no pamatnes.

2.4. Ftorafūra α - un β - formu maisījuma kvantitatīvā sastāva aprēķināšana, izmantojot pilna profila analīzi

Šajā darbā ftorafūra α - un β - formu kvantitatīvā sastāva noteikšanai izmantota pilna profila analīzē. Šajā analīzē kvantitatīvo sastāvu aprēķina, ņemot vērā visus rentgendifraktogrammas punktus. Aprēķiniem nepieciešamos punktus iegūst, rentgendifraktogrammas *.raw failu pārveidojot *.uxd failā. Iegūtās intensitāšu vērtības tālāk izmanto kvantitatīvā sastāva aprēķiniem.

*.uxd failu iegūšana

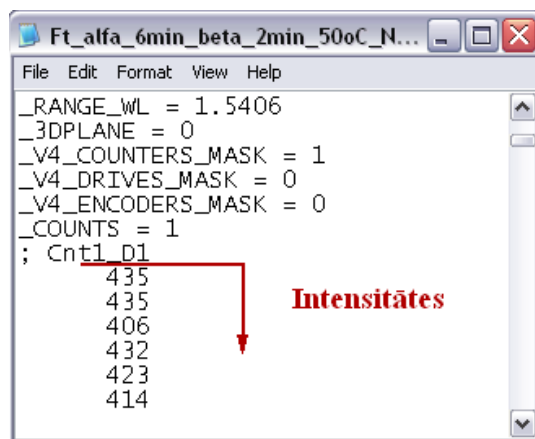
Rentgendifraktogrammu pārveidošanai *.uxd formātā izmanto datorprogrammu *FileExchange V 1.2.26* [22] (Start – Programs – DIFFRAC PLUS Evaluation – Raw File Exchange). Programmas darba logs redzams 2.1. attēlā.



2.1. att. Datorprogrammas FileExchange darba logs

Pirmajā izvēlnē norāda ievadāmo datu veidu. Ja izmanto neapstrādātas rentgendifraktogrammas *.raw formātā, šajā logā jāizvēlas *Diffrac (AT / plus) Raw V1..4*. Otrajā izvēlnē redzama pārkonvertējamā *.raw faila atrašanās vieta, bet trešajā izvēlnē norāda izvades faila veidu (*Diffrac Exchange format (UXD)*). Ceturtajā izvēlnē norāda

vietni, kurā vēlās saglabāt *.uxd failu. Pie *Show scan angle in text output* atzīmi neliek, jo *.uxd failā nepieciešamas tikai intensitāšu vērtības. *Time stamp* un *Action* laukus ieklikšķina brīvi pēc saviem ieskatiem. Kad visi lauki aizpildīti, spiež pogu *Convert* un iegūto failu atver ar programmu *Notepad*. Iegūtajā *.uxd failā parauga intensitāšu vērtības redzamas aiz teksta veidā uzdotiem difraktometra parametriem un iestatījumiem. (skat. 2.2. att.)



2.2. att. *.uxd fails atvērts ar programmu *Notepad*

Kvantitatīvā sastāva noteikšana

Datorprogrammas EXCEL [23] darblapā izveido vairākas kolonnas, kurās dots: 2θ leņķis (soļa lielums ir 0,02 grādi), tīru izejvielu refleksu intensitātes (imp/s), praktiski noteiktās parauga refleksu intensitātes (imp/s), intensitāšu noviržu kvadrāti un teorētiskās parauga refleksu intensitātes, kuras tiek aprēķinātas pēc formulas:

$$I = Q \cdot (I_{\alpha} \cdot \varpi_{\alpha} + I_{\beta} \cdot (1 - \varpi_{\alpha})) \quad (2.1.),$$

kur: I – teorētiskā parauga refleksa intensitāte (imp/s), Q – normalizācijas koeficients, ϖ_{α} -ftorafūra α - formas masas daļa paraugā un I_{α} , I_{β} - tīru ftorafūra α - un β - formu intensitātes (imp/s) (skat. 2.3. att.).

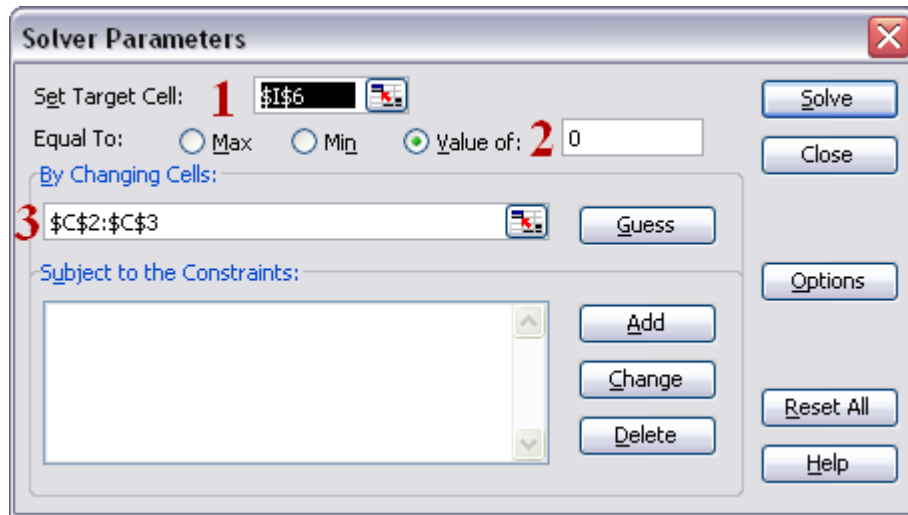
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2		w (alfa), %	0,609421575						
3		Q	0,976406125						
4									
5	2θ	alfa 6min	beta 2min	alfa neberzts	beta 6min	I (exp)	I (teor)	d2	sum
6	3	404	445	393	466	443	410,1	1082,1	32227834
7	3,02	492	451	409	465	395	464,8	4865,9	
8	3,04	426	397	425	466	421	404,9	259,5	
9	3,06	411	447	408	480	419	415,0	15,7	
10	3,08	400	446	376	503	413	408,1	24,0	

2.3. att. Datorprogrammas EXCEL darblapa ftorafūra kristālisko formu kvantitatīvā sastāva aprēķināšanai

Teorētiski aprēķināto un praktiski noteikto intensitāšu atbilstību nodrošina, izmantojot datorprogrammas EXCEL pievienojumprogrammu *Solver* (Tools – Solver). Optimizējot atrod mērķfunkcijas (2.2.) S^2 minimālo vērtību

$$S^2 = \sum (I_{eksp} - I_{teor})^2 \quad (2.2.).$$

Optimizējamo lielumu S^2 norāda pirmajā pievienojumprogrammas *Solver* logā (skat. 2.4. att.).



2.4. att. Datorprogrammas EXCEL pievienojumprogrammas *Solver* darba logs

Tālāk tiek norādīts, uz kādu vērtību tiks optimizēts izvēlētais lielums - uz minimālo, maksimālo vai kādu konkrētu vērtību. Trešajā logā tiek norādīts, kuras vērtības drīkst mainīt, optimizējot izvēlēto formulas vērtību. Kad ievadīti nepieciešamie lielumi, nospiež pogu *Solve*, un *EXCEL* darba lapā parādīsies optimizētās vērtības. Iegūtais lielums Q ir ftorafūra α - formas masas daļa paraugā.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Bakalaura darbā noskaidrota gaisa relatīvā mitruma un daļiņu izmēru ietekme uz ftorafūra α - un β - formu līdzsvaru. Mēģināts noteikt ftorafūra α - un β - formu līdzsvara temperatūras, izmantojot karsēšanas metodi un nosakot ftorafūra α - un β - formu šķīdību ūdenī. Izmantojot karsēšanas metodi noskaidrota ftorafūra α - un γ - formu līdzsvara temperatūra, un aprēķināta β - un γ - formu līdzsvara temperatūra. Darbā noskaidroti ftorafūra ε - formas optimālie kristalizācijas apstākļi.

3.1. Daļiņu izmēra ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru

Ar iekārtu *Mastersizer 2000* noteiktie daļiņu izmēri apkopoti 3.1. tabulā (iekārtas izdrukā skat. 1. pielikumā). Daļiņu izmēru ietekmes uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas kinētiku noteikšanai izmantota 6 un 2 minūtes berzta ftorafūra β - forma, kā arī neberzta un 6 minūtes berzta α - forma. Eksperimentā izmanto neberztu α - formu, jo izmēri 2 un 6 minūtes berztiem paraugiem noteiktie daļiņu izmēri atšķīrās analīzes metodes kļūdas robežās. Šie daļiņu izmēri praktiski sakrīt, jo visticamāk notiek asociātu veidošanās elektrostatisko spēku ietekmē, smalkās α - formas daļiņas salīp un veidojas asociāti.

3.1. tabula

Noteiktie Ftorafūra daļiņu izmēri atkarībā no parauga beršanas ilguma

<i>Ftorafūra polimorfā forma</i>	<i>Beršanas ilgums, min</i>	<i>Vidējais daļiņu izmērs, $\mu\text{m}(\pm 5\%)$</i>
β	6	3,7
α	6	4,2
β	2	15,5
α	2	4,1
α	<i>neberzts</i>	21,6

Turpmāk darbā ar $M_1(\text{neb. } \alpha, 6\text{min } \beta)$ apzīmēts paraugs, kurš satur neberztu ftorafūra α - formu un 6 minūtes berztu β - formu, bet paraugs, kurš satur 6 minūtes berztu α - formu un 2 minūtes berztu β - formu, apzīmēts ar $M_2(6\text{min } \alpha, 2\text{min } \beta)$.

Fāžu pārejas pētījumi 25°C temperatūrā

Izturot paraugus 25°C temperatūrā, fāžu pāreja konstatēta tikai $M_2(6\text{min } \alpha, 2\text{min } \beta)$ paraugos.

Ftorafūra α - un β - fāžu pārejas kinētiku apraksta vienādojums:

$$\varpi_{\alpha} = \varpi_{\alpha,\infty} - (\varpi_{\alpha,\infty} - \varpi_{\alpha,0}) \cdot e^{-kt} \quad (3.1.),$$

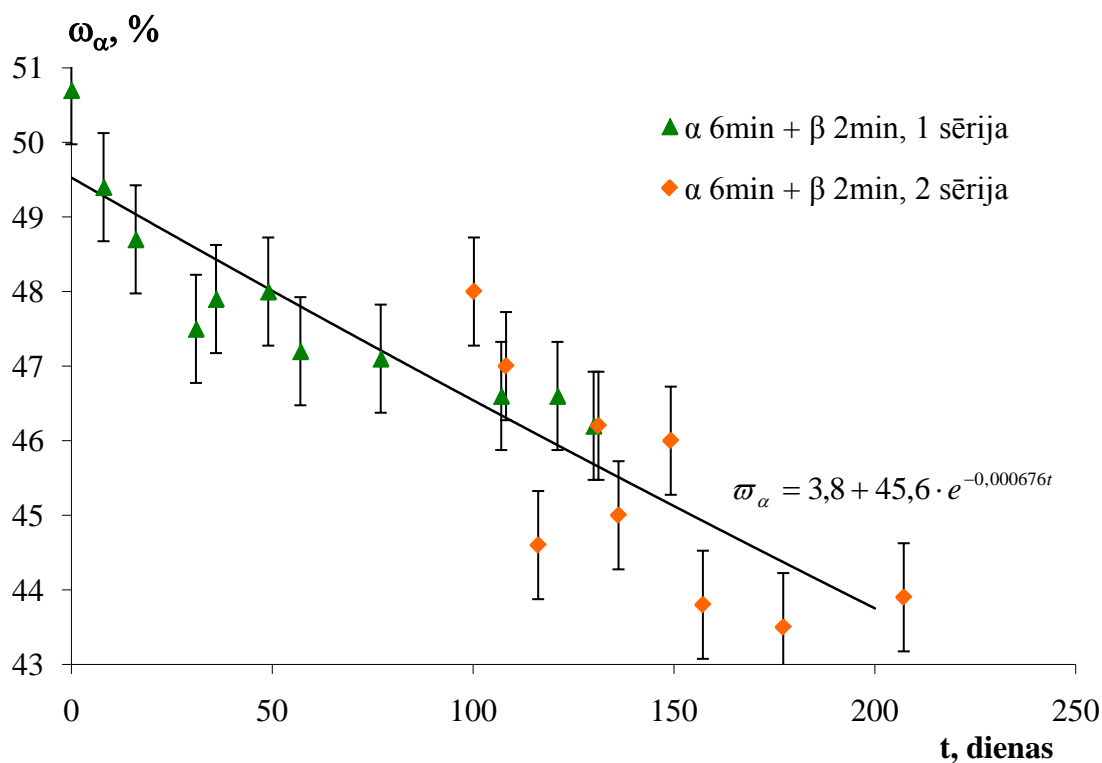
kur: $\varpi_{\alpha,\infty}$ - ftorafūra α - formas masas daļa, kad fāžu pāreju vairs nekonstatē;

$\varpi_{\alpha,0}$ – sākotnējā ftorafūra α - formas masas daļa;

t – laiks;

k – fāžu pārejas ātruma konstante.

Ftorafūra α - un β - fāžu pārejas kinētiskās līkne 25°C temperatūrā redzama 3.1. attēlā. Kinētiskās līknes vienādojums šai fāžu pārejai ir $\varpi = 3,85 + 45,6e^{-0,00067t}$.



3.1. att. 6 min berzta ftorafūra α - formas un 2min berzta β - formas fāžu pārejas kinētiskā līkne 25°C temperatūrā

Standartnovirzi aprēķina izmantojot 3.2. formulu:

$$S_n = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{n-3}} \quad (3.2.),$$

kur: S_n – ftorafūra α - formas masas daļas standartnovirze;

y_i – eksperimentāli noteiktā ftorafūra α - formas masas daļa;

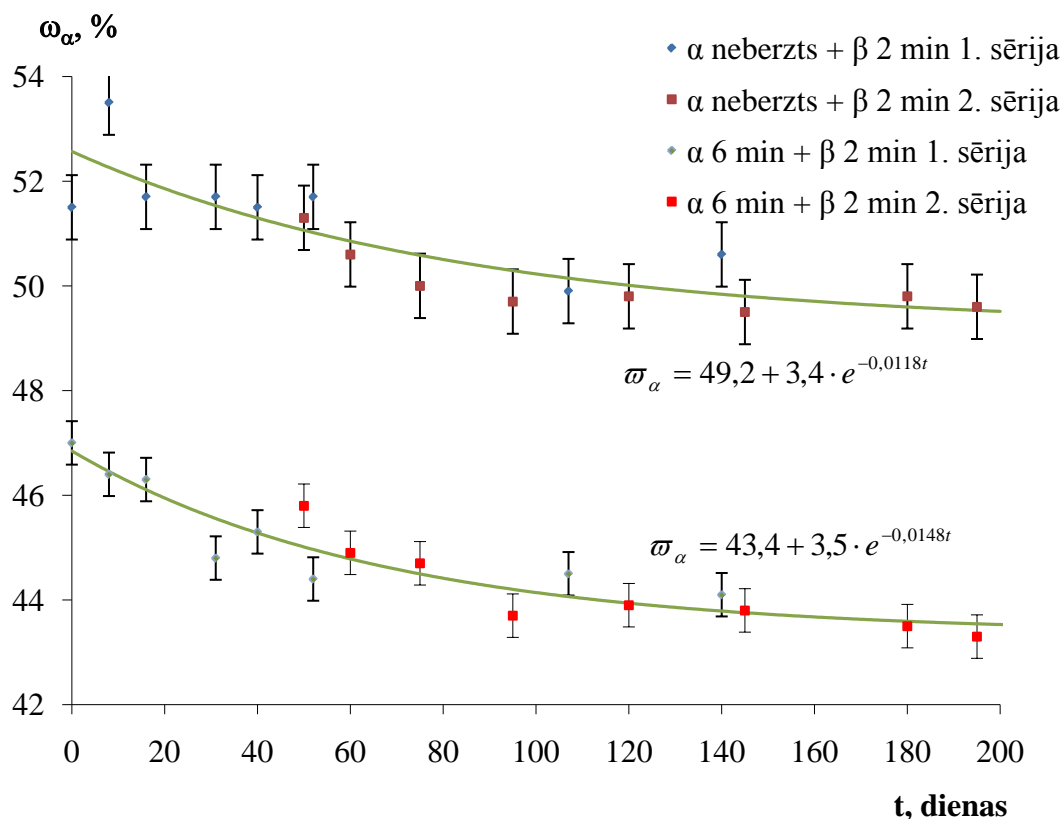
Y_i – teorētiski aprēķinātā ftorafūra α - formas masas daļa;

n – mērījumu skaits.

Paraugus $M_1(\text{neb. } \alpha, 6 \text{ min } \beta)$ izturot 25°C temperatūrā, fāžu pāreja notiek ļoti lēnu, un fāžu daudzuma izmaiņas ir difraktometrijas kvantitatīvās analīzes metodes kļūdu robežās ($\pm 0,5\%$), tādēļ par formu stabilitāti nevar spriest.

Fāžu pārejas pētījumi 34°C temperatūrā

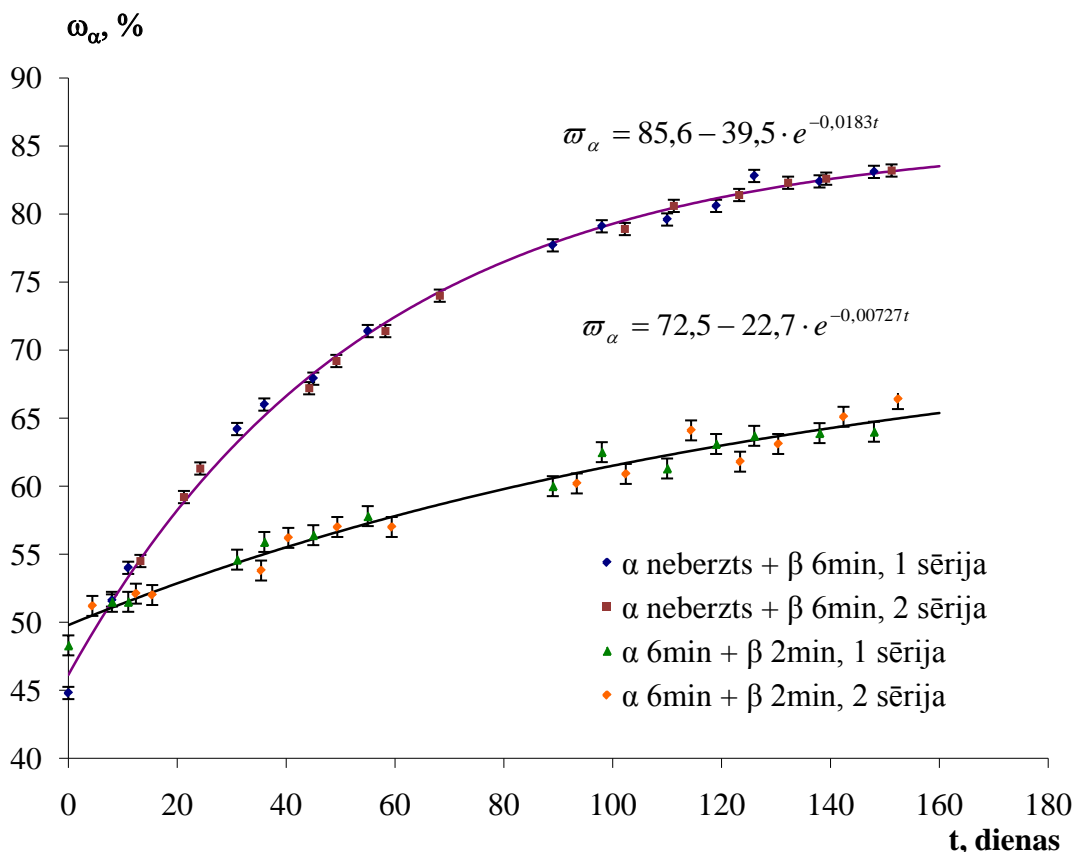
Karsējot ftorafūra paraugus 34°C temperatūrā, kas atbilst ftorafūra α - un β - formu aptuvenajai līdzsvara temperatūrai [24], eksperimentālie dati rāda, ka fāžu pāreja tomēr notiek (skat. kinētiskās līknes 3.2. attēlā). No eksperimentālajiem datiem redzams, ka 34°C temperatūrā nedaudz stabilāka ir β - forma un paraugā, kurš satur mazākas α - formas daļiņas, pāreja notiek ātrāk. Ātruma konstante pārejai starp α - formu un β - formu paraugā $M_2(6 \text{ min } \alpha, 2 \text{ min } \beta)$ ir $0,015 \text{ dienas}^{-1}$, bet fāžu pārejai paraugā $M_1(\text{neb. } \alpha, 6 \text{ min } \beta)$ – $0,012 \text{ dienas}^{-1}$.



3.2. att. Neberzta ftorafūra α - formas un 6 min berzta β - formas, kā arī 6 min berzta α - formas un 2 min berzta β - formas fāžu pārejas kinētiskās līknes 34°C temperatūrā

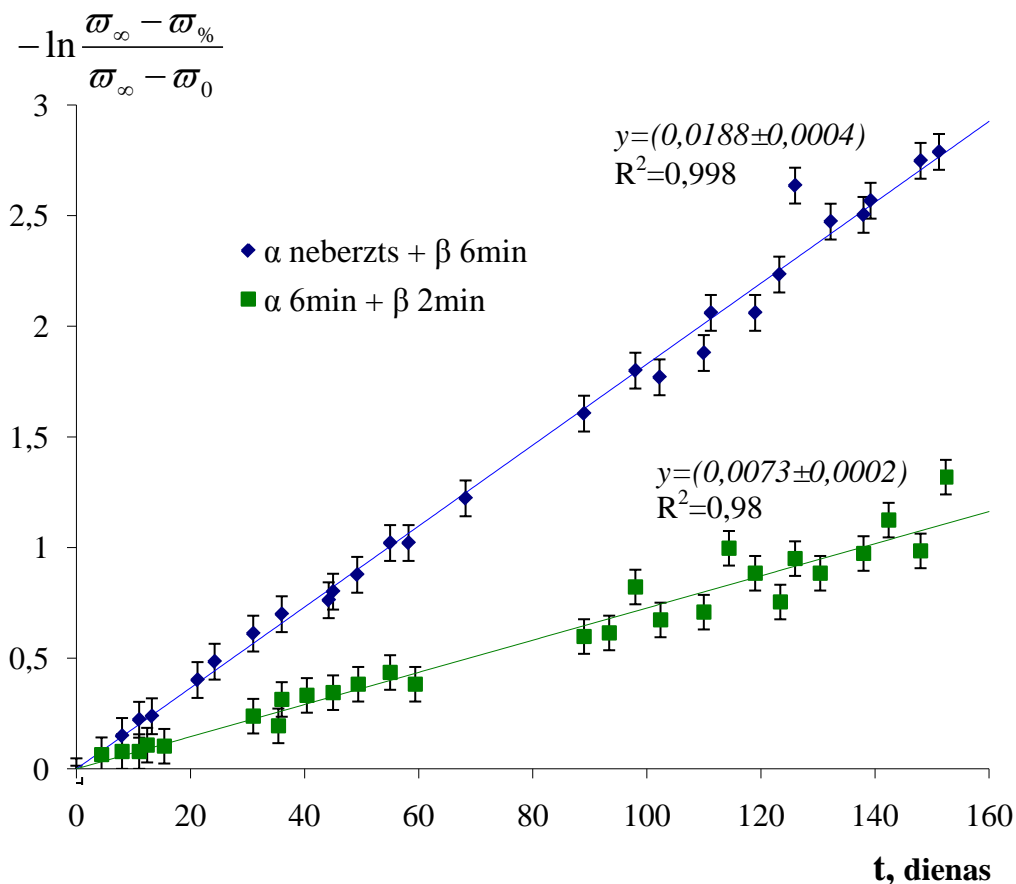
Fāžu pārejas pētījumi 50°C temperatūrā

Ftorafūra α - un β - formu maisījumus karsējot 50°C temperatūrā, novēro, ka paraugā $M_1(\text{neb. } \alpha, 6\text{min } \beta)$ fāžu pāreja notiek ievērojami ātrāk, nekā paraugā $M_2(6\text{min } \alpha, 2\text{min } \beta)$. Fāžu pārejas kinētiskās līknes 50°C temperatūrā redzamas 3.3. attēlā. Ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas konstante paraugos $M_1(\text{neb. } \alpha, 6\text{min } \beta)$ ir $0,0182 \text{ dienas}^{-1}$ un $\varpi_{\alpha,\infty}=85,7\%$, savukārt paraugos $M_2(6\text{min } \alpha, 2\text{min } \beta)$ fāžu pārejas konstante ir $0,0073 \text{ dienas}^{-1}$ un $\varpi_{\alpha,\infty}=72,5\%$.



3.3. att. Neberztas ftorafūra α - formas un 6 min berztas β - formas, kā arī 6 min berztas α - formas un 2min berztas β - formas fāžu pārejas kinētiskās līknes 50°C temperatūrā

Ftorafūra α - un β - formu pārejas kinētiskās līknes linearizē, atliekot iegūtos punktus koordinātēs $t, -\ln \frac{\varpi_{\infty} - \varpi_{\%}}{\varpi_{\infty} - \varpi_0}$ (skat. 3.4. att.).



3.4. att. Linearizētas kinētiskās līknes neberzta ftoforāna α - formas un 6 min berzta β - formas, kā arī 6 min berzta α - formas un 2min berzta β - formas fāžu pārejai 50°C temperatūrā

Fāžu pārejai paraugā M_1 (neb. α , 6min β) ar datorprogrammas *MS EXCEL* funkciju *Linest* noteiktais taisnes vienādojums ir $y=(0,0188\pm 0,0004)x$. Taisnes standartnovirze $S_n = 0,08$. Savukārt pārejai paraugā M_2 (6min α , 2min β) noteiktais taisnes vienādojums ir $y=(0,0073\pm 0,0002)x$ un taisnes standartnovirze $S_n = 0,08$. Taisnes vienādojuma brīvie locekļi abos gadījumos ir 0, jo, ja $t=0$, tad $w_{\%} = w_0$ un tādējādi $-\ln \frac{w_{\infty} - w_{\%}}{w_{\infty} - w_0} = -\ln 1 = 0$.

Datu vislabākā piemērojuma noteikšanai funkcija *Linest* izmanto mazāko kvadrātu metodi. Kalibrēšanas koeficientu k , regresijas atlikuma vidējo kvadrātisko kļūdu jeb standartnovirzi S_n , kas raksturo izmērīto (y_i) un teorētiski aprēķināto lielumu (Y_i) izkliedi, un kalibrēšanas koeficienta k vidējo standartkļūdu S_k , aprēķina sekojoši:

$$k_i = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (3.3.)$$

$$S_n = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - k \sum_{i=1}^n x_i y_i}{n-1}} \quad (3.4.)$$

$$S_k = \sqrt{\frac{S_n^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2}} = \sqrt{\frac{\left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{n} - k^2\right)}{\sum_{i=1}^n x_i^2}} \cdot \frac{1}{n-1} \quad (3.5.)$$

kur n – kalibrēšanas datu skaits;
 x – funkcijas arguments [2, 25].

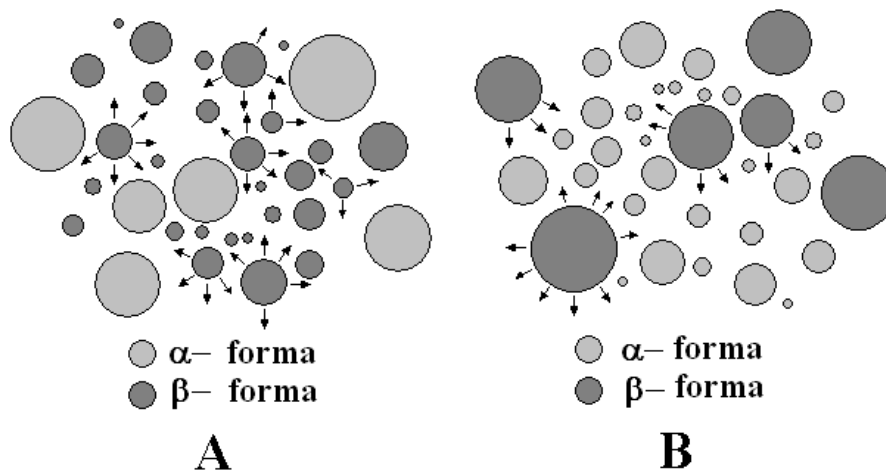
Visās karsēšanas temperatūrās (25°C, 34°C un 50°C) novērots, ka fāžu pāreja notiek ātrāk tajos gadījumos, kur smalkāk ir saberzta attiecīgajā temperatūrā nestabilākā forma (skat. 3.2. tabulu).

3.2. tabula

Ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas ātruma konstanšu atkarībā no karsēšanas temperatūras un smalkāk saberztās ftorafūra kristāliskās formas

Temperatūra, °C	Stabilākā ftorafūra kristāliskā forma	Smalkāk saberztā ftorafūra kristāliskā forma	Fāžu pārejas ātruma konstante, dienas ⁻¹
25	β	α	0,00067
25	β	β	-
34	β	α	0,015
34	β	β	0,012
50	α	α	0,0073
50	α	β	0,018

Tas skaidrojams ar to, ka smalkāk saberztajai fāzei ir lielāks īpatnējais virsmas laukums un nestabilākās formas desorbcijas ātrums mazām daļiņām ir lielāks nekā rupjākām daļiņām. Kristālisko formu pārejas norisinās uz daļiņu robežvirsmas un tādēļ pieskaitāmas pie cietās fāzes reakcijām, kur nestabilāko formu var uzskatīt par reakcijas izejvielu, bet stabilāko formu par reakcijas produktu. Arī no termodinamikas viedokļa ātrāk vajadzētu notikt reakcijai, kurā izejvielas ir smalkāk saberztas, jo, samazinoties daļiņu izmēriem, Gibbsa enerģijas izmaiņas (ΔG) pieaug. Shematiski β - formas pāreja par α - formu 50°C parādīta 3.5. attēlā.



3.5. att. Shematisks ftorafūra β - formas desorbcijas attēlojums atkarībā no daļiņu izmēra

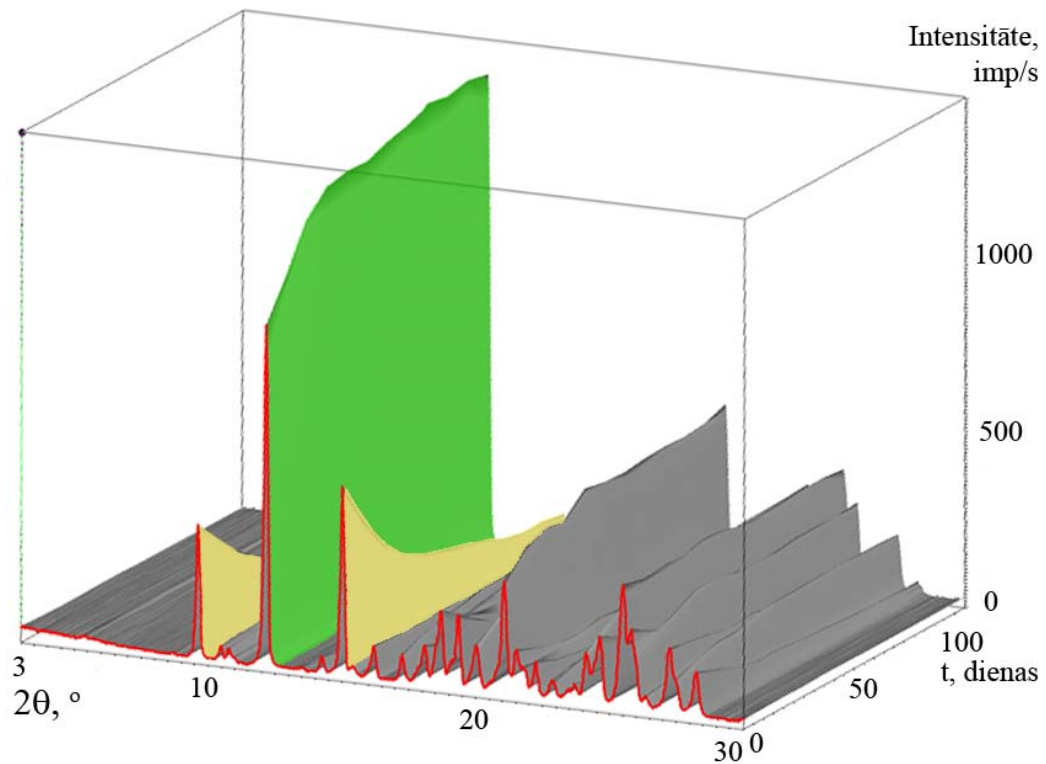
A gadījumā nestabilākajai ftorafūra β - formai ir lielāks virsmas laukums un līdz ar to arī desorbcijas ātrums, bet B gadījumā ftorafūra β - formas daļiņas ir ar salīdzinoši mazu virsmas laukumu un desorbcija notiek lēnāk, līdz ar to arī fāžu pāreja notiek lēnāk.

Iespējams, ka adsorbcijas – desorbcijas ātrums atkarīgs arī no ftorafūra kristāliskās modifikācijas, proti, molekulu desorbcija no ftorafūra attiecīgajā temperatūrā nestabilākās formas kristāliem notiek lēnāk, bet adsorbcija uz stabilākās formas kristāliem – ātri. Palielinoties kristalizācijas centru skaitam, kristālu augšanas ātrumu limitē ne tikai lēnā molekulu desorbcija no attiecīgajā temperatūrā nestabilākās formas daļiņu virsmas, bet arī mazā saskares virsma starp α un β formas kristāliem [2].

3.2. Gaisa relatīvā mitruma ietekme uz ftorafūra α - un β - formu fāžu pārejas līdzsvaru

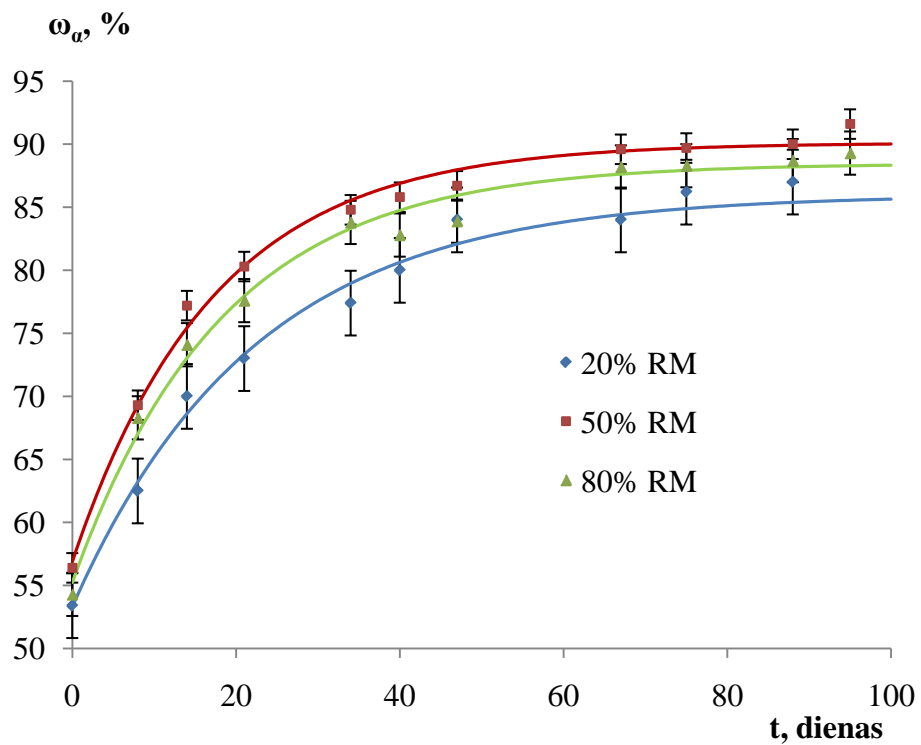
Zināms, ka gaisa relatīvais mitrums var ietekmēt farmaceutiski aktīvo vielu kristālisko fāžu pārejas ātrumu, taču līdz šim nebija noskaidrots, kā tas ietekmē ftorafūra α - un β - kristālisko formu pāreju.

Šajā darbā ftorafūra α - un β - formu maisījumi tika izturēti 50°C temperatūrā trīs dažādos gaisa relatīvajos mitrumos: 20%, 50% un 80%. Iegūtās rentgendifraktogrammas redzamas 3.6. attēlā. Attēlā ar zaļu krāsu iekrāsots α - formas raksturīgākais reflekss, bet ar dzeltenu – β - formas raksturīgākie refleksi.



3.6. att. Iegūtās rentgendifraktogrammas atkarībā no parauga karsēšanas laika 50°C , 50% relatīvajā gaisa mitrumā

Dažādos mitrumos izturēto paraugu kinētiskās līknes redzamas 3.7. attēlā.



3.7. att. Ftorafūra α - un β - formu pārejas kinētiskās līknes atkarībā no gaisa relatīvā mitruma

Ar datorprogrammas *EXCEL* pievienojumprogrammu *Solver* vienādojuma $\varpi_{\alpha} = \varpi_{\alpha,\infty} - (\varpi_{\alpha,\infty} - \varpi_{\alpha,0}) \cdot e^{-kt}$ (3.1.) noteiktās konstantes $\omega_{\alpha,\infty}$ un $\omega_{\alpha,0}$, un ar *EXCEL* funkciju *Linest* noteiktās fāžu pārejas ātruma konstantes dotas 3.3. tabulā. Visos gadījumos noteiktie $\omega_{\alpha,\infty}$ ir ievērojami mazāki par 100%, un tas, visticamāk, ir skaidrojams ar to, ka pietiekami negatīva Gibbsa enerģijas izmaiņa, lai notiktu fāžu pāreja, piemīt tikai ļoti smalkiem α - formas kristāliem, kamēr lielākie kristāli ir termodinamiski stabili.

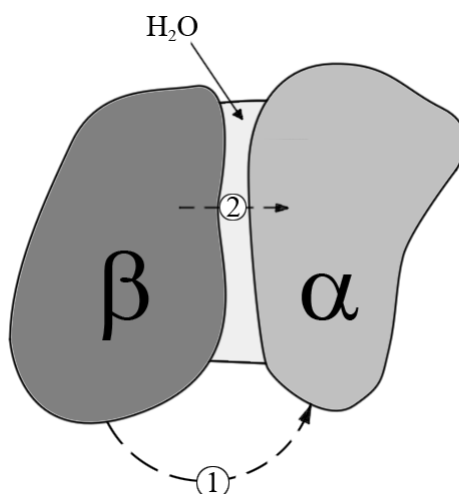
3.3. tabula

Ftorafūra α - un β - formu kinētiskā vienādojuma 3.1. konstantes atkarībā no gaisa relatīvā mitruma

Relatīvais mitrums, %	$\omega_{\alpha,\infty}$, %	$\omega_{\alpha,0}$, %	k , dienas ⁻¹
20	86,0	53,3	0,042±0,004
50	90,1	56,9	0,067±0,004
80	88,5	55,2	0,063±0,003

No eksperimentālajiem datiem redzams, ka ftorafūra α - un β - formu pāreja vislēnāk notiek 20% mitrumā, bet gaisa relatīvajā mitrumā virs 50 % fāžu pārejas ātrums vairāk nepieaug.

Ftorafūra β - formas pāreja par α - formu attēlota 3.8. attēlā. Attēlā ar 1 apzīmēta ftorafūra molekulas desorbcija no β - formas kristāla un šīs molekulas sorbcija uz α - formas kristāla, bet ar 2 apzīmēts process, kurā molekula no β - formas kristāla šķīst ūdens slānītī, kas, kapilārās kondensācijas rezultātā aptver ftorafūra daļiņas, un pēc tam kristalizējas uz α - formas kristāla virsmas.



3.8. att. Shematiska ftorafūra β - formas pāreja par α - formu

Fāžu pāreja notiek pa abiem šiem ceļiem, taču otrais process norit ievērojami ātrāk, tādēļ arī lielākā mitrumā fāžu pāreja notiek ātrāk. Tas, ka ftorafūra α - un β - formu pārejas ātrums gaisa relatīvajā mitrumā virs 50% vairāk nepieaug, iespējams, saistīts ar to, ka ftorafūra daļiņas mitrumā virs 50% ir pilnībā pārklātas ar ūdens slānīti un šī slāņa palielināšanās vairs būtiski neietekmē kristālisko formu pārejas ātrumu. Tādā mitrumā ftorafūra α - un β - formu pārejas ātrumu limitē jau citi faktori.

3.3. Ftorafūra α - un β - formu līdzsvara temperatūru noteikšana

3.3.1. Līdzsvara temperatūras noteikšana, izmantojot α - un β - formas šķīdības

Šķīdību noteica, izmantojot 2.3.4. punktā aprakstīto metodi. Šķīdību aprēķina tikai tiem paraugiem, kuriem sausajā atlikumā tika identificēta izejas kristāliskā forma. Šķīdību aprēķina, izmantojot 3.5. formulu:

$$s = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 1000}{V} \quad (3.6.),$$

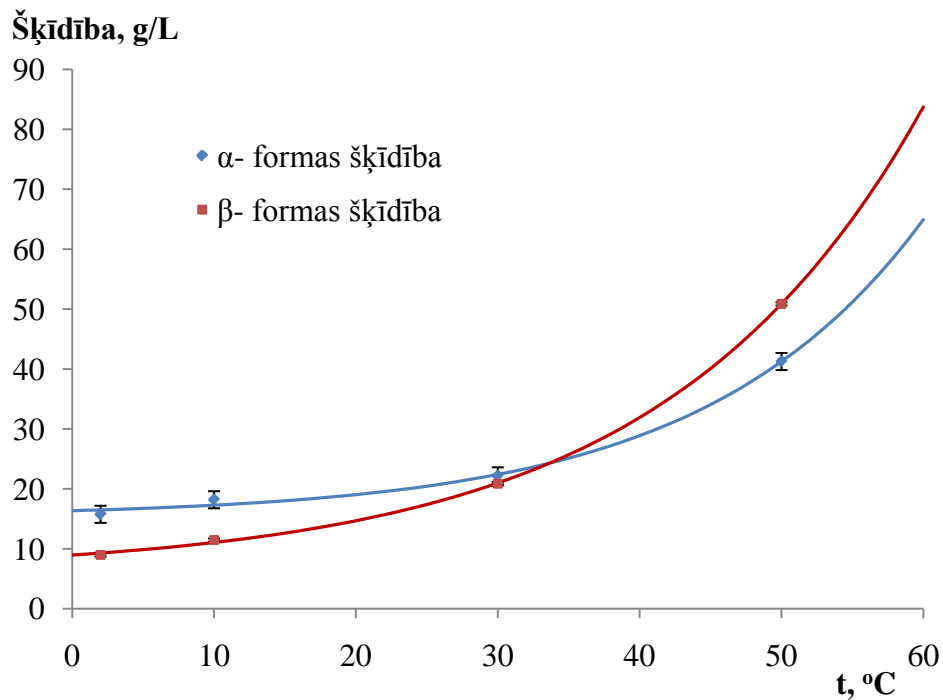
kur: s – šķīdība, g/L;

m_1 – tīra Petri trauka masa, g;

m_2 – Petri trauka masa pēc ietvaicēšanas, g;

V – ietvaicēšanai ņemtais parauga tilpums, mL.

Izmantojot noteiktās ftorafūra šķīdības vērtības dažādās temperatūrās, iespējams uzzīmēt šķīdības līknes α - un β - formai (skat. 3.9. att.).



3.9. att. Ftorafūra α- un β- modifikāciju šķīdība ūdenī atkarībā no temperatūras

Iegūtos punktus iespējams aprakstīt ar eksponentvienādojumu $s = ae^{bT} + c$ (3.7.), kur a , b un c ir vienādojuma konstantes. Šīs konstantes aprēķina, izmantojot datorprogrammas *EXCEL* pievienojumprogrammu *Solver*. Ftorafūra α- formas šķīdību apgalā no 0°C līdz 50°C apraksta vienādojums $s = 15,3e^{0,0650T} + 1,00$, savukārt β- formu – $s = 6,11e^{0,0551T} + 2,85$.

Līkņu krustpunktā α- un β- forma atrodas termodinamiskā līdzsvarā. No iegūtajiem vienādojumiem noskaidrots, ka līdzsvara temperatūra ir ~34°C.

3.3.2. Ftorafūra α- un β- formu līdzsvara temperatūras, noteikšana izmantojot karsēšanas metodi

Paraugus, kuri sagatavoti pēc 2.3.4. punktā aprakstītās metodes, karsē temperatūru intervālā no 34°C līdz 40°C. No iegūtajiem rezultātiem redzams (skat. 3.4. tabulu), ka ftorafūra α- un β- formu līdzsvara temperatūra ir (39,5 ± 0,5)°C.

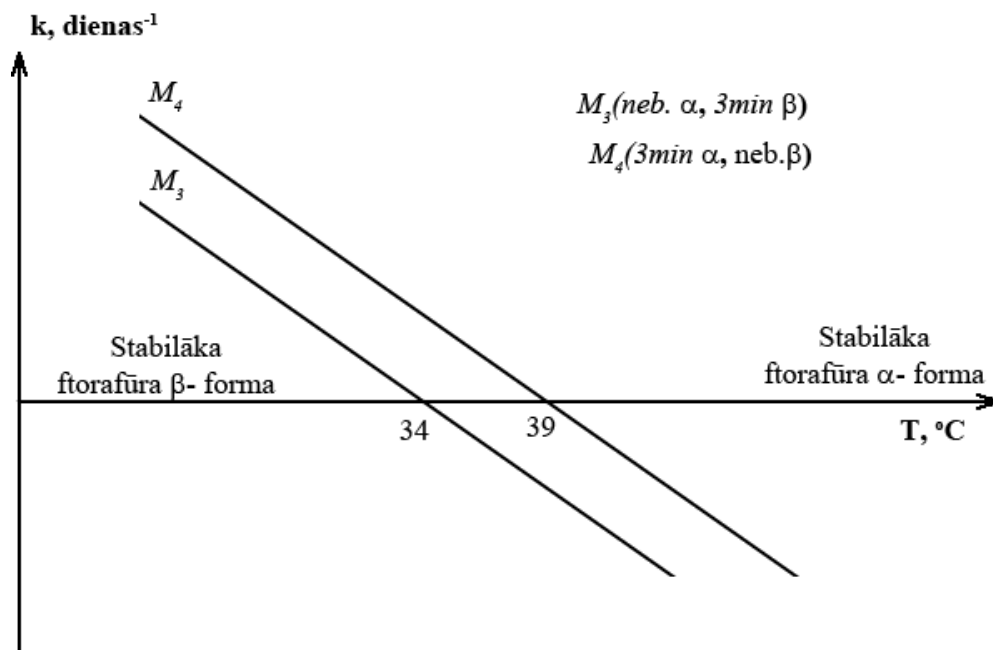
Ftorafūra α - un β - formu maisījuma stabilitāte atkarībā no karsēšanas temperatūras

$t_{kars}, ^\circ C$	Šķīdinātājs	Stabilākā ftorafūra kristāliskā forma
34	Ūdens	β
35	Ūdens	β
38	Ūdens	β
38	Acetons	β
39	Ūdens	β
39	Acetons	β
40	Ūdens	α
40	Acetons	α

Ar šķīdības metodi un ar karsēšanas metodi noteiktās līdzsvara temperatūras atšķiras par $\sim 6^\circ C$. Šķīdības noteikšanas metode uzskatāma par neprecīzāku, jo, salīdzinot ar karsēšanas metodi, ir vairāk faktoru, kas var ietekmēt rezultātus – tilpuma mērīšanas un Petri trauka svēršanas kļūdas, nosakot šķīdību, kā arī temperatūras uzturēšana konstanti, piesātinot ftorafūra ūdens šķīdumu. Karsēšanas metodes vienīgais kļūdas avots varētu būt konstantas temperatūras nodrošināšana.

Ftorafūra α - un β - formu līdzsvara temperatūru atšķirības starp abām līdzsvara noteikšanai izmantotajām metodēm, varētu būt saistītas ar to, ka, nosakot ftorafūra šķīdību, ftorafūra polimorfās formas netika berztas, bet, nosakot līdzsvaru ar karsēšanas metodi, katra polimorfā forma atsevišķi tika berzta 3 minūtes. Pagatavojot piesātinātu ftorafūra šķīdumu, neberztā paraugā mazākās daļiņas šķīst labāk nekā lielās, tādējādi berzta un neberzta paraugam ir nelielas šķīdības atšķirības. Atkarībā no daļiņu izmēriem mainās arī Gibbsa enerģijas izmaiņa (ΔG).

Attēlā 3.10. shematiski attēlota ātruma konstantes izmaiņas atkarība no ftorafūra daļiņu izmēriem.



3.10. att. Shematiska ātruma konstantes un līdzsvara temperatūras atkarība no parauga saberšanas pakāpes

Temperatūru apgabalā līdz līdzsvara temperatūrai paraugā M_4 , kurš satur 3 min berztu ftorafūra α - formu, fāžu pārejas ātrums un līdz ar to arī fāžu pārejas līdzsvara konstante ir lielāka, salīdzinot ar paraugu M_3 , kurš satur neberztu α - formu, savukārt temperatūru intervālā virs līdzsvara temperatūras fāžu pāreja ātrāk notiek paraugā M_4 . To varētu skaidrot tādējādi, ka fāžu pārejas ātrumu ietekmē metastabilās formas daļiņu izmēri – jo smalkāk saberzta metastabilā forma, jo ātrāk notiek fāžu pāreja. No šiem apsvērumiem izriet, ka, mainoties eksperimentā izmantotā ftorafūra daļiņu izmēriem, mainās arī noteiktā līdzsvara temperatūra – daļiņu izmēriem samazinoties, noteiktā līdzsvara temperatūrā palielinās.

3.4. Ftorafūra γ - un α -, un γ - un β - formu līdzsvara temperatūru noteikšana

Tā kā α - un γ -, kā arī β - un γ - formu līdzsvara temperatūras zināmas tikai stipri aptuveni, darba gaitā mēģinājām šīs līdzsvara temperatūras konkretizēt. Nosakot fāžu līdzsvarus, tika novērots, kā mainās fāžu attiecība atkarībā no karsēšanas temperatūras.

Ftorafūra γ - un α - formu līdzsvara temperatūras noteikšana. Karsējot 80°C temperatūrā ftorafūra α - un γ - formu maisījumu, noskaidrots, ka šajā temperatūrā stabilāka ir α - forma. Turpmākajā darba gaitā temperatūru pakāpeniski paaugstināja līdz 140°C, līdz izdevās iegūt tīru γ -modifikāciju (skat. 3.5. tab.).

3.5. tabula

Iegūtie rezultāti ftorafūra α - un γ - formu līdzsvara temperatūras noteikšanā, kā šķīdinātāju izmantojot N,N-dimetilformamīdu

$t_{kars}, ^\circ C$	Karsēšanas laiks, h	Stabilākā ftorafūra kristāliskā forma
80	1	α
90	1	α
98	1	α
106	1	α
114	1	α
122	1	α
130	1	α
135	48	α
140	65	γ

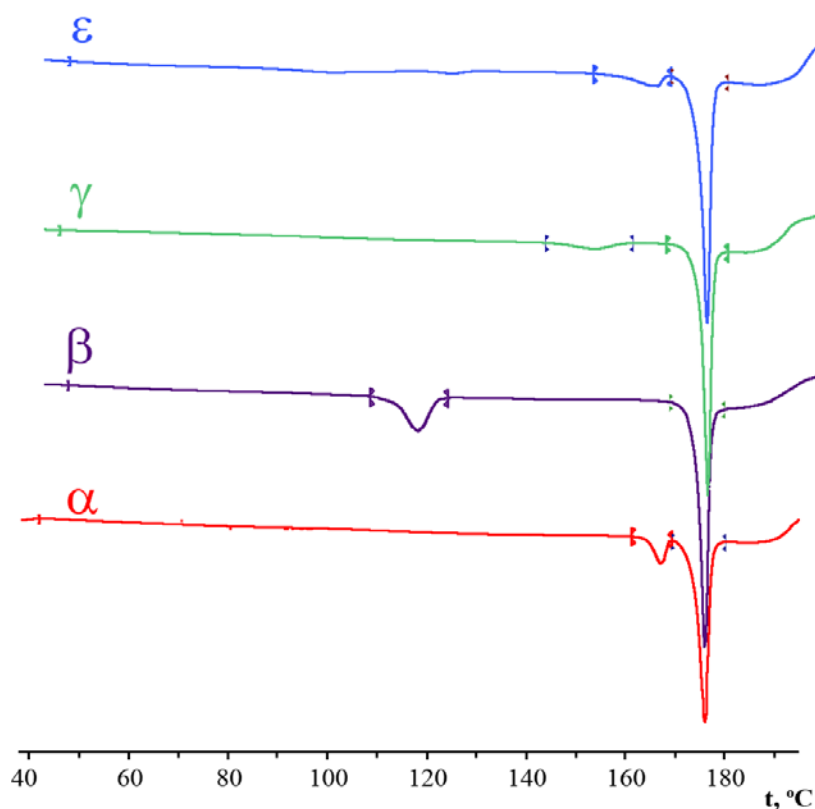
Noteicām, ka γ - un α - formu līdzsvara temperatūra ir temperatūru intervālā (135 – 140)°C. 140°C temperatūrā α - forma pēc 65h karsēšanas pārvērtās γ - formā. Temperatūrās, kas zemākās par 135°C, paraugā esošā γ - forma pārvērtās α - formā 1h laikā.

Ftorafūra γ - un β - formu līdzsvara temperatūras noteikšana. Arī γ - un β - formu maisījumu masas attiecībā 1:1 sākotnēji karsējām 80°C temperatūrā 1h, kā rezultātā ieguvām α - formu. Tālākajos eksperimentos temperatūru pakāpeniski samazinājām līdz 40°C, kur stabilāka ir β -forma (skat. 3.6. tab.).

Iegūtie rezultāti ftorafūra β - un γ - formu līdzsvara temperatūras noteikšanā, kā šķīdinātāju izmantojot N,N-dimetilformamīdu

t_{kars} , °C	Karsēšanas laiks, h	Stabilākā ftorafūra kristāliskā forma
80	1	α
70	1	α
60	1	α
50	1	α
45	17	β
40	1	β

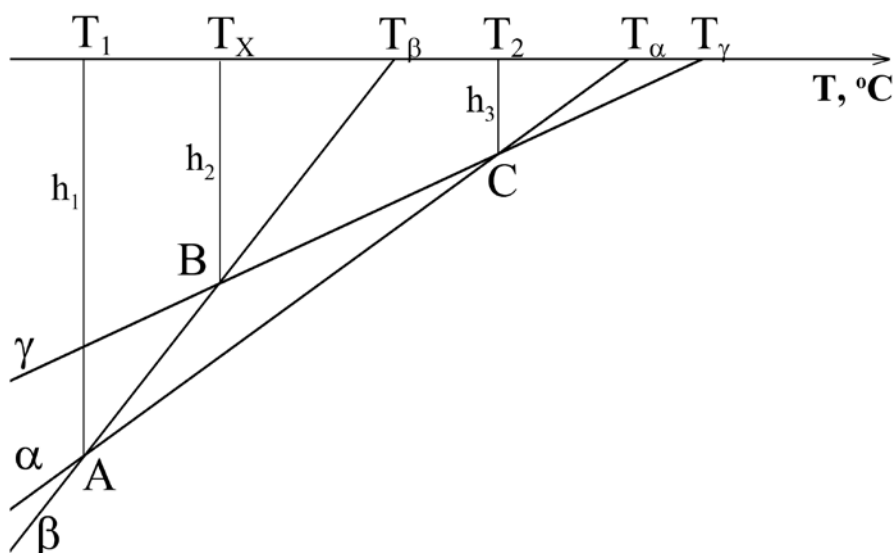
Tas, ka β - un γ - formu maisījumā rodas α - modifikācija, neko neliecina par β - un γ - savstarpējo stabilitātes salīdzinājumu, bet parāda, ka α - modifikācija šajā temperatūru intervālā ir stabilākā. Tā kā ar šādu metodi objektīvi noteikt β - un γ - formu līdzsvaru nevar, tad ftorafūra β - un γ - formu līdzsvara temperatūru aprēķina, izmantojot noteiktās ftorafūra α - un β - formu, kā arī α - un γ - formu līdzsvara temperatūras un datus, kas iegūti no DSK līknēm (skat. 3.10. att., integrētās DSK līknes skat. 2. pielikumā).



3.11. att. Ftorafūra četrus polimorfo formu DSK līknes

Ftorafūra ε - forma pie $165,6^{\circ}\text{C}$ pārvēršas par γ - formu, kas kūst pie 174°C . Ftorafūra α - forma pie $166,7^{\circ}\text{C}$ pārvēršas par γ - formu, bet β - formas pārvēršas par γ - formu $116,5^{\circ}\text{C}$, kas tālāk kūst pie 174°C .

No noteiktajām kušanas temperatūrām un α -, β - un α -, γ - formu līdzsvara temperatūrām iespējams aprēķināt ftorafūra β -, γ - formu līdzsvara temperatūru (skat. 3.11. att.).



3.12. att. Ftorafūra fāžu līdzsvaru grafiska ilustrācija

Izmantojot līdzīgu trijstūru īpašību, sekojošiem trijstūriem: ΔT_1AT_α un ΔT_2CT_α , ΔT_XBT_γ un ΔT_2CT_γ , kā arī ΔT_1AT_β un ΔT_XBT_β , iespējams uzrakstīt sakarību (3.8.):

$$\left. \begin{aligned} \frac{h_1}{h_2} &= \frac{T_\beta - T_1}{T_\beta - T_X} \\ \frac{h_1}{h_3} &= \frac{T_\alpha - T_1}{T_\alpha - T_2} \\ \frac{h_2}{h_3} &= \frac{T_\gamma - T_X}{T_\gamma - T_2} \end{aligned} \right\} \frac{h_1}{h_3} = \frac{h_1}{h_2} \cdot \frac{h_2}{h_3} \quad (3.8.).$$

Malu attiecību $\frac{h_1}{h_3}$ izsaka ar zināmajām līdzsvara un kušanas temperatūrām un

nezināmo ftorafūra β - un γ - formu līdzsvara temperatūru T_x . Atrisinot vienādojumu 3.8. iegūst:

$$\frac{h_1}{h_3} = \frac{T_\beta - T_1}{T_\beta - T_X} \cdot \frac{T_\gamma - T_X}{T_\gamma - T_2} = \frac{T_\alpha - T_1}{T_\alpha - T_2} \Rightarrow \frac{(T_\beta - T_1)(T_\alpha - T_2)}{(T_\gamma - T_2)(T_\alpha - T_1)} = \frac{T_\beta - T_X}{T_\gamma - T_X} \quad (3.9.).$$

Vienkāršojot 3.8. vienādojumu, iegūst sakarību 3.10. līdzsvara temperatūras noteikšani:

$$T_x = \frac{RT_\gamma - T_\beta}{R - 1} \quad (3.10.),$$

$$\text{kur } R = \frac{(T_\beta - T_1)(T_\alpha - T_2)}{(T_\gamma - T_2)(T_\alpha - T_1)}.$$

Izmantojot zināmos lielumus, pēc 3.9. vienādojuma aprēķina, ka ftorafūra β - un γ -formu līdzsvara temperatūra ir $\sim 72^\circ\text{C}$. Aprēķinātā temperatūra nav pretrunā ar eksperimentāli noteiktajiem datiem un ietilpst aptuvenajā līdzsvara temperatūras apgabalā.

3.5. Ftorafūra ε - formas iegūšana

No iepriekš veiktajiem eksperimentiem zināms, ka ftorafūra ε - formu iespējams iegūt, kristalizējot ftorafūru no ūdens šķīduma zemā temperatūrā ($\sim 5^\circ\text{C}$) un no metanola šķīduma istabas temperatūrā [7].

No pirmajiem eksperimentālajiem rezultātiem noskaidrojām, ka nelielos daudzumos ftorafūra ε - forma istabas temperatūrā rodas tikai tad, ja šķīdumu lēnu ($\sim 3\text{mL/h}$) ietvaicē no 1,1 mm bieza šķīduma slāņa, kura laukums ir $86,5\text{cm}^2$. Ftorafūra ε -formu mēģinājām iegūt arī no etanola, *n*-propanola un *n*-butanola. Rezultātus, kas iegūti, variējot tādus kristalizācijas apstākļus kā šķīdinātājs, šķīdinātāja koncentrācija un šķīdinātāja slāņa biezums, redzami 3.6. tabulā.

3.6. tabula

Ftorafūra ε - formas masas daļa paraugā atkarībā no kristalizācijai izvēlēta šķīdinātāja, šķīdinātāja koncentrācijas, šķīduma slāņa biezuma un Petri trauka daļas

		Ftorafūra ε - formas masas daļa paraugā, %					
Slāņa biezums, mm		1,1		2,2		4,4	
Petri trauka daļa		mala	pamatne	mala	pamatne	mala	pamatne
Šķīdinātājs	Šķīdinātāja masas daļa, %						
Metanols	100	60	-	95	5	-	3
	80	95	40	100	15	60	3
	50	-		-		10	

Tabulas turpinājums 47. lpp.

3.6. tabulas turpinājums

		Ftorafūra ϵ - formas masas daļa paraugā, %					
Slāņa biezums, mm		1,1		2,2		4,4	
Petri trauka daļa		mala	pamatne	mala	pamatne	mala	pamatne
Šķīdinātājs	Šķīdinātāja masas daļa, %						
Metanols	15	-		5	-	-	-
Etanols	100	-	30	5	-	10	-
	70	10	-	3	-	-	-
	20	-		-		-	
Propanols	100	30		-	-	-	-
	80	5	-	45	-	3	-
	20	-		3	-	3	-
Butanols	100	-		-		-	-
	80	3	-	5	-	35	-
	7	-		-		-	

No iegūtajiem rezultātiem redzams, ka pilnīgi tīru ftorafūra ϵ - formu iespējams iegūt no metanola šķīduma, to lēni ietvaicējot (~5h) no apmēram 2,2 mm bieza metanola šķīduma slāņa, pie tam tīra ϵ - forma rodas tikai uz Petri trauka malas. Uz Petri trauka pamatnes gandrīz visos gadījumos iegūst β - ftorafūru, un ftorafūra ϵ - forma rodas tikai atsevišķos gadījumos.

Pieaugot C atomu skaitam spirta molekulā, samazinās iegūtais ϵ - formas daudzums, jo līdz ar molekulas palielināšanos pieaug arī viršanas temperatūra un līdz ar to iztvaikošanas ātrums, un tādēļ vairs nav novērojama ftorafūra kristalizācijas uz Petri trauka sienīņām. No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka ftorafūra ϵ - formas kristalizācija notiek uz gaisa-šķīduma robežvirsmas.

Secinājumi

1. Fāžu pāreju kinētiskajos pētījumos kā modeļvielu izmantojot ftorafūra α - un β -kristāliskās modifikācijas ar dažādiem šo polimorfo formu daļiņu izmēriem, noteikts, ka fāžu pāreju ātrums, ko kvantitatīvi atspoguļo ātruma konstantes, ir lielāks tajos eksperimentos, kur mazāki daļiņu izmēri ir metastabilajai polimorfajai formai.
2. Ftorafūra α - un β - polimorfo formu pārejas pētījumos dažādos gaisa relatīvajos mitrumos konstatēts, ka šī pāreja vislēnāk notiek 20% mitrumā, bet gaisa relatīvajā mitrumā virs 50% fāžu pārejas ātrums vairs nav atkarīgs no mitruma pakāpes un tālāk nepieaug.
3. Pielāgotas divas metodes polimorfo formu līdzsvara temperatūras noteikšanai kā modeļvielu izmantojot ftorafūru. Ar šķīdības metodi noteiktā ftorafūra α - un β -kristālisko formu līdzsvara temperatūra ir 34°C , bet ar karsēšanas metodi, stimulējot fāžu pāreju ar šķīdinātāja piedevu, noteiktā ftorafūra α - un β - kristālisko modifikāciju līdzsvara temperatūra ir $(39,5 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.
4. Ftorafūra α - formas šķīdību temperatūru intervālā no 0°C līdz 50°C apraksta vienādojums $s = 15,3e^{0,0650T} + 1,00$, savukārt β - formu – $s = 6,11e^{0,0551T} + 2,85$.
5. Ftorafūra β - un γ - kristālisko formu līdzsvars atrodas temperatūru apgabalā, kur termodinamiski stabilāka ir ftorafūra α - forma, tāpēc β - un γ - formu līdzsvara temperatūru nevar noteikt eksperimentāli, bet var aprēķināt teorētiski, izmantojot α -, β - un γ - formu kušanas temperatūras un zināmās savstarpējās līdzsvara temperatūras, un tā ir $\sim 72^{\circ}\text{C}$.
6. Tīru ftorafūra ε - formu iespējams iegūt no metanola šķīduma, to lēni ietvaicējot ($\sim 5\text{h}$) no apmēram 2,2 mm bieza metanola šķīduma slāņa, pie tam tīra ε - forma rodas tikai uz Petri trauka sienīņām.

Literatūras saraksts

1. **Uchida T., Yonemochi E., Oguchi T., Terada K., Yamamoto K., Nakai Y.**, Polymorphish of Tegafur: Physico-chemical Properties of Four Polymorphs. *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**(9) 1632 – 1635
2. **A. Actiņš, S. Petkune**, Tegafūra β - un α - modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa ilgstošas glabāšanas apstākļos. *Latvijas ķīmijas žurnāls*, 1, 2009, 43–52 lpp
3. **Latvijas Zinātņu akadēmija**, Ftorafūrs [tiešsaiste]. *LR Patentu valde*, Rīga **1999** [atsauce 14.05.09]. Pieejams Internetā: <http://85.254.195.114/Latv/izgudrojumi/ftorafurs.asp>
4. **Harry G. Brittain**, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1999, 427p
5. **John K. Haleblan**, Characterization of Habits and Crystalline Modification of Solids and Their Pharmaceutical Applications. *Journal of Parmaucetical Sciences*, 1975, **64**(8), 1268 - 1288
6. *FDA/Center for Drug Evaluation and Research*, Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information [tiešsaiste]. 31.07.07. [atsauce 14.05.09]. Pieejams Internetā: <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/7590fnl.htm>
7. **Actiņš A., Beļakovs S., Orola L., Veidis M.V.**, Molecular and crystal structure of novel form of tagefur. *Latvian J. Chem.*, 2, 2006, 120-124
8. **Bobrovs. R.**, Ftorafūra polimorfo formu pētījumi. Kurša darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, **2008**, 32 lpp
9. **D. H. Olson, F. Needham, J. Faber, T. G. Fawcett**, X-ray powder diffractational analysis of fegafur. *Powder diffraction*, 2006, **21** (3), 245-247
10. **Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, T. Uchida, K. Yamaguchi, N. Shimizu**, The Crystal Structure of Tegafur (b-form): Comporison with a-Form. *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34** (3), 1242-1248
11. **D. M. Parikh**, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, AAI, Inc. Wilmington, North Carolina, 1997, 512 p
12. No Bad Science [tiešsaiste]. 2005, [atsauce 14.05.09] <http://www.nobadscience.com/therm3.htm>
13. **C. Suryanarayana**, *M.G. Norton X-ray Diffraction: A Practical Approach*. "Springer-Verlag", Berlin, 1998, 292 p
14. **E. Lifshin (Ed.)**, *X-ray Characterization of Materials*. "Wiley-VCH", 1999, 278 p

15. **Kuzmins A.**, *Cietvielu un materiālu fizikas laboratorija, Laboratorijas darba apraksts* [tiešsaiste]. Rīga, 2005, [atsauce 14.05.09]. Pieejams internetā: http://www.cfi.lv/uploads/Laboratorijas_darbi/1_darbs.pdf
16. NTD Resource center [tiešsaiste]. 1996, [atsauce 14.05.09]. Pieejams internetā: <http://www.ndt-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/Radiography/EquipmentMaterials/xrayGenerators.htm>
17. **Jenkins R., Snyder R. L.**, *Introduction to X-ray Powder Diffractometry*. John Wiley & Sons, INC. USA, 1996, 403 p
18. *Basics of X-ray Diffraction* [tiešsaiste], 1999, [atsauce 14.05.09]. Pieejams internetā: <http://epswww.unm.edu/xrd/xrdbasics.pdf>
19. **H. Vaupel**, *Quantitative X-ray diffraction phase analysis of cements containing several main constituents* [tiešsaiste]. 2001, [atsauce 14.05.09]. Pieejams internetā: http://www.bauverlag.de/domains/bauverlag/zkg/zkg_de/pdf/zkg0901pk06-e.pdf
20. *Bruker AXS, Inc.* [tiešsaiste], MacCetera LLC. 2006, [atsauce 14.05.09]. Pieejams internetā: http://www.bruker-axs.de/fileadmin/user_upload/xrfintro/sec1_6.html
21. Datorprogramma: *EVA12 Brucker*, Brucker AXS, 2006
22. Datorprogramma: *FileExchange V1.2.26*, Brucker AXS, Socabim, 2000-2006
23. Datorprogramma: *Microsoft Excel 2007*, Microsoft, 2006. gada oktobris
24. **Ksenija Asatrjana**, Ftorafūra polimorfo formu termodinamiskā stabilitāte, Maģistra darbs, LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2004, 50 lpp
25. **Дюерфель К.**, *Статистика в аналитической химии*. М.: Мир, 1969, 182с

1. pielikums
Ar iekārtu *Mastersizer 2000* noteiktie ftorafūra α - un β - formu daļiņu izmēri



MASTERSIZER 2000

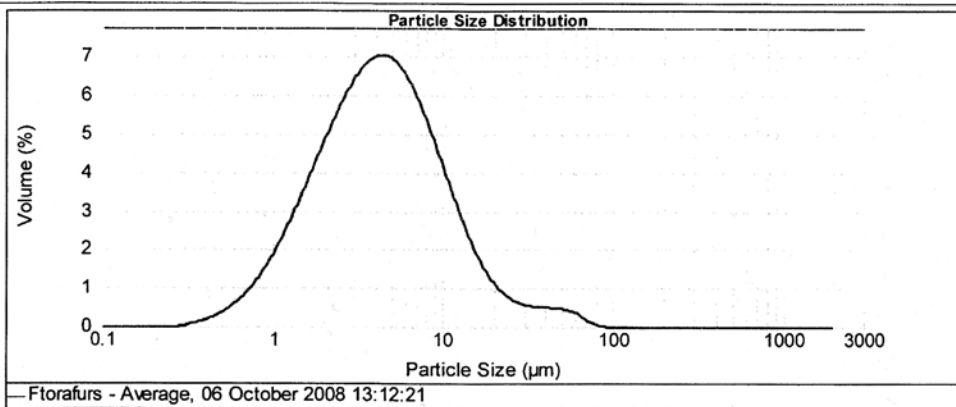
Result Analysis Report

Sample Name: Ftorafurs - Average
SOP Name: Ftorafurs
Measured: 06 October 2008 13:12:21
Sample Source & type: Supplier = LU
Measured by: Malvern
Analysed: 06 October 2008 13:12:22
Sample bulk lot ref: a-ftorafurs 2 min
Result Source: Averaged

Particle Name: Ftorafurs
Accessory Name: Scirocco 2000 (A)
Analysis model: General purpose
Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.500
Absorption: 0
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Obscuration: 4.25 %
Dispersant Name: 1.000
Dispersant RI: 1.000
Weighted Residual: 0.869 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0003 %Vol
Span: 2.745
Uniformity: 1
Result units: Volume
Specific Surface Area: 2.05 m^2/g
Surface Weighted Mean D[3,2]: 2.920 μm
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 6.615 μm

d(0.1): 1.370 μm d(0.5): 4.230 μm d(0.9): 12.983 μm



Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	2.22	11.482	2.78	120.226	0.00	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	2.73	13.183	2.14	138.038	0.00	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	3.28	15.136	1.62	158.489	0.00	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	3.85	17.378	1.20	181.970	0.00	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	4.41	19.953	0.90	208.930	0.00	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	4.96	22.909	0.69	239.883	0.00	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	5.46	26.303	0.56	275.423	0.00	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.01	2.884	5.87	30.200	0.50	316.228	0.00	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.01	3.311	6.17	34.674	0.47	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.08	3.802	6.33	39.811	0.45	416.969	0.00	4368.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.23	4.365	6.34	45.709	0.43	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.35	5.012	6.17	52.481	0.37	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.52	5.754	5.84	60.256	0.28	630.957	0.00	6605.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.73	6.607	5.37	69.183	0.10	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	1.01	7.586	4.78	79.433	0.02	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	1.35	8.710	4.13	91.201	0.00	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	1.76	10.000	3.43	104.713	0.00	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096		11.482		120.226	0.00	1258.925	0.00		

Malvern Instruments Ltd:
Malvern, UK

Analysed by: *Silvija*

Mastersizer 2000 Ver. 5.22
Serial Number: MAL102023

Checked by: *Igor*

File name: Ftorafurs
Record Number: 4
06 Oct 2008 13:57:1

AS "GRINDEXS"
AFV Pētniecības un attīstības
laboratorijas vecākā ķīmiķe
Silvija Rūtļa-Rūtenberga

AS "GRINDEXS"
AFV Pētniecības un attīstības laboratorija
Kvalitātes menedžeris
Igoris Pīsarovs

1. att. Daļiņu izmēri 2 minūtes berztai α - formai



MASTERSIZER



Result Analysis Report

Sample Name:
Florafurs - Average

Sample Source & type:
Supplier = AFVRN

Sample bulk lot ref:
a-florafurs 6 min

SOP Name:
Florafurs

Measured by:
Malvern

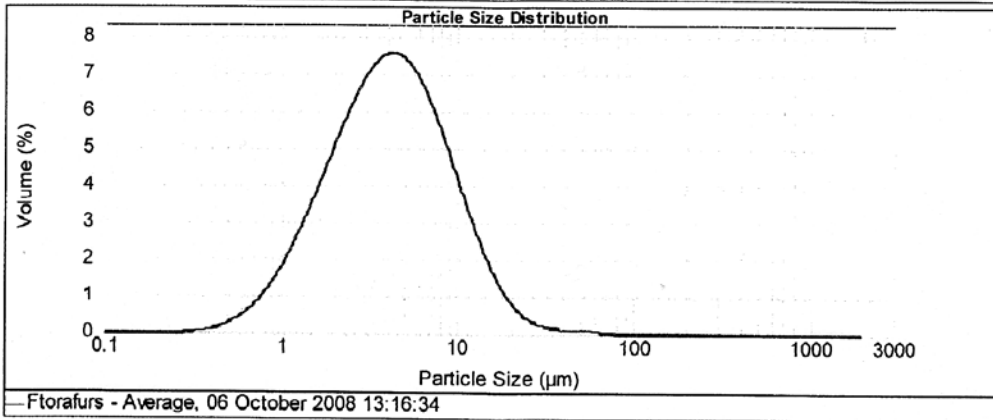
Result Source:
Averaged

Measured:
06 October 2008 13:16:34

Analysed:
06 October 2008 13:16:35

Particle Name: Florafurs	Accessory Name: Scirocco 2000 (A)	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.500	Absorption: 0	Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 5.32 %
Dispersant Name:	Dispersant RI: 1.000	Weighted Residual: 1.072 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0004 %Vol	Span : 2.339	Uniformity: 0.774	Result units: Volume
Specific Surface Area: 2.06 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 2.916 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 5.486 um	

d(0.1): 1.414 um d(0.5): 4.065 um d(0.9): 10.924 um



Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %
0.010	0.00	0.106	0.00	1.096	2.20	11.482	2.85	120.226	0.00	1258.925	0.00
0.013	0.00	0.120	0.00	1.259	2.76	13.183	1.98	138.038	0.00	1445.440	0.00
0.015	0.00	0.138	0.00	1.445	3.38	15.136	1.42	158.468	0.00	1659.587	0.00
0.017	0.00	0.158	0.00	1.660	3.38	17.378	1.42	181.970	0.00	1905.461	0.00
0.020	0.00	0.182	0.00	1.905	4.02	19.963	0.96	208.930	0.00	2187.782	0.00
0.023	0.00	0.208	0.00	2.100	4.67	22.909	0.63	239.603	0.00	2511.066	0.00
0.026	0.00	0.240	0.00	2.512	5.30	26.303	0.39	275.423	0.00	2884.032	0.00
0.030	0.00	0.275	0.00	2.884	5.86	30.200	0.24	316.228	0.00	3311.311	0.00
0.035	0.00	0.316	0.05	3.311	6.66	34.674	0.16	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.040	0.00	0.363	0.09	3.802	6.83	39.811	0.12	416.899	0.00	4365.158	0.00
0.046	0.00	0.417	0.09	4.365	6.83	45.709	0.10	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.052	0.00	0.479	0.16	5.012	6.80	52.481	0.10	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.060	0.00	0.550	0.27	5.754	6.58	60.256	0.08	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.069	0.00	0.631	0.42	6.607	6.17	69.183	0.03	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.079	0.00	0.724	0.63	7.596	5.60	79.433	0.00	831.764	0.00	8708.636	0.00
0.091	0.00	0.832	0.92	8.710	4.91	91.201	0.00	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.105	0.00	0.956	1.27	10.000	4.16	104.713	0.00	1096.478	0.00		
		1.066	1.70	11.482	3.39	120.226	0.00	1258.925	0.00		

Malvern Instruments Ltd.:
Malvern, UK
Tel = +44(1) (0) 1684-892458 Fax +44(1) (0) 1684-892789

Analysed by:

Silvija Rūtiņa-Rūtenberga
AS "GRINDEKS"
AFV Pētniecības un attīstības
laboratorijas vecākā ķīmiķe
Silvija Rūtiņa-Rūtenberga

Mastersizer 2000 Ver. 5.22
Serial Number : MAL102023

Checked by:

Igoris Pīsarovs
AS "GRINDEKS"
AFV Pētniecības un attīstības laboratorija
Kvalitātes menedžeris
Igoris Pīsarovs

File name: Florafurs
Record Number: 8
06 Oct 2008 13:58:08

2. att. Daļiņu izmēri 6 minūtes berzītai α- formai



MASTERSIZER



Result Analysis Report

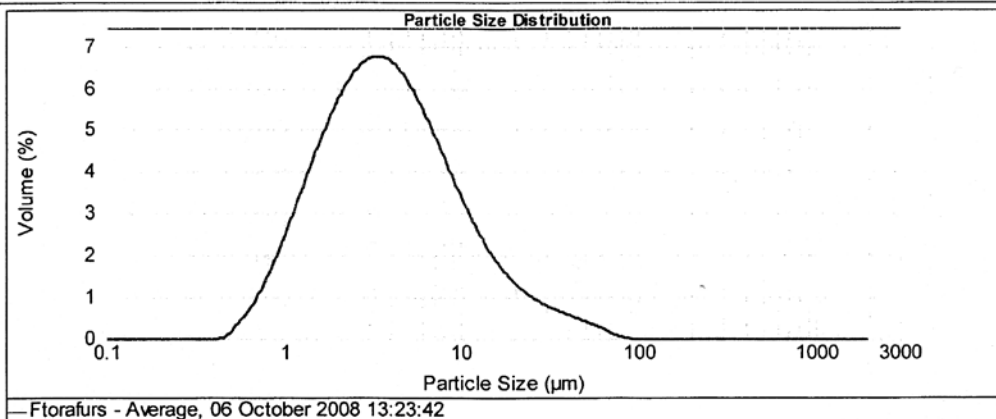
Sample Name: Ftorafurs - Average
SOP Name: Ftorafurs
Measured: 06 October 2008 13:23:42
Sample Source & type: Supplier = AFVRN
Measured by: Malvern
Analysed: 06 October 2008 13:23:43
Sample bulk lot ref: b-ftorafurs 6 min
Result Source: Averaged

Particle Name: Ftorafurs
Accessory Name: Scirocco 2000 (A)
Analysis model: General purpose
Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.500
Absorption: 0
Size range: 0.020 to 2000.000 um
Obscuration: 7.70 %
Dispersant Name: 1.000
Dispersant RI: 1.000
Weighted Residual: 0.582 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0006 %Vol
Span : 3.308
Uniformity: 1.15
Result units: Volume

Specific Surface Area: 2.17 m²/g
Surface Weighted Mean D[3,2]: 2.768 um
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 6.411 um

d(0.1): 1.284 um d(0.5): 3.731 um d(0.9): 13.626 um



Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.095	2.90	11.482	2.36	120.226	0.00	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	3.53	13.183	1.96	138.038	0.00	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	4.14	15.136	1.62	158.489	0.00	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	4.71	17.378	1.34	181.970	0.00	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	5.21	19.953	1.11	208.930	0.00	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	5.62	22.909	0.93	239.883	0.00	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	5.91	26.303	0.79	275.423	0.00	2894.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.894	6.07	30.200	0.67	316.228	0.00	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	6.09	34.674	0.57	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	5.97	39.811	0.49	416.889	0.00	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	5.71	45.709	0.40	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.18	5.012	5.35	52.481	0.31	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.46	5.754	4.90	60.256	0.21	630.957	0.00	6606.994	0.00
0.060	0.00	0.631	0.78	6.607	4.39	69.183	0.08	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	1.21	7.586	3.85	79.433	0.02	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	1.71	8.710	3.33	91.201	0.00	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	2.29	10.000	2.82	104.713	0.00	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096		11.482		120.226		1258.925			

Malvern Instruments Ltd.:
 Malvern, UK
 Tel = +44(1) 1684-892456 Fax +44(1) 1684-892789

Analysed by:

AS "GRĪDEKS"
 AFV Pārticības un attīstības
 laboratorijas vecākā speciāliste
 Silviņa Rūtija-Sūtenberga

Mastersizer 2000 Ver. 5.22
 Serial Number : MAL102023

Checked by:

AS "GRĪDEKS"
 AFV Pārticības un attīstības laboratorija
 Kvalitātes menedžeris
 Igors Pisarevs

File name: Ftorafurs
 Record Number: 16
 06 Oct 2008 13:58:1

3. att. Daļiņu izmēri 6 minūtes berzītai β- formai



MASTERSIZER



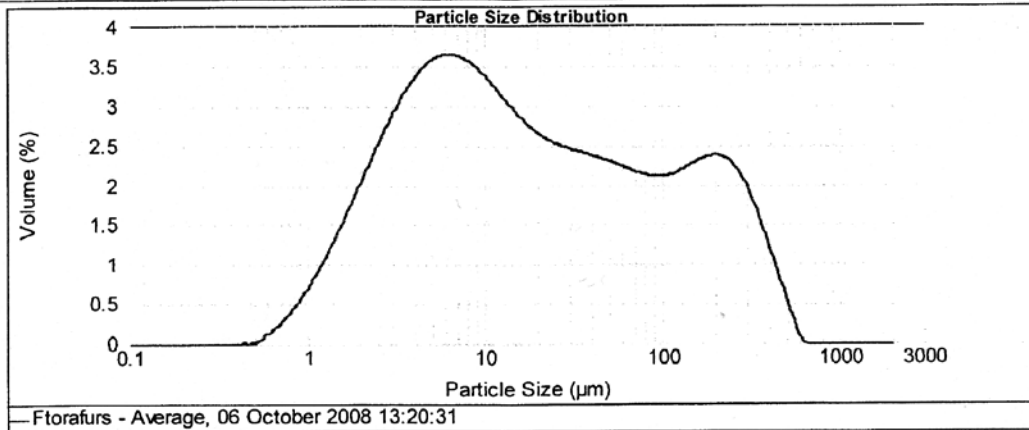
Result Analysis Report

Sample Name: Ftorafurs - Average
SOP Name: Ftorafurs
Measured: 06 October 2008 13:20:31
Sample Source & type: Supplier = AFVRN
Measured by: Malvern
Analysed: 06 October 2008 13:20:32
Sample bulk lot ref: b-ftorafurs 2 min
Result Source: Averaged

Particle Name: Ftorafurs
Accessory Name: Scirocco 2000 (A)
Analysis model: General purpose
Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.500
Absorption: 0
Size range: 0.020 to 2000.000 μm
Obscuration: 4.70 %
Dispersant Name: 1.000
Dispersion RI: 1.000
Weighted Residual: 0.348 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0008 %Vol
Span : 13.276
Uniformity: 3.68
Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.918 m^2/g
Surface Weighted Mean D[3,2]: 6.537 μm
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 63.021 μm

d(0.1): 2.403 μm d(0.5): 15.487 μm d(0.9): 208.010 μm



Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %	Size (μm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.056	0.87	11.482	2.84	120.226	1.98	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.256	1.10	13.183	2.69	138.038	2.05	1445.410	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	1.35	15.136	2.56	158.488	2.11	1659.537	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	1.61	17.378	2.44	181.970	2.14	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	1.88	19.953	2.35	206.930	2.12	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	2.15	22.909	2.29	239.883	2.01	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	2.41	26.303	2.24	275.423	1.81	2894.032	0.00
0.025	0.00	0.275	0.00	2.884	2.65	30.200	2.20	316.228	1.81	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	2.87	34.674	2.17	363.078	1.52	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	3.05	39.811	2.13	416.869	1.17	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	3.18	45.709	2.09	478.630	0.44	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	3.26	52.461	2.04	549.541	0.08	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.01	5.754	3.30	60.256	1.99	630.957	0.00	6608.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.19	6.607	3.28	69.183	1.95	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.33	7.586	3.22	79.433	1.92	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.47	8.710	3.11	91.201	1.91	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.66	10.000	2.98	104.713	1.93	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.86	11.482	2.84	120.226	1.93	1258.925	0.00		

Malvern Instruments Ltd.:
Malvern, UK
Tel: +44(1) 1684-892456 Fax: +44(1) 1684-892789

Analysed by:

AS "GRINDKKS"
 AFV Pētniecības un attīstības
 laboratorijas vecākā ķīmiķe
Silvija Rūtīņa-Rūtenberga

Mastersizer 2000 Ver. 5.22
Serial Number: MAL102023

Checked by:

AS "GRINDKKS"
 AFV Pētniecības un attīstības laboratorija
 Kvalitātes menedžeris
Igoris Pīsarovs

File name: Ftorafurs
Record Number: 12
06 Oct 2008 13:58

4. att. Daļiņu izmēri 2 minūtes berztai β - formai



MASTERSIZER



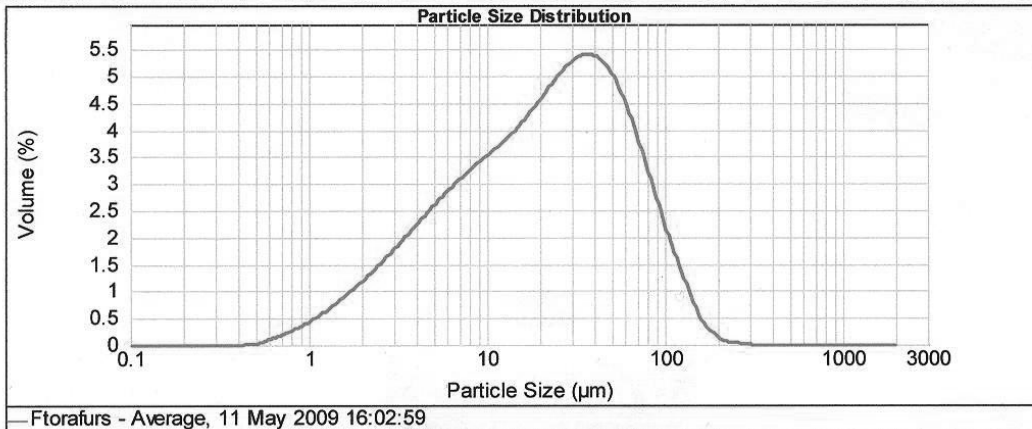
Result Analysis Report

Sample Name: Ftorafurs - Average
SOP Name: Ftorafurs
Measured: 11 May 2009 16:02:59
Sample Source & type: Supplier = LU
Measured by: Malvern
Analysed: 11 May 2009 16:03:00
Sample bulk lot ref: FTOR-a subst 115-05
Result Source: Averaged

Particle Name: Ftorafurs
Accessory Name: Scirocco 2000 (A)
Analysis model: General purpose
Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.500
Absorption: 0
Size range: 0.020 to 2000.000 um
Obscuration: 3.42 %
Dispersant Name:
Dispersant RI: 1.000
Weighted Residual: 0.358 %
Result Emulation: Off

Concentration: 0.0008 %Vol
Span : 3.291
Uniformity: 1.05
Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.693 m²/g
Surface Weighted Mean D[3,2]: 8.655 um
Vol. Weighted Mean D[4,3]: 31.822 um

d(0.1): 3.439 um d(0.5): 21.630 um d(0.9): 74.627 um



Ftorafurs - Average, 11 May 2009 16:02:59

Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %	Size (µm)	Volume In %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.52	11.482	3.41	120.226	1.08	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.65	13.183	3.58	138.038	0.64	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.79	15.136	3.78	158.489	0.31	1659.567	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.94	17.378	4.00	181.970	0.16	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	1.10	19.963	4.24	208.930	0.05	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.27	22.909	4.48	239.883	0.02	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.45	26.303	4.68	275.423	0.00	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	1.64	30.200	4.86	316.228	0.00	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	1.84	34.674	4.86	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	2.04	39.811	4.81	416.869	0.00	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	2.24	45.709	4.60	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.01	5.012	2.43	52.481	4.26	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.09	5.754	2.62	60.256	3.80	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.14	6.607	2.79	69.183	3.26	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.22	7.586	2.95	79.433	2.67	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.31	8.710	3.10	91.201	2.10	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.41	10.000	3.25	104.713	1.56	1066.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.41	11.482	3.25	120.226	1.56	1258.925	0.00		

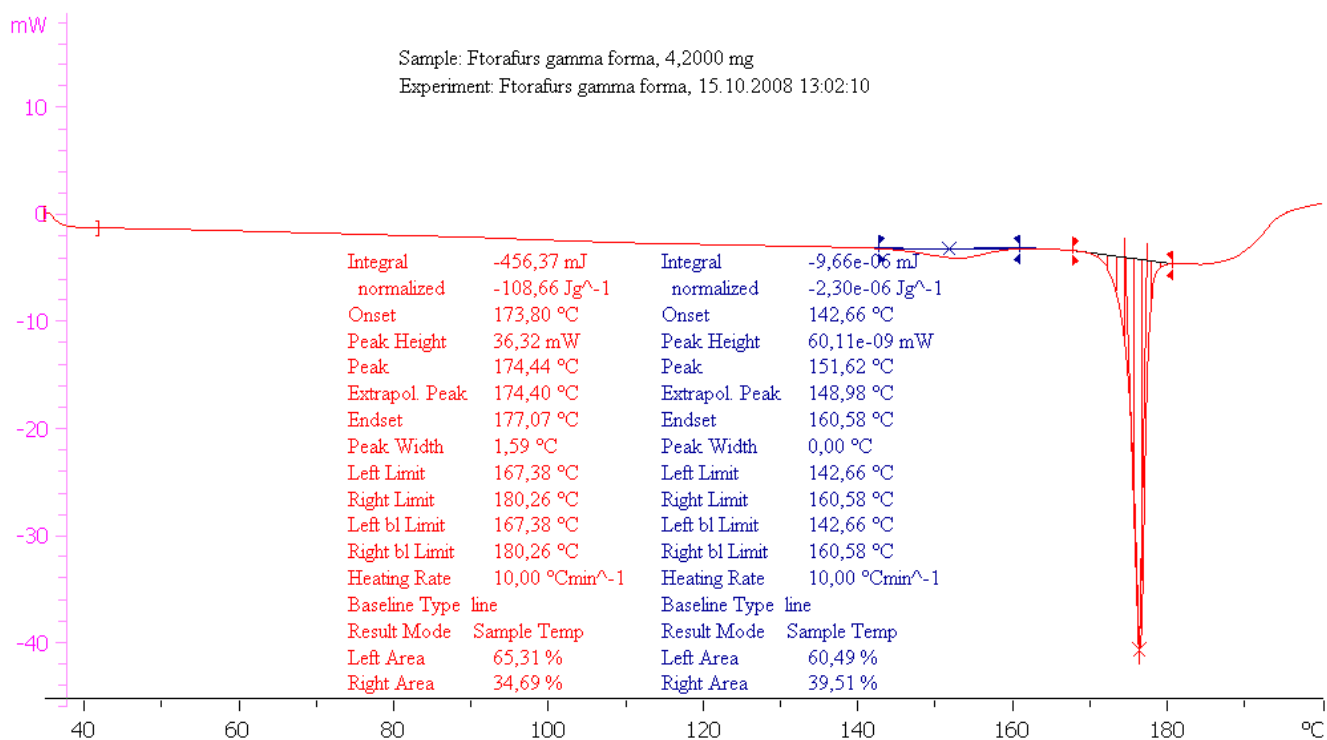
Malvern Instruments Ltd.;
 Malvern, UK
 Tel : +441 (0) 1684-892456 Fax +441 (0) 1684-892789

Mastersizer 2000 Ver. 5.22
 Serial Number : MAL102023

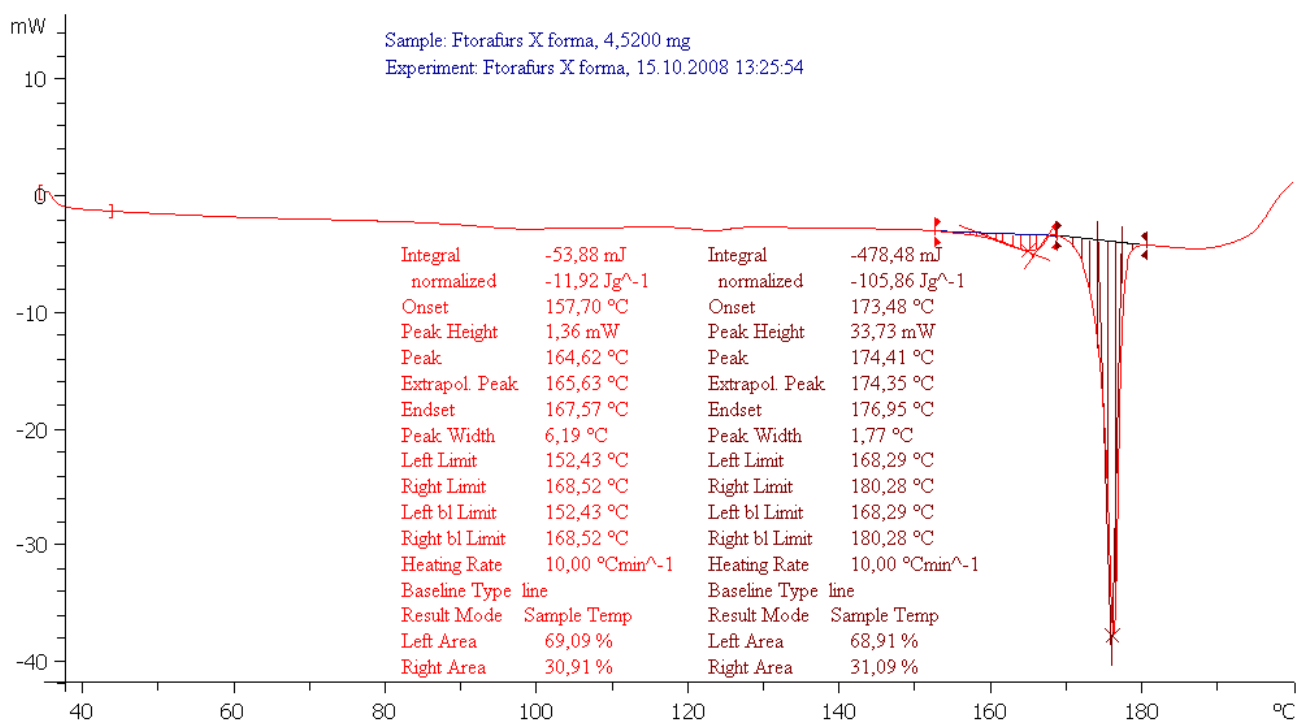
File name: Ftorafurs
 Record Number: 24
 11 May 2009 16:03:43

5. att. Daļiņu izmēri neberztai α- formai

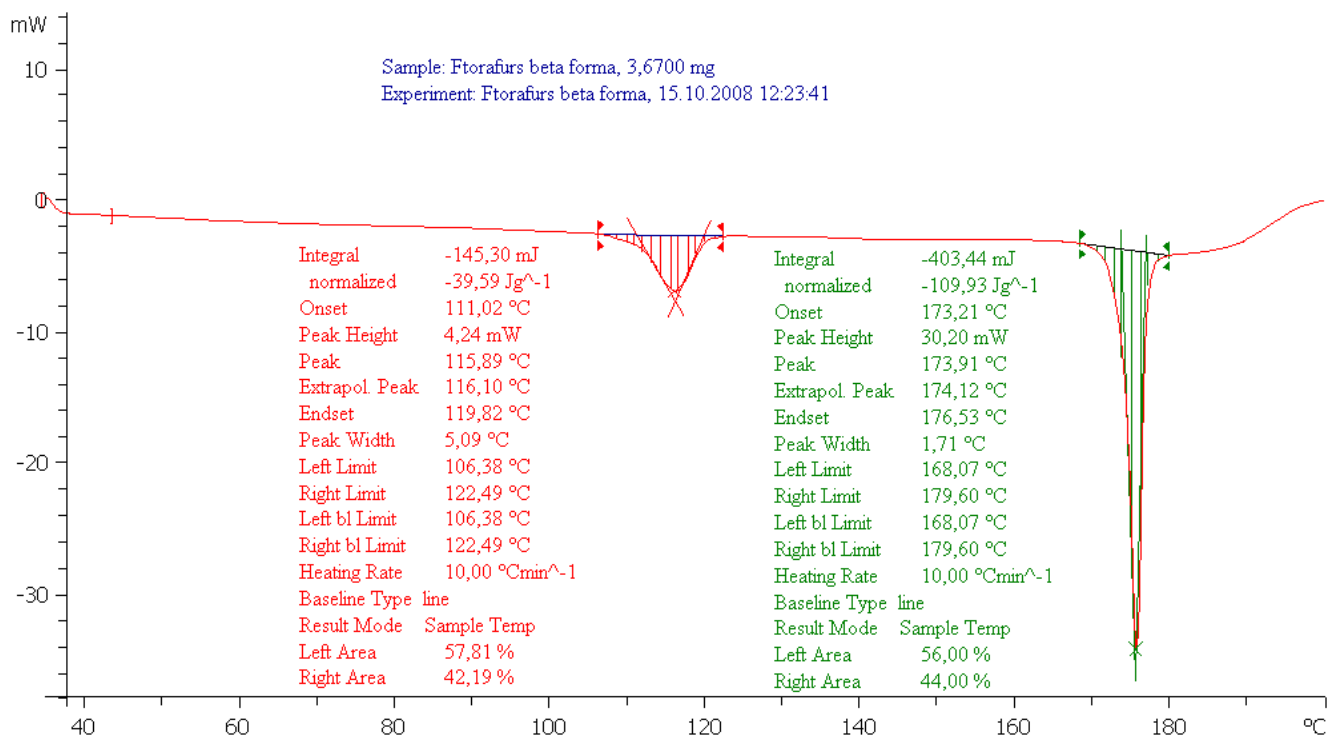
2. pielikums Ftorafūra polimorfo formu DSK liknes



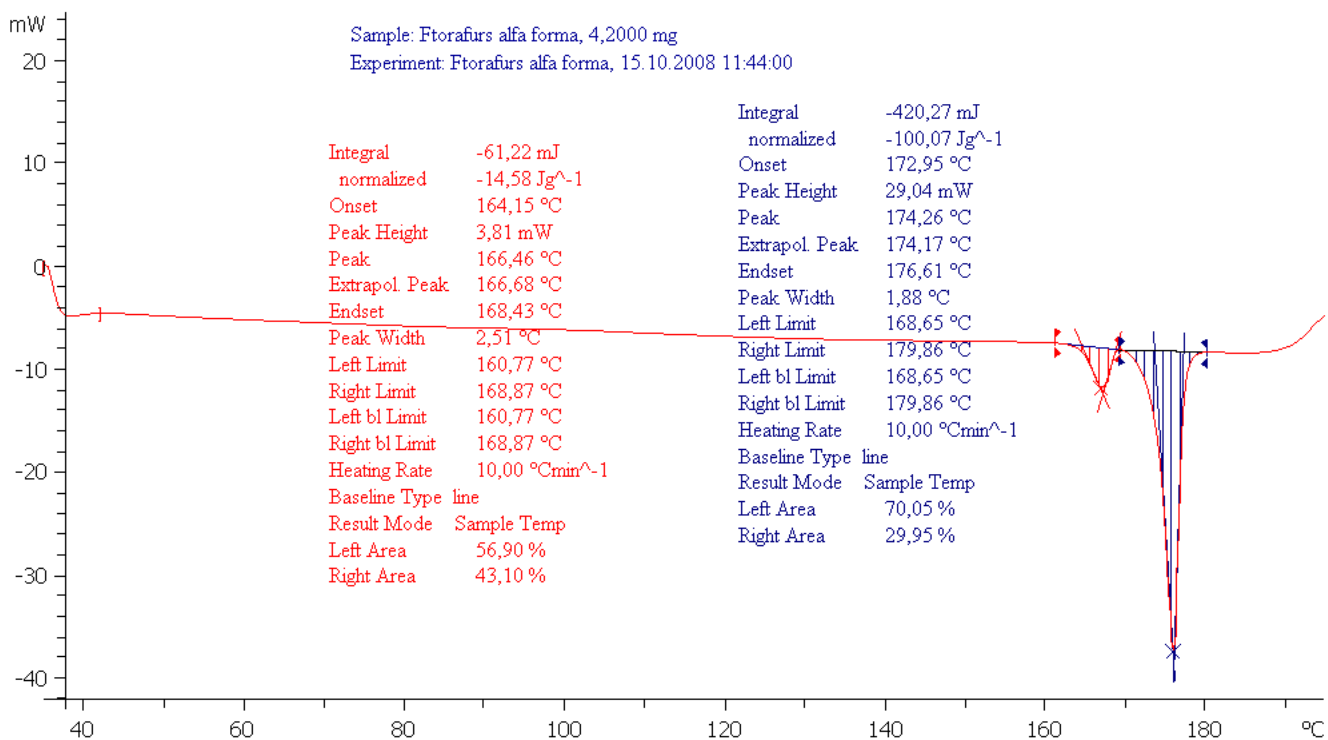
6. att. Ftorafūra γ -forma DSK likne



7. att. Ftorafūra ϵ -forma DSK likne



8. att. Ftorafūra β- forma DSK likne



9. att. Ftorafūra α- forma DSK likne

Bakalaura darbs „Ftorafūra polimorfo formu kristalizācija un fāžu pārejas”
izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā
norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors:

LU Ķīmijas fakultātes students Raitis Bobrovs
St. apl. Nr. rb05011

.....
2009. gada maijā.

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Darba vadītājs:

Asoc. Prof. Ķīm. Dr. Andris Actiņš
LU Ķīmijas fakultāte

.....

Recenzents:

Docents Ķīm. Dr. Jānis Čakste

.....

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē

2009. gada maijā.

Pieņēma sekretāre:

Vija Gutāne

.....

Aizstāvēts ķīmijas bakalaura pārbaudījumu komisijas sēdē

2009.g
.....

ar atzīmi

Protokols Nr. _____

Bakalaura /Maģistra pārbaudījumu komisijas sekretāre:

Lektore Zenta Balcerbule

.....