

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

BAKALaura DARBS

DROPERIDOLA KRISTĀLHIDRĀTA DEHIDRATĀCIJA

SANDIS VELDZE
stud. apl. Nr. ķīmi 010013

Zinātniskais vadītājs:
Dr. chem., asoc. prof. ANDRIS ACTIŅŠ

RĪGA
2006

KOPSAVILKUMS

Droperidola dihidrāta dehidratācija. Veldze S., darba zinātniskais vadītājs Dr. chem., asoc. prof. Actiņš A. kursa darbs 42 lappuses, 18 attēli, 14 tabulas. Latviešu valodā.

DROPERIDOLS, DROPERIDOLA DIHIDRĀTS, DEHIDRATĀCIJA, KRISTĀLISKĀS MODIFIKĀCIJAS, RENTGENDIFRAKTOMETRIJA

Bakalaura darbā tika iegūts tīrs droperidola dihidrāts, pētīta tā dehidratācija dažādos apstākļos. Ar rentgendifraktometrijas metodi tika identificētas droperidola kristāliskās modifikācijas (α , Z, Y un dihidrāts). Tika noteikta droperidola šķīdība ūdens un acetona maisījumā dažādās molu attiecībās pie dažādām temperatūrām.

ABSTRACT

Dehydration of droperidol dihydrate. Veldze S. scientific supervisor Dr. Chem prof. Actiņš A. Bachelor's thesis, 42 pages, 18 figures, 14 tables. In Latvian.

DROPERIDOL, DROPERIDOL DYHIDRATE, DEHYDRATATION
CRYSTALLINE MODIFICATIONS, X-RAY DIFFRACTION.

At the bachelors work the pure droperidol dihydrate has been obtained and researched dehydration of droperidol dihydrate in different conditions. There was made identification of crystallic modifications of droperidol (α , Z, Y and dihydrate) using X - ray diffractometer. The solubility of droperidol was prescribed in solution of water and acetone in variable mole ratio and temperature.

РЕФЕРАТ

Дегидратация дигидрата дроперидола. Велдзе С., научный руководитель Др. хим., асоц. проф. Ацтиньш А. Бакалаврская работа, 42 страниц, 18 иллюстраций, 14 таблиц, библиография из 18 названий. На латышском языке.

ДРОПЕРИДОЛ, ДИГИТРАТ ДРОПЕРИДОЛА, ДЕГИДРАТАЦИЯ, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, РЕНТГЕНДИФРАКТОМЕТРИЯ

В бакалаврской работе получен чистый дигидрат дроперидола, исследована его дегидратация в различных условиях. С помощью метода рентгендифрактометрии идентифицированы кристаллические модификации дроперидола (α , Z, Y и дигидрат). Определена растворимость дроперидола в воде и в растворе ацетона в различных молярных пропорциях при различных температурах.

SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads	6
1.Literatūras apskats.....	7
1.1. Droperidola vēsturiskais apskats	7
1.2. Droperidola vispārīgs raksturojums	7
1.3. Droperidola fizikālās īpašības.....	8
1.4. Droperidola farmakoloģiskā iedarbība	12
1.5. Rentgendifraktometrijas metodes izmantošana kvalitatīvajā analīzē	13
1.6. Rentgendifraktometrijas izmantošana kvantitatīvajā analīzē	15
1.7. Rentgenstarojums un to avoti.....	15
1.8. Brega likums.....	17
2. Eksperimentālā daļa	20
2.1. Izmantotā aparatūra.....	20
2.2. Droperidola dihidrāta iegūšana	21
2.3. Sērskābes šķīdumu pagatavošana	22
2.4. Droperidola dihidrāta dehidratācija.....	23
2.5. Droperidola šķīdība ūdens un acetona maisījumā	24
3. Rezultāti un to izvērtējums	26
3.1. Iegūtā droperidola dihidrāta identificēšana.	26
3.2. Nesaberzta droperidola dihidrāta dehidratācijas rezultāti	29
3.3. Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācijas rezultāti.....	31
3.4. Nepilnīgi saberzta droperidola dihidrāta dehidratācija	34
3.5. Droperidola šķīdības noteikšana ūdens un acetona maisījumā	35
Secinājumi	39
Literatūras saraksts	40

Ievads

Pasaulē arvien vairāk uzmanības tiek pievērsts ārstniecisko līdzekļu kvalitātes kontrolei. Daudzu medikamentu sastāvā atrodas vielas, kam zināmas vairākas aktīvās polimorfās formas. Tāds ir arī droperidols – medikaments ar neiroleptiskām īpašībām. Mūsdienās to ļoti plaši izmanto mūsdienu anestezioloģijā neiroleptanalģēzijas veikšanai. Droperidols ir viens no visefektīvākajiem psihofarmakoloģiskajiem grupas līdzekļiem [1].

Patreiz droperidolu ar fentanilu plaši izmanto klīniskā praksē kā atsāpīnāšanas līdzekli dažādās ķirurģijas nozarēs, neiroķirurģijā un ginekoloģijā [2].

Droperidols veido X, Y, Z, α un β formas, α un β formas ir atklātas samērā nesen. Šīs ir droperidola bezūdens formas, droperidols veido arī dihidrāta formu. Visu šo formu noteikšanai izmanto galvenokārt rentgenfāžu analīzes metodes.

Rentgenstaru difraktometrija ir viena no efektīgākajām analīzes metodēm, lai noskaidrotu materiālu strukturālās īpašības. Izvēle pamatojas uz to, ka visām zināmajām droperidola kristāliskajām formām ir izteiktas rentgendifrakcijas ainas un tās ir ērti izmantot kristālisko formu noteikšanai. Tāpēc jau vairākus gadus rentgendifraktometriju izmanto farmācētiski aktīvo preparātu kvantitatīvai un kvalitatīvai izpētei [3].

Darba mērķis ir izpētīt, kādas droperidola kristāliskās formas rodas droperidola dihidrāta dehidratācijas procesā, noteikšanu veicot ar rentgenfāžu analīzes metodes palīdzību.

Darba uzdevums bija:

1. Atrast apstākļus, kādos var iegūt tīru droperidola dihidrātu un iegūt to.
2. Izpētīt kādas bezūdens formas rodas no droperidola dihidrāta, mainot dehidratācijas apstākļus, un salīdzināt bezūdens formu savstarpējo termodinamisko stabilitāti.
3. Noskaidrot droperidola šķīdību dažādās ūdens un acetona maisījumā attiecībās 22°C un 50°C .

1. Literatūras apskats

1.1. Droperidola vēsturiskais apskats.

Kombinētās anestēzijas galvenais uzdevums ir neiroveģetatīvā blokāde, ko panāk ar farmakoloģisku vielu selektīvu iedarbību uz dažādiem orgāniem organismā (smadzenēs, endokrīnajos dziedzeros, u.c.), samazinot to reakciju uz operācijas traumu [2].

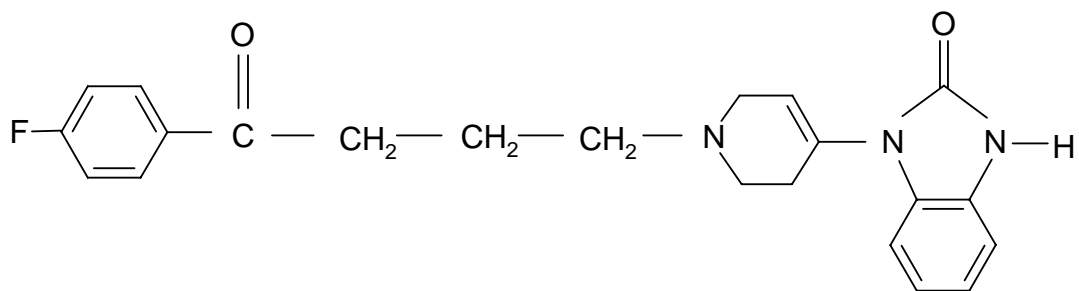
1949. gadā *Labori* un *Hugunard* teorētiski pamatoja tā saucamo potencētās anestēzijas metodi, saskaņā ar kuru, lietojot dažādus speciāli piemeklētus farmakoloģiskus līdzekļus, var panākt anestēziju, samazinot līdz minimumam anestezējošo vielu devas. Klīniskā praksē pielietoja dažādus farmakoloģiskus līdzekļus, bet izrādījās, ka neiroplēģija izteikti nomāc organisma spējas, tai raksturīgs hermodinamikas stabilitātes trūkums, brīžiem slimnieka vispārējais stāvoklis var kļūt nekontrolējams [2].

Tādēļ turpinājās aferento sistēmu selektīvās blokādes metožu meklējumi, un radās ideja neiroplēģiska preparāta vietā lietot neiroleptiskos no butirofenu grupas, kas neizraisa neiroveģetatīvās sistēmas blokādi, bet mēreni nomāc, radot trankvilizējošu vai sedatīvu efektu.

1959. gadā Francijas anesteziologu kongresā beļģu anesteziologi De Castro un Mundeleer ziņoja par jaunu anestēzijas metodi, tā saucamo neirolepanalgēziju (NLA). Šī metode izraisīja ārkārtīgi lielu interesi visā pasaulē un to plaši lieto arī šodien. NLA metodes pilnveidošanas gaitā mainījās tās komponenti, līdz atrada selektīvāko neiroleptisko līdzekli – droperidolu, kurš atbilst Janssen (1959) izvirzītajām prasībām [2].

1.2. Droperidola vispārīgs raksturojums.

Droperidols 1-{1-[4-(-fluorfenil)-4-oksibuti]-1,2,3,6,-tetrahidro-4-piridil}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ons, ar summāro formulu $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ un ķīmisko struktūru (skat. 1.1. att.), ir medikaments ar neiroleptiskām antiseptiskām un sedatīvām īpašībām [2, 4].



1.1. attēls Droperidola ķīmiskā struktūra.

Droperidols vēl ir pazīstams ar nosaukumiem dehidrobenzperidols, droleptants, drodols, inapsīns u.c. [2,5].

1.3. Droperidola fizikālās īpašības.

Droperidols (bezūdens polimorfo formu maisījums) ir gaiša, balti dzeltenīga, nedaudz krēmkrāsas vai balta kristāliska pulverveida viela ar molmasu 379,49 g/mol, kura gaisa un gaismas ietekmē kļūst dzeltena. Droperidolu veidojošo elementu masas daļas procentos uzrādītas 1.1. tabulā [4,5,6].

1.1. tabula.

Droperidolu veidojošo elementu masas daļa procentos.

Elements	Masas daļa %
Ogleklis	69,64
Ūdeņradis	5,84
Slāpekļis	11,08
Skābekļis	8,43
Fluors	5,01

Droperidolam literatūrā aprakstītas trīs polimorfās formas un viena hidratētā forma. Polimorfo formu eksistence un hidratētās formas eksistence daļēji konstatējama ar kušanas punkta noteikšanu (skat. 1.2.tab., 1.2. un 1.3.att.).

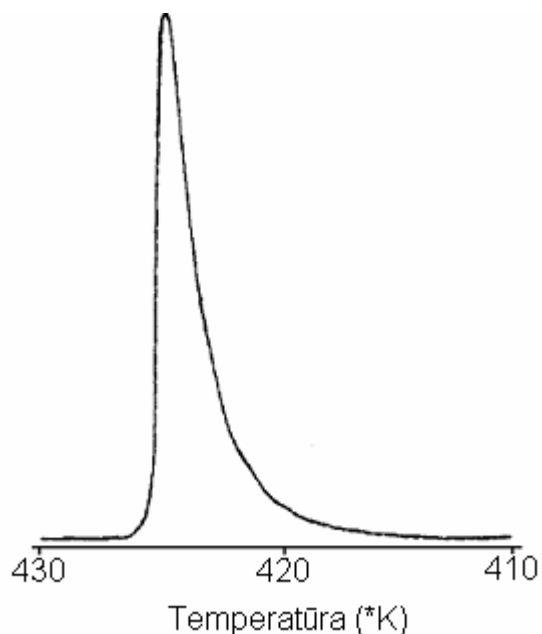
Kušanas temperatūras noteikšanai izmanto divas dažādas metodes: NF XIV klases procedūru un DSK – diferenciālās skanēšanas kalorimetriju (skat. 1.2.tabulu) [6].

1.2. tabula.

Literatūrā uzrādītās droperidola kristālisko modifikāciju kušanas temperatūras.

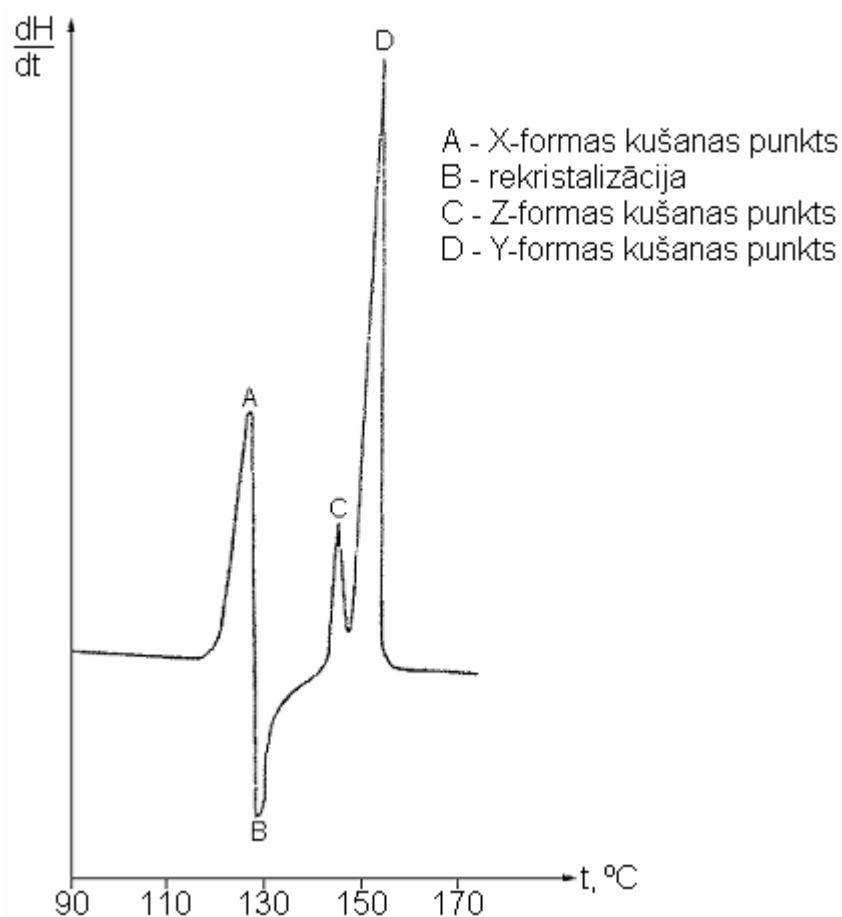
Forma	T _{kušanas} , °C	NF XIV klases procedūra T _{kušanas} , °C	DSK T _{kušanas} , °C
Y-forma	151	Nav norādīts	Nav norādīts
Z-forma	145	146,5 – 148,5	Nav norādīts
X-forma	129	139,8 – 142,5	143
Dihidrāta forma	Nav norādīts	115	121

Literatūrā [7] norādīts, ka X formas kušana notiek pie 129°C, bet, analizējot 1.3. attēlā redzamo termogrammu, var secināt, ka kušana notiek pie 126°C. Rezultātu atšķirību varēja ietekmēt dažādu paraugu analīze, kā arī paraugu tīrības pakāpe.



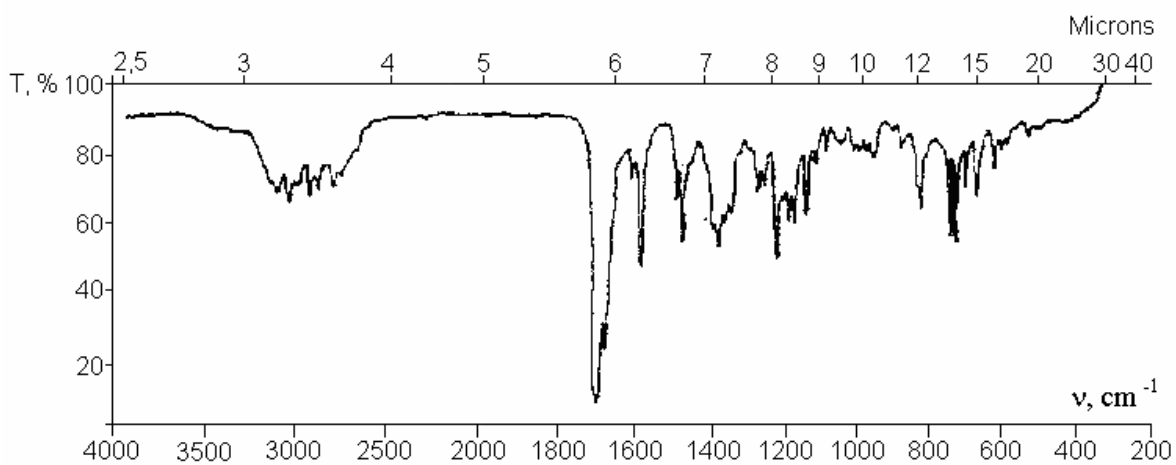
1.2. attēls. Droperidola hidratētās formas DSK spektrs. Iekārta: Perkin-Elmer DSC-2.

Sildīšanas ātrums: 10 grādi minūtē, slāpekļa atmosfērā.



1.3. attēls. Droperidola termogramma, kas parāda trīs droperidola polimorfo formu maisījuma kušanas punktus [7].

1.4. attēlā ir parādīts IS (infrasarkanais) spektrs. Spektrs iegūts no KBr matricas, lietojot Perkin-Elmer 521 interferences režģu IS spektrofotometru, un tā spektrālo svārstību identificēšana ir dota 1.3. tabulā [6].



1.4. attēls. Droperidola infrasarkanais spektrs, KBr maisījums, uzņemts ar spektrofotometru Perkin-Elmer 521 [6].

1.3. tabula.

Droperidola IS spektrālo svārstību identificēšana.

3060	-CH-
2950 2895	-CH ₂ -
1700	C=O gredzenā
1685	C=O gredzenā
1595 1500 1485	aromātiskā aizvietošana
1235	p-aizvietošana
828	p-aizvietošana
745	o-aizvietošana

Droperidola blīvums ir 1,52 g/cm³. Titrimetriski noteiktā pKa vērtība ir 7,64, šī pKa vērtība attiecās uz benzimidazola gredzenā esošo slāpekļa atomu, kurš saistīts ar ūdeņradi. [7]. Droperidols šķīst lielākajā daļā organisko šķīdinātāju, tādos kā hloroforms, dimetilformamīds, dioksāns un *terc*-butilmetilēteris. Tas ir maz šķīstošs acetonā un praktiski nešķīst ūdenī. Droperidola šķīdība dažādos šķīdinātājos, kas noteikta pie istabas t°, apkopota 1.4. tabulā [5,6].

1.4. tabula.

Droperidola šķīdība dažādos šķīdinātājos.

Šķīdinātājs	Šķīdība 20 °C (g/100 ml)
Hloroforms	40
Dimetilformamīds	17
Vīnskābe (0,1 M)	2,4
Acetons	1,5
Etiķskābe	1,3
Propilēnglikols	1,2
Benzols	0,55
Etanols	0,34
Ūdens	<0,001

1.4. Droperidola farmakoloģiskā iedarbība.

Droperidolam raksturīga spēcīga neiroleptiskā darbība. Preparāts izraisa izteiktu trankvilizējošu un sedatīvu efektu, tam piemīt pretvemšanas iedarbība [2, 4, 5, 8].

Droperidols pastiprina centrālās nervu sistēmas (CNS) depresantu darbību, izraisa alfa adrenoreceptoru blokādi [2, 5, 8].

Preparāts var izraisīt hipotensiju – tas paplašina perifēriskos asinsvadus, mazina to pretestību (samazinot arteriālo spiedienu), pazemina spiedienu plaušu artērijā (īpaši, ja tas ir ļoti augsts), adrenalīna iedarbību uz organismu. Droperidols kopā ar fentalīnu (analgētisks līdzeklis) izsauc ātru neiroleptisku un analgētisku efektu, muskuļu relaksāciju un brīdina par šoku [2, 5, 8].

Intravenozi vai intramuskulāri ievadīts, droperidols iedarbojas pēc 3 – 10 min., darbības maksimumu sasniedzot 30 min. laikā. Preparāta trankvilizējoša un sedatīvā darbība ilgst 2 – 4 stundas, tā ietekme uz CNS saglabājas 12 stundas. Droperidols ar plazmas olbaltumvielām saistās 85 – 90 %, bet pussabrukšanas laiks ir ~134 minūtes [2, 6, 8].

Droperidols pastiprina citu CNS depresantu (piemēram, barbiturātu, trankvilizatoru, opioīdu un vispārējās anestēzijas līdzekļu) darbību. Tas jāņem vērā, nosakot preparātu devas: droperidola deva jāsamazina pēc CNS depresantu lietošanas, un CNS depresantu devas attiecīgi jāsamazina pēc droperidola lietošanas [2, 5, 8].

Droperidols organismā samērā ātri metabolizējas, galvenokārt aknās. Vispirms notiek oksidējošā N-dealkilēšana, rezultātā izveidojas β -(p-fluorfenil)-propionskābe, kura tālāk pārveidojas p-fluorfeniletīkskābē. Galvenokārt droperidols un tā metabolīti izdalās no organisma ar urīnu (30,2%) un caur kuņģa un zarnu traktu ar fekālijām (62,3%) jau pirmo 24h laikā [2].

Droperidolu ļoti plaši lieto klīniskajā praksē:

1. Intensīvās terapijas praksē, lai nodrošinātu plaušu mākslīgo ventilāciju.
2. Reanimatoloģijā neiroģenā un traumatiskā šoka profilaksei un ārstēšanai.
3. Neuroķirurģijā, kad nepieciešams kontakts ar slimnieku. Droperidols samazina cerebrospinālo spiedienu.
4. Terapijas klīnikās kā neatliekamās palīdzības līdzekli, kompleksā terapijā pie smagām stenokardijas lēkmēm, miokarda infarkta, plaušu tūskas, smagiem cirkulācijas traucējumiem, toksiskās pneimonijas, kā arī hronisko sāpju novēršanai u. c.

5. Hipertonisko krīžu novēršanai un ārstēšanai, sevišķi slimniekiem ar hipertonisko slimību.
6. Psihiatrijā emocionālās spriedzes, akūta psihomotorā uzbudinājuma, kā arī attiecīgu psihisku saslimšanu ārstēšanai.
7. Sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai.
8. Vispārējās anestēzijas nodrošināšanai, t. sk. neiroķirurģijā, oftalmoloģijā [2, 4].

Droperidola toksicitāte tiek pētīta uz baltajām pelēm un žurkām, preparātu ievadot zem ādas un intravenozi. Eksperimenta laikā dzīvniekus tur telpās ar noteiktu temperatūru no 19 – 20 °C. Preparāta toksicitāte apkopota 1.5. tabulā [9].

1.5. tabula.

Droperidola toksicitātes parametri.

Dzīvnieki	LD ₅₀ (letālā deva), mg/kg	
	intravenozi	zem ādas
Peles	33 (25,0 – 37,5)	285 (275,6 – 316,3)
Žurkas	34 (31,2 – 37,1)	>650

Pēc preparāta lietošanas pārtraukšanas netiek novēroti nekādi organisma galveno funkciju traucējumi. Preparāta toksicitāte ir patiešām zema, un terapeitiskais koeficients ir ļoti augsts. Droperidola LD₅₀ (letālā deva, kad 50 % dzīvnieku iet bojā), ir augstāka, to ievadot zem ādas [9].

1.5. Rentgendifraktometrijas metodes izmantošana kvalitatīvajā analīzē.

Droperidola noteikšanai var izmantot vairākas analīzes metodes:

1. Bezūdens titrēšanu;
2. Spektrofotometrijas analīzi;
3. Hromatogrāfijas analīzes metodes (plānslāņa, gāzu u. c.);
4. Voltamperometriju;
5. Rentgendifraktometriju u. c.

Ar rentgendifraktometrijas metodi ir iespējams identificēt vielu, noteikt fāžu skaitu, piemaisījumus un to sastāvu. Šī metode balstās uz rentgenstarojuma izkliedi, apstarojot atomus ar rentgenstarojumu. Atomi izkliedē rentgenstarojumu visos virzienos un tāpēc, pārvietojot detektoru apkārt paraugam, tiek noteikti virzieni, kuros ir intensīvākā starojuma

izkliede (difrakcija). Rentgenstaru difrakcija veidojas jebkurā kristāliskajā vielā, kuras kristāliskajā režģī atomi ir sakārtoti regulāri un noteiktos attālumos. Rentgenstaru difrakciju novēro stariem, kas atstarojas no monokristāliem vai polikristāliem. To var novērot arī starojumam, kurš ir izgājis caur plāniem noteiktas vielas slāņiem. Tieši pēc difrakcijas ainās, ko uzņem rentgenaparātūtu, var spriest par pētāmas vielas struktūru. Šajās jomās rentgenmetodes tiek uzskatītas par universālām un ātrām metodēm [3, 10].

Katra kristāliska viela dod specifisku rentgenogrammu ar raksturīgiem starpplakņu attālumiem. Vienas un tās pašas vielas dažādas polimorfās modifikācijas dod dažādas rentgenogrammas un tās izmanto vielu un to modifikāciju identificēšanai. Parasti pētāmā viela atrodas sasmalcinātā veidā. Nezināmo vielu rentgendifraktogrammu identificē pēc standartvielu rentgenogrammām, kuras atrodamas datu bāzēs. Tāpēc kristālisko fāžu analīzes pamatā ir rentgenmetodes [11].

Rentgendifraktometrijas priekšrocības – analīzes laikā pētāmā viela nemaina savu sastāvu, analīzei nepieciešams neliels vielas daudzums, apmērām 0,12 – 0,15 g, un analīzes dokumentācija saglabājas rentgenogrammas veidā [11].

Ar šo metodi var pētīt divu vai vairāku kristālisku vielu maisījumu, kuriem jānosaka sastāva attiecības. Ja fāzes atšķiras ar struktūru, tad tāda maisījuma difrakcijas ainā ir pārstāvēti difrakcijas maksimumi, kas raksturīgi katrai fāzei, un difrakcijas kopainā ir atsevišķo fāžu difrakcijas ainu superpozīcijas rezultāts. Ja fāžu skaits nav liels un atsevišķo fāžu difrakcijas maksimumi nepārklājas, maisījumā ietilpstošās formas var identificēt samērā viegli, izmantojot dažas difrakcijas līnijas. Pulvermetode pamatojas uz to, ka par izejvielu izmanto pulverveidīgo vielu, jo pēc savas būtības pulveri pieder pie dispersām heterogēnām sistēmām [12].

Smalcinot cieto vielu, palielinot vielas dispersitāti, palielinās vielas kopējā virsma, bet nemainās vielas masa un tilpums. Tā dispersām daļiņām piemīt lielāka krāsu intensitāte, cietība, stiprums nekā tās pašas vielas lielākām daļiņām. No fizikāli – ķīmiskā viedokļa, palielinoties dispersitātei, palielinās arī vielas aktivitāte (gandrīz nešķīstoša viela dispersā stāvoklī kļūst šķīstoša). Pulvermetode dod iespēju kristalogrāfiski izpētīt kristāliskas pulverveida vielas, kuras izmanto statistiskai izpētei, kas saistīta ar kristālu attiecīgo orientāciju vielā [13].

1.6. Rentgendifraktometrijas izmantošana kvantitatīvajā analizē.

Kvantitatīvā sastāva noteikšanai par analītisko signālu tiek izmantota difrakcijas refleksu intensitāte, kas tiek mērīta kā refleksa augstums attiecībā pret fona līniju. Analizējot difrakcijas maksimumu intensitāti, jāņem vērā:

1. Atoma faktors. Katrs kristāliskā režģa mezgls ir noteikta daudzu elektronu sistēma. Lai raksturotu katra atoma (jona, molekulas) izkliedes spēju, izmanto lielumu, ko sauc par atomfaktoru – tas rāda, cik reižu intensitāte, ja starojuma izkliedē viens atoms, ir lielāka par intensitāte, ja starojumu izkliedē viens elektrons [10, 13].
2. Struktūras faktors. Saliktam režģim salīdzinājumā ar primitīvu režģi difrakcijas maksimumu virzieni nemainās, bet mainās tikai to intensitātes. Rezultējošā starojuma svārstību amplitūda atrodama, ņemot vērā fāzu nobīdes starojumus, kurus izkliedējuši atsevišķi apakšrežģi [10, 13].
3. Atkārtotības faktors. Atkarībā no struktūranalīzes metodes vienā un tai pašā virzienā var būt vērsti vairāki individuālie staru kūļi. Tādos gadījumos notiek intensitāšu summēšanās. Ja visi individuālie staru kūļi ir vienādi, tad kopējo intensitāti var atrast, pareizinot katra kūļa intensitāti ar individuālo kūļu skaitu – ar t. s. atkārtotības faktoru. No Brega likuma izriet, ka izkliedes leņķi nosaka starplakņu attālums, tāpēc atkārtotības faktoru var definēt kā kristalogrāfiski ekvivalento plakņu skaitu, kuras dod difrakcijas maksimumus vienā un tai pašā virzienā [10, 13].
4. Absorbcijas faktors. Tas atkarīgs no rentgenstaru absorbcijas koeficienta, kristāla lieluma un formas, kā arī no izkliedes leņķa.
5. Temperatūras faktors. Termisko svārstību dēļ jebkurā laika momentā visu atomu centri neatrodas attiecīgajās kristalogrāfiskajās plaknēs, bet ir vairāk vai mazāk nobīdīti no tām. Tāpēc, pat ja ir spēkā Brega likums, starojums, kas izkliedējas no dažādiem atomiem, nav vienā un tajā pašā fāzē. Līdz ar to difrakcijas maksimumu intensitātes samazinās, bet fona intensitāte pieaug [10, 13].

1.7. Rentgenstarojums un to avoti.

Par rentgenstariem sauc elektromagnētiskās svārstības ar viļņu garumu no $10^{-1} - 10^2$ Å un tiek definēti kā īsviļņu starojums, kas rodas, notiekot elektronu pārejām starp atomu iekšējām orbitālēm. Rentgenspetroskopijā parasti izmanto viļņu garumus no 0,1 – 25 Å (1

$\text{\AA} = 0,1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$), bet kristālstruktūru pētīšanai izmanto rentgenstarus ar viļņu garumu $\sim 1 \text{ \AA}$ [14].

Rentgenstaru viļņu garums pēc vērtības ir tuvs starpatomu attālumam kristālos. Rentgenstarojums rodas, lādētu elementārdaļiņu enerģijas izmaiņas procesā. Piemēram:

1. Paātrinātam elektronu kūlim strauji bremsējoties vielā. Šāds process notiek rentgenlampās, un tā rezultātā rodas rentgenstarojums ar nepārtrauktu spektru („baltais” rentgenstarojums) [15].
2. Elektroniem pārejot no augstāka enerģijas pamatlīmeņa uz zemākajiem. Šādi tiek iegūts t. s. raksturīgais rentgenstarojums šauru spektrālo līniju veidā. Raksturīgo spektrālo līniju ierosināšanai ir nepieciešams, lai elektrons no zemākajiem atomu līmeņiem tiktu izvadīts ārpus atoma. To var panākt, iedarbojoties uz atomu ar jebkuru augstas enerģijas nesēju. Tie var būt:
 - a) γ -starojums, ko iegūst radioaktīvo izotopu kodolu pārvērtībās;
 - b) citu atomu emitēts primārais rentgenstarojums;
 - c) paātrināti elektroni. Šis ierosināšanas veids tiek izmantots rentgenlampās un elektronmikroskopos ar mikroanalizatoru [15].

Lai nodrošinātu raksturīgo rentgenstarojumu šauras līnijas veidā, atoms nedrīkst būt pārāk viegls (piemēram, H, He, Be, B), tāpēc rentgenstarojumu ierosināšanai izmanto smagos metālus: Cu, V, W, Ag [15].

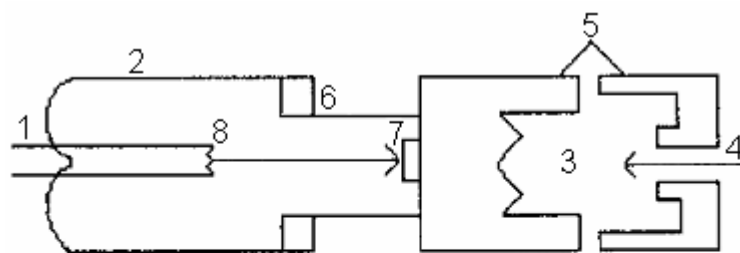
Enerģija izdalās elektromagnētiskā starojuma veidā, to aprēķina pēc vienādojuma (1.1.):

$$E = h\nu, \quad (1.1.)$$

kur h – Planka konstante, Js

ν – Frekvence s^{-1}

Rentgenstarojumu iegūst īpašos ģeneratoros jeb lampās. Rentgendifraktometrijā par rentgenstarojuma avotu (skat. 1.5. att.), kura sastāv no noslēgta stikla apvalka, kurā spiediens ir līdz 10^{-7} mm dzīvsudraba staba. Apvalkā ir divi elektrodi, kuriem pieslēgts liels spriegums (10 – 60 kV). No katoda virsmas emitētie elektroni elektriskajā laukā paātrinās un ietriecas anodā, kurš ir pagatavots no tīra metāla (Cu, W, V, Ag u. c.). Rentgenlampas anods izstaro raksturīgo rentgenstarojumu šauru spektrālo līniju veidā, parasti K_{α} un K_{β} līnijās. Daļa kinētiskās enerģijas pārvēršas siltumā, bet daļa kinētiskās enerģijas var izdalīties kā nepārtrukts rentgenstarojums [15].



- 1 - kvēles pievads;
- 2- stikla daļa,
- 3 - ūdens dzesēšanas kamera,
- 4 - ūdens, kas nepieciešams, lai atdzesētu sakarsušo anodu,
- 5 - metāla korpus;
- 6 - berelija lodziņš;
- 7 - elektronu kūlis;
- 8 - kvēldiegs.

1.5. attēls. Rentgenlampas shēma.

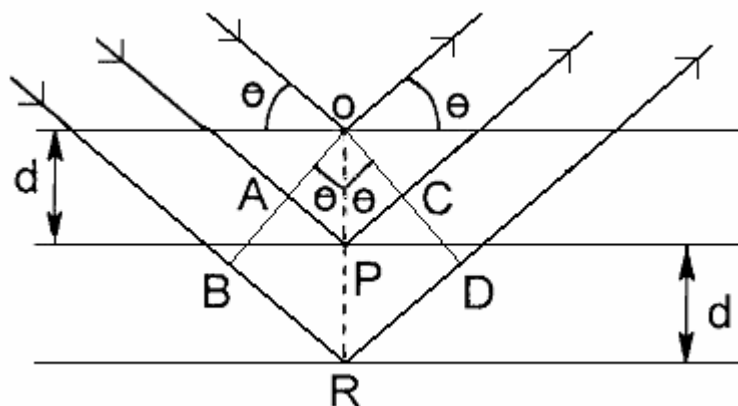
Rentgenabsorbcijas būtība ir rentgenstaru mērīšana, rentgenstarojumam izejot cauri vielas paraugam, notiek tā absorbcija un izkliede. Par rentgenstarojuma absorbciju sauc intensitātes samazināšanos atomu ierosināšanas dēļ, bet par izkliedi sauc starojuma virziena maiņu bez enerģijas apmaiņas ar atomiem. Jo lielāka vielas atomu masa, jo vairāk viela absorbēs rentgenstarojumu [16].

Rentgenstaru kūlis pavājinās, ejot cauri vielai, jo starojuma iedarbība ar vielu ir sarežģīta. Starojuma rezultātā radušies fotoni, kuri neiziet cauri vielai kopā ar rentgenstaru kūli, var pakļauties dažādām pērvērtībām:

1. Tie var palikt par fotoniem, bet mainīt kustības virzienu bez enerģijas zuduma un viļņa garuma maiņas, un šādu parādību sauc par ‘‘Kompota efektu’’.
2. Atomi varētu absorbēt fotonus, un šādu parādību sauc par fotoelektrisku efektu [16].

1.8. Brega likums.

Difrakciju uz kristāliem var interpretēt kā rentgenviļņu ‘‘atstarošanu’’ no kristālrežģa virsmas. Kad rentgenstaru kūlis saniedz kristāla virsmu noteiktā leņķī Θ , noteikta staru daļa tiek izkliedēta no virsējā atomu slāņa. Neizkliedētā staru daļa nokļūst līdz otram atoma slānim, kur atkal daļa tiek izkliedēta, bet pāri palikusī staru porcija iet līdz trešajam slānim (skat. 1. 6. attēlu) [14, 15, 16].



1.6. attēls. Rentgenstaru difrakcija.

Lai notiktu rentgenstaru difrakcija, attālumam starp atomu slāņiem jābūt aptuveni vienādam ar rentgenstaru viļņa garumiem. Periodiska struktūra, kas rentgenstariem var būt par difrakcijas režģi, ir jebkura kristāliska viela, kuras atomi kristālrežģī izvietoti regulāri [14, 15, 16].

1912. gadā Bregs, apskatot rentgenstaru difrakciju tā, kā tas parādīts 1. 6. attēlā, ieguva (1.2.) vienādojumu:

$$n\lambda = 2d \cdot \sin \theta, \quad (1.2.)$$

kur n – atstarošanās kārtā;

d – atomu starpplakņu attālums, Å;

λ - rentgenstarojuma viļņa garums, Å ;

Θ – difrakcijas leņķis.

Atomu starpplakņu attālumu aprēķina pēc vienādojuma (1.3.), pārveidojot vienādojumu (1.2.):

$$d = \frac{\lambda}{2\sin(2\Theta/2)}, \quad (1.3.)$$

Brega vienādojums saista izkliedētu kūļu virzienu (leķi Θ) ar starpplakņu attālumu (d) un atstarošanās kārtu (n). Ja visi šie noteikumi netiek ievēroti, tad notiek viļņu pilna dzēšana, jo starp plaknēm rodas fāžu starpība, kura kompensē visu izkliedēto kūļu virzienu pie visiem leņķiem [14].

No Brega vienādojuma izriet, ka difrakcijas ainas iegūšanas iespējamību var pārvērst realitātē dažādi [17].

Pirmkārt, mainot rentgenstarojuma viļņa garumu līdz tam brīdim, kad viļņa garums sasnies vajadzīgo lielumu un apmierinās šī pamatlikuma prasības. Praktiski

rentgenstarojuma viļņa garumu pakāpeniski mainīt nav iespējams, tāpēc izmanto nevis rentgenstarojumam raksturīgo spektru, bet gan tā saucamo nepārtraukto spektru, kas satur dažāda viļņa garuma starojumu. Šo dažādo viļņa garumu vidū vienmēr sastopami arī tādi viļņu garumi, kas atbilst vienādojuma prasībām. Šādu difrakcijas ainas iegūšanas metodi sauc par polihromatisko jeb Laues metodi [17].

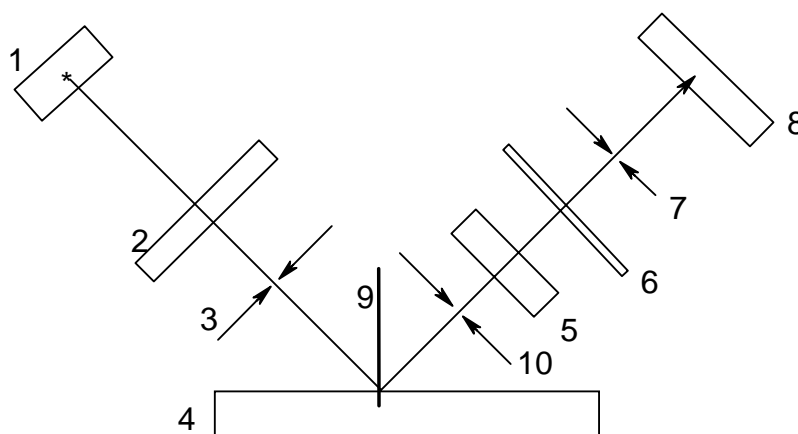
Otrkārt, difrakcijas ainas iegūšanai izmanto monohromatisku starojumu ar noteiktu viļņu garumu un maina primāro rentgenstaru orientāciju (maina difrakcijas leņķi 2Θ) attiecībā pret kristālisko režģi. Ja analizējamā viela ir kristālisks pulveris, tad tajā starp daudzajiem savā starpā dezorientētajiem kristāliņiem būs pietiekami liels tādu kristāliņu skaits, kuru orientācija apmierinās Brega vienādojuma prasības. Rezultātā tiek iegūta difrakcijas aina. Šo metodi sauc par Debaja – Šerera jeb pulvera metodi[17].

Rentgenogrammas var iegūt elektroniskajā veidā, ar datorprogrammas XRD Comander palīdzību. Ar rentgena aparatūras detektora starpniecību rentgenkvanti tiek pārveidoti elektriskajos signālos, kuru skaitīšanas intensitāti kā analogu signālu reģistrē datorprogramma. Šādu iegūtu difrakcijas ainu ir iespējams apstrādāt ar datorprogrammas Eva palīdzību (noņemt rentgenstarojuma fonu, atrast refleksu intensitātes un starpplakņu attālumus).

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izmantotā aparatūra.

Droperidola rentgendifraktogrammas tika uzņemtas ar rentgendifraktometru D-8 advanced (Bruker). Rentgendifraktometrs ir iekārta, kurā apvienots rentgenaparāts un difrakcijas ainas reģistrēšanas iekārtas. D-8 advanced (Bruker) ir daudzfunkcionāla zinātniski pētnieciska iekārta, kas nosaka difrakcijas refleksu pozīcijas ar augstu precizitāti. Rentgenstarojuma reģistrēšanai tiek izmantots scintilācijas detektors ar zemu izšķiršanas spēju. Ar difraktometru iespējams ātrāk iegūt difrakcijas ainu, vienkāršāk noteikt difrakcijas maksimumu leņķus un intensitātes. Rentgendifraktometra optiskā shēma redzama 2.1. attēlā.



1 - rentgenlampa; 2, 5 – Sollera kolimātors; 3 – primārā vertikālā sprauga; 4 – paraugs; 6 – Ni K_{β} filtrs; 7 – vertikālā uztvērējsprauga; 8 – detektors; 9 – goniometra ass
10 – pretizkļiedes sprauga.

2.1. attēls. Rentgendifraktometra optiskā shēma

Staru kūlis, nākot no rentgenstaru lampas (1), iziet caur Sollera kolimātoru (2) un diverģences(1mm) spraugu (3), apstaro paraugu (4). Visi rentgenstari, kas atkarībā no kristālu novietojuma paraugā tiek atstaroti 2Θ leņķī, konverģē un nonāk 1. pretizkļiedes (1mm) spraugā (10), tad iziet cauri otrajam Sollera kolimātoram (5) un Ni K_{β} filtram (6). Tālāk rentgenstari nonāk vertikālajā uztvērējspraugā (7). Atstarotā kūļa monohromators (8) tiek novietots aiz vertikālās spraugas. Līnijveida fokusa uztvērēja ass ir novietotas vienādā attālumā no goniometra (9) ass. Rentgenstari tiek reģistrēti ar scintilācijas detektoru.

Difraktometra darba režīms:

Starojums (rentgenlampas anods)	CuK α	
Anodspriegums	40 kV	
Anodstrāva	40 mA	
K β filtrs	0,02 mm bieza niķeļa folija	
Spraugas:	Diverģences	1 mm
	1. pretizkliedes	1 mm
	2. pretizkliedes	0,6 mm
Mērījuma solis		0,02°
Skaitīšanas laiks uz soli		0,5 sek.

2.2. Droperidola dihidrāta iegūšana.

Pavisam literatūrā ir aprakstītas trīs droperidola polimorfās formas (X, Y, Z) un viena solvatētā forma-dihidrāts. Pētījumos tika izmantots A/S „Grindeks” ražotais droperidols, kas nesatur dihidrāta formu, bet satur visas pārējās pazīstamās formas, kā arī jauno α -formu.

Tīra droperidola dihidrāta iegūšanā tika izmantota šķīdinātāja maiņas metode, jo droperidols šķīst acetona, bet praktiski nešķīst ūdenī. Kā aprakstīts literatūrā [18] droperidola dihidrāta formu var iegūt, pie 5,5°C pievienojot ūdenim piesātinātu droperidola šķīdumu acetona tilpumu attiecībā 2:1. Tomēr atkārtoti veicot šādu eksperimentu, tīra dihidrāta forma neveidojās, tajā bija arī bezūdens Z-formas piemaisījumi.

Tīru droperidola dihidrāta kristālisko formu izdevās iegūt pēc sekojošas procedūras: 0,5 L koniskajā kolbā 250 mL acetona izšķīdina 2,10 g droperidola (satur bezūdens polimorfo formu maisījumu). Šķīdināšanu veic karstā ūdens vannā, pēc tam iegūto šķīdumu atdzesē ledus vannā. 2 L vārglāzi uzpilda ar 1,0 L destilēta ūdens un destilēta ūdens ledus gabaliņiem (250 g), šādu maisījumu atdzesē ledusskapī (-6°C). Tad atdzesētajam destilētā ūdens un ledus maisījumam, maisot ar magnētisko maisītāju, apmēram 10 porcijās ar 2 minūšu intervālu pievieno iepriekš atdzesēto droperidola šķīdumu acetona. Iegūtās baltās nogulsnes nofiltrē ar vakuumfiltrāciju un žāvē istabas temperatūrā 1 dienu. Kristālus nosver, un sadala divās daļās, vienu daļu vielas smalki saberž pietā (berž ~6 minūtes). Vielas paraugus (gan saberzto, gan nesaberzto) iepresē apaļajās kivetēs un uzņem rentgendifraktogrammas.

2.3. Sērskābes šķīdumu pagatavošana.

Ar airometra palīdzību nosaka precīzu koncentrētās sērskābes blīvumu un aprēķina masas daļu ($\rho = 1,825 \text{ g/mL}$ $w\% = 92,25\%$), pagatavo 500 mL katra nepieciešamā sērskābes šķīduma, izmantojot koncentrētu H_2SO_4 , to attiecīgi atšķaidot ar destilētu ūdeni. Sērskābes masu aprēķina pēc formulas (2.1.):

$$m_{\text{H}_2\text{SO}_4} = \frac{w_1 \cdot \rho_1 \cdot V_{\text{šķ.}}}{w_2}, \quad (2.1.)$$

kur w_1 – pagatavojamās sērskābes masas daļa

ρ_1 – pagatavojamās sērskābes blīvums (g/mL)

$V_{\text{šķ.}}$ – pagatavojamās sērskābes šķīduma tilpums (mL)

w_2 – koncentrētās sērskābes masas daļa

Nepieciešamo destilēto ūdens daudzumu aprēķina pēc sekojošas formulas (2.2.):

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = V_{\text{šķ.}} - m_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot \rho_2, \quad (2.2.)$$

kur $V_{\text{šķ.}}$ – pagatavojamās sērskābes šķīduma tilpums (mL)

ρ_2 – koncentrētās sērskābes blīvums (g/mL)

$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}$ – koncentrētās sērskābes masa (g)

Šķīdumu pagatavošanai nepieciešamie vielu daudzumi ir apkopoti 2.1. tabulā. Sērskābes un ūdens masu aprēķinos izmanto formulas (2.1.) un (2.2.), pieņemot, ka ūdens blīvums ir 1,0 g/mL.

2.1. tabula.

Sērskābes šķīdumu pagatavošanai nepieciešamie izejvielu daudzumi.

Pagatavojamā H_2SO_4		$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}, (\text{konc.}), \text{g}$	$m_{\text{H}_2\text{O}}, \text{g}$
$w_{\text{H}_2\text{SO}_4}, \%$	$\rho, \text{g/mL}$		
59,0	1,487	475,5	239,5
60,0	1,498	487,2	233,1
69,0	1,601	598,7	171,9
73,0	1,647	651,7	142,9
75,0	1,671	679,3	127,8
76,0	1,683	693,3	379,9
80,0	1,717	744,5	92,1
92,25	1,825	912,5	0

Sērskābes šķīdumus pagatavo 1 L vārglāzē. Vārglāzē ielej nepieciešamo destilētā ūdens daudzumu, kas iepriekš ir nosvērts ar elektroniskajiem svāriem (kļūda $\pm 0,01\text{g}$). Un tad lēnām pa porcijām (šķīdums stipri uzsilst), maisot ar stikla nūjiņu, pievieno iepriekš uz elektroniskajiem svāriem nosvērto sērskābes daudzumu.

2.4. Droperidola dihidrāta dehidratācija.

Droperidola dihidrātu smalki saberž pietā līdz homogēnam pulverim (berž 5-6 minūtes). Šādu pulverveida vielu iepresē apaļajā kivetē un uzņem rentgendifraktogrammu.

Sākotnēji novērtē kādas polimorfās formas varētu rasties dehidratācijas procesā, šim nolūkam gan saberztu, gan nesaberztu droperidola dihidrāta paraugu pēc difrakcijas ainu uzņemšanas ievieto termostatā, kurš ir ieregulēts uz 50°C .

Saberztu paraugu dehidratācijas pētījumus veic trīs dažādās temperatūrās: 10°C , 22°C (istabas temperatūrā) un 40°C . Šim nolūkam izmanto termostatus, kurus iestāda vajadzīgajā temperatūrā, un tajos ievieto eksikatorus ar sērskābes šķīdumiem. 2.2. tabulā ir norādīts, kādus sērskābes šķīdumus izmanto dehidratācijas pētījumos.

2.2. tabula.

Pētījumiem izmantojamās sērskābes šķīdumu masas daļas.

$w_{\text{H}_2\text{SO}_4}, \%$		
10°C	22°C	40°C
75	69	59
80	73	69
92,25 (konc.)	76	76

Saberztos droperidola dihidrāta paraugus kivetēs ievieto eksikatorā virs sērskābes šķīdumiem. Pēc noteikta laika (piemēram, pēc 0,5 vai 1 stundas), paraugu izņem no eksikatora, nosedz ar pārtikas plēvi, lai mazinātu gaisa mitruma ietekmi, un uzņem rentgendifraktogrammu. Pēc tam droperidola paraugu ievieto atpakaļ eksikatorā un ik pēc noteikta laika uzņem difrakcijas ainu, līdz pilnīgai droperidola dehidratācijai, ja tāda notiek.

Līdzīgus pētījumus veic ar nesaberztu droperidola dihidrātu, dehidratāciju veicot ar 2.2. tabulā norādītajiem sērskābes šķīdumiem pie tām pašām temperatūrām.

2.5. Droperidola šķīdība ūdens un acetona maisījumā.

Pagatavo šķīdumus, kurš sastāv no acetona un ūdens maisījuma, ņemot abus šķīdinātājus noteiktās attiecībās. Izvēloties šķīdinātāju daudzuma attiecības, jāņem vērā, ka droperidola šķīdība ūdenī ir ievērojami sliktāka nekā acetona.

Nepieciešamo acetona un ūdens daudzumu nosver uz elektroniskajiem svāriem. Acetona masu aprēķina pēc formulas (2.3):

$$m_{Ac} = \frac{\frac{n_{Ac}}{n_{H_2O}} \cdot M_{Ac} \cdot V_{\text{šķ.}} \cdot \rho_{Ac}}{\frac{n_{Ac}}{n_{H_2O}} \cdot M_{Ac} + M_{H_2O} \cdot \rho_{Ac}}, \quad (2.3.)$$

kur $\frac{n_{Ac}}{n_{H_2O}}$ - acetona un ūdens molu attiecība

$V_{\text{šķ.}}$ - pagatavojamā šķīduma maisījuma tilpums (10mL)

M_{H_2O} - ūdens molmasa (18,01 g/mol)

M_{Ac} - acetona molmasa (58,08 g/mol)

ρ_{Ac} - acetona blīvums 25°C (0,79 g/mL)

Vajadzīgo ūdens daudzumu aprēķina pēc formulas (2.4.), pieņemot, ka ūdens blīvums ir 1,00 g/mL:

$$m_{H_2O} = V_{\text{šķ.}} - \frac{m_{Ac}}{\rho_{Ac}}, \quad (2.4.)$$

Pēc 2.3. tabulas datiem pagatavo atbilstošos acetona un ūdens maisījuma šķīdumus:

2.3. tabula.

Droperidola šķīdības noteikšanai izmantojamie šķīdinātāju daudzumi.

n_{Ac} / n_{H_2O}	m_{Ac} , g	m_{H_2O} , g	$V_{\text{šķ.}}$, mL
9/1	7,69	0,27	10,00
7/3	7,15	0,95	10,00
5/5	6,35	1,96	10,00
3/7	5,03	3,63	10,00
10/0	7,90	0	10,00
0/10	0	10,00	10,00

Šķīdības noteikšanai izmanto, droperidolu (no A/S „Grindeks”), kas satur visas bezūdens polimorfās formas. Droperidola šķīdības pētījums veic pie 22°C un 50°C. Piesātinātu šķīdumu pagatavošanai nepieciešamais droperidola daudzums ir apkopots 2.4. tabulā:

2.4. tabula.

Droperidola daudzums, kas vajadzīgs piesātinātu šķīdumu pagatavošanai.

n_{Ac} / n_{H_2O}	Droperidola masa, g/10mL šķ.	
	22°C	50°C
9/1	0,20	0,80
7/3	0,20	0,80
5/5	0,15	0,80
3/7	0,15	0,50
10/0	0,20	0,80
0/10	0,10	0,20

Šķīdumi piesātinās divās diennaktīs, tad nosver sešas sverglāzītes (10mL) uz analītiskajiem svāriem (kļūda $\pm 0,0001g$) un katru no tām uzpilda ar 2mL piesātinātā droperidola šķīduma, sverglāzītes atkal nosver un iztvaicē šķīdinātājus termostatā 83°C. Kad šķīdinātāji ir iztvaikojuši sverglāzītes atdzesē un nosver. Tad aprēķina droperidola šķīdumu masas daļas.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

3.1. Iegūtā droperidola dihidrāta identificēšana.

Difrakcijas ainas uzņemšanu droperidola dihidrāta sagatavotajiem paraugiem veic leņķu intervālā no 3 - 30°, bet droperidola polimorfo formu identificēšanai pietiek ar uzņemtās rentgendifraktogrammas sākuma daļu (no 4 - 23°). Salīdzinot uzņemtās rentgendifraktogrammas datus ar literatūras datiem [7] (skat. 3.1. tabulu), var secināt, ka rentgendifrakcijas ainas refleksu pozīcijas ir nobīdītas mazliet pa labi.

3.1. tabula.

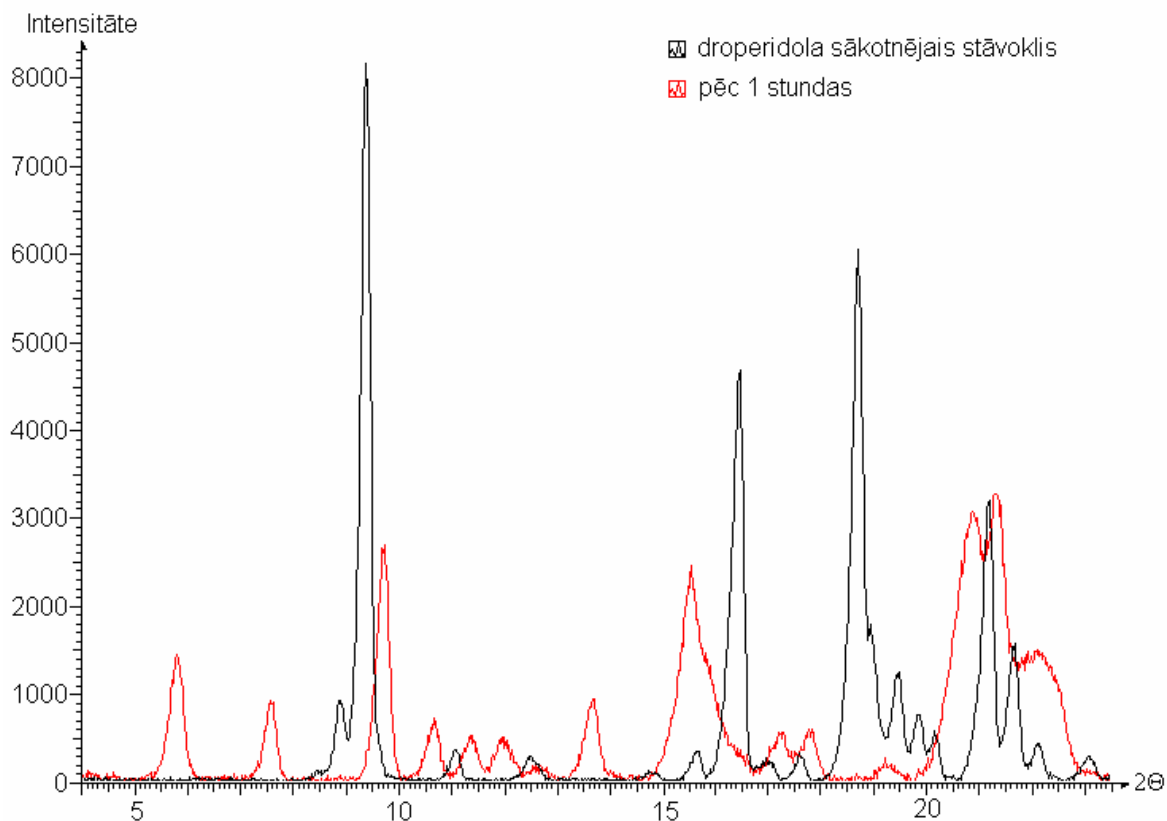
Droperidola dihidrāta formas rentgendifraktogrammas ainas difrakcijas starpplakņu attālumi (d) un pozīcijas (2 Θ)

Literatūras dati [7]		Uzņemtās rentgendifraktogrammas dati	
Starpplakņu attālums d (Å)	Leņķis 2 Θ	Starpplakņu attālums d (Å)	Leņķis 2 Θ
10,09	8,76	10,02	8,77
9,56	9,25	9,48	9,25
8,09	10,94	8,04	10,95
7,19	12,31	7,12	12,38
6,06	14,62	6,02	14,74
5,71	15,52	5,70	15,52
5,49	16,14	5,41	16,30
5,07	17,49	5,05	17,50
4,78	18,56	4,75	18,60
4,60	19,30	4,57	19,36
4,22	21,05	4,20	21,07
4,13	21,52	4,11	21,56
4,04	22,00	4,02	22,07

Kā redzams no 3.1. un 3.2. attēliem, tad nesaberztam un saberztam droperidola dihidrātam difrakcijas maksimumu virzieni nemainās, bet mainās tikai to intensitātes. Nesaberzta droperidola dihidrāta gadījumā refleksu intensitātes ir ievērojami lielākas, tas izskaidrojams ar to, ka nesaberztam droperidola dihidrātam ir salikta režģa struktūra, bet saberztam – primitīva režģa struktūra.

Sākotnēji novērtē kādas polimorfās formas varētu rasties dehidratācijas procesā, šim nolūkam gan saberztu, gan nesaberztu droperidola dihidrāta paraugu karsēja 50°C un uzņēma rentgendifrakcijas ainas.

3.1. attēlā redzamā difrakcijas aina parāda, ka nesaberzta parauga gadījumā jau pēc 1 stundas rodas tīra α -forma, kura ir stabila istabas temperatūrā ilgstošu laiku (difrakcijas aina nemainās pat pēc trīs nedēļām).



3.1. attēls. Nesaberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 50°C.

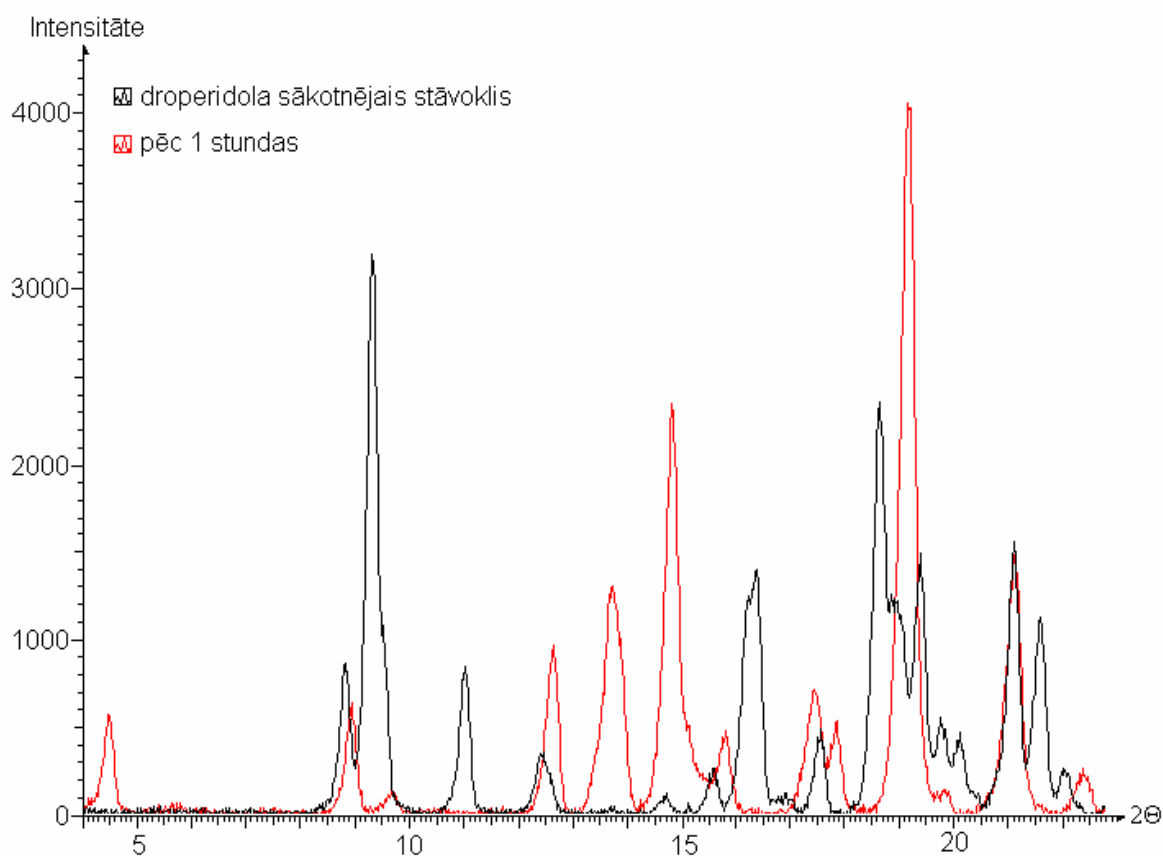
Droperidola α -formu var identificēt pēc pirmajiem trijiem refleksiem, kuri ir raksturīgi tikai α -formai, un tie ir pie 5,72°, 7,50° un 9,63°.

Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācijas procesā, kā tas redzams 3.2. attēlā, pēc 1 stundas rodas tīra Z-forma, kura arī ir stabila istabas temperatūrā ilgstošu laiku.

Salīdzinot Z-formas uzņemtās rentgendifraktogrammas datus ar literatūras datiem [7] (skat. 3.2. tabulu), var secināt, ka rentgendifrakcijas ainas refleksu pozīcijas un starpplakņu attālumi būtiski neatšķiras. Refleksu pozīciju nelielo nobīdi var izskaidrot ar to, ka kivitē iepresētā parauga virsma nav bijusi ideāli gluda.

Droperidola Z-formas rentgendifraktogrammas ainas difrakcijas starpplakņu attālumi (d) un pozīcijas (2Θ).

Literatūras dati [7]		Uzņemtās rentgendifraktogrammas dati	
Starpplakņu attālums d (Å)	Leņķis 2Θ	Starpplakņu attālums d (Å)	Leņķis 2Θ
nav norādīts	nav norādīts	19,95	4,43
9,93	8,91	9,94	8,89
7,02	12,61	7,03	12,59
6,37	13,90	6,46	13,70
5,99	14,79	5,99	14,77
5,62	15,77	5,59	15,84
5,07	17,49	5,08	17,43
4,97	17,85	4,98	17,81
4,61	19,25	4,63	19,14
4,21	21,09	4,21	21,09
3,96	22,45	3,97	22,39
3,81	23,35	3,81	23,33
3,74	23,79	3,74	23,76
3,51	25,37	3,52	25,30
3,35	26,61	3,35	26,57
3,29	27,10	3,30	26,99



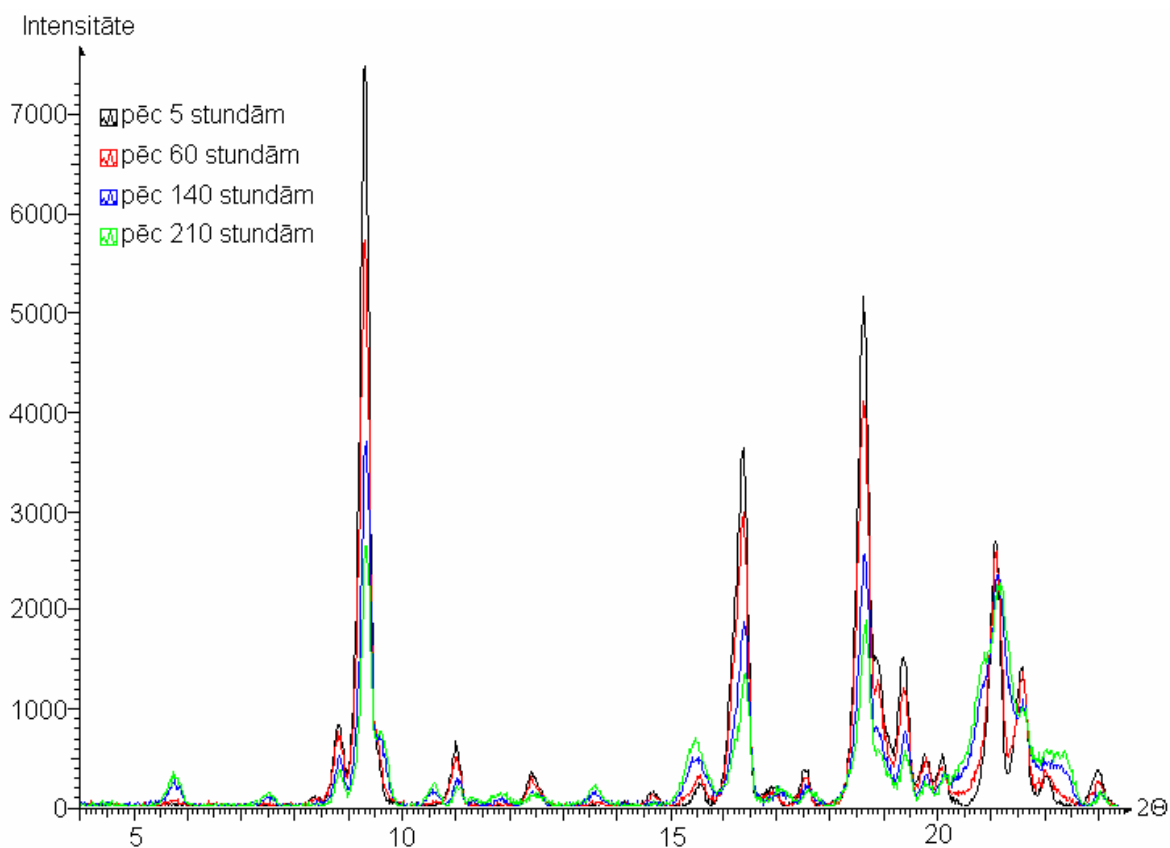
3.2. attēls. Sabarzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 50°C.

Droperidola Z-formu var identificēt pēc tai raksturīgajiem refleksiem, kuri ir raksturīgi tikai α -formai, un tie ir pie $4,43^\circ$, $8,89^\circ$ un $19,14^\circ$.

3.2. Nesaberzta droperidola dihidrāta dehidratācijas rezultāti.

Nesaberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 10°C notiek ļoti lēni, virs 60% sērskābes dehidratācija praktiski nenotiek (dihidrāta rentgendifrakcijas aina nemainās pat pēc trijām nedēļām).

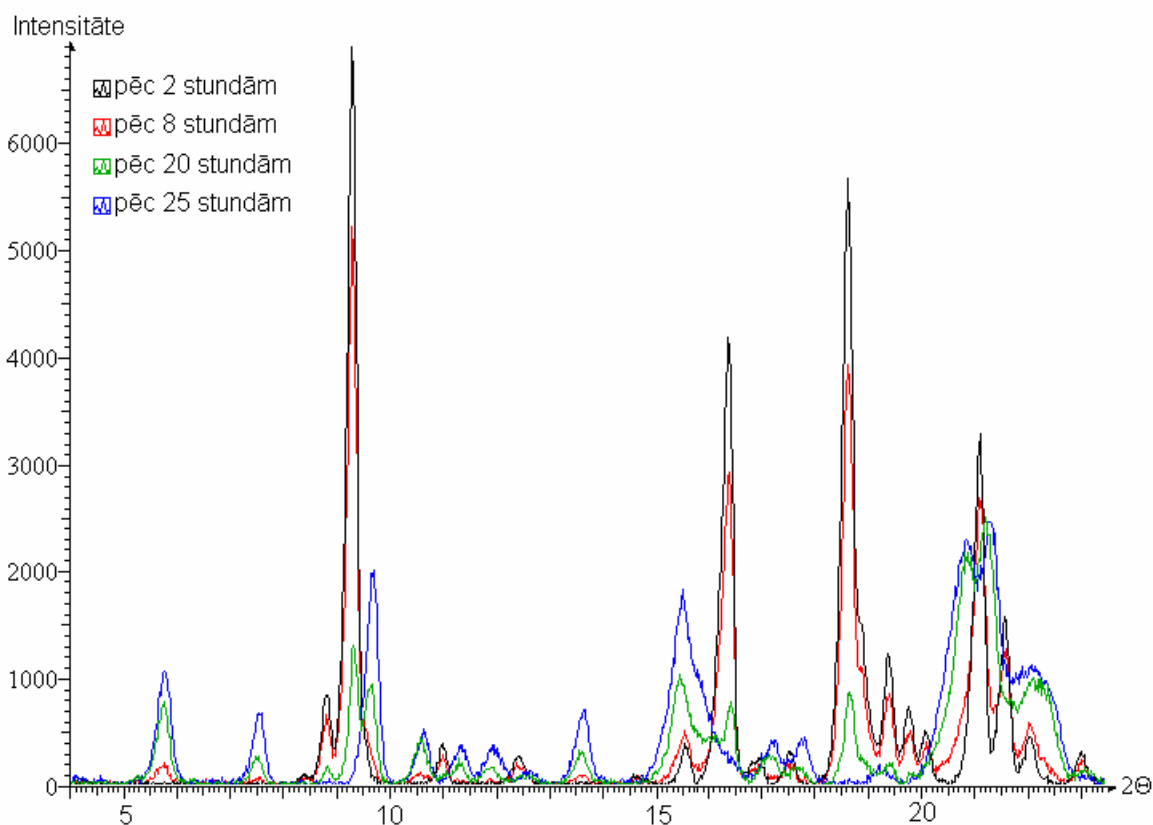
3.3. attēlā var redzēt nesaberzta dihidrāta dehidratāciju virs 75% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā samazinās, un rodas jaunas fāzes (α -formas) refleksi. Droperidola α -formu identificē pēc refleksiem, kuri ir pie $5,72^\circ$ un $7,50^\circ$. Dehidratācija noris samērā lēnu, jo tikai pēc 140 stundām parādās α -forma. Virs 80% un virs koncentrētas sērskābes dehidratācija noris ātrāk, un šajā gadījumā izdodas iegūt tīru α -forma.



3.3. attēls. Nesaberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 10°C virs 75% sērskābes.

Nesaberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 22°C notiek ievērojami ātrāk nekā 10°C.

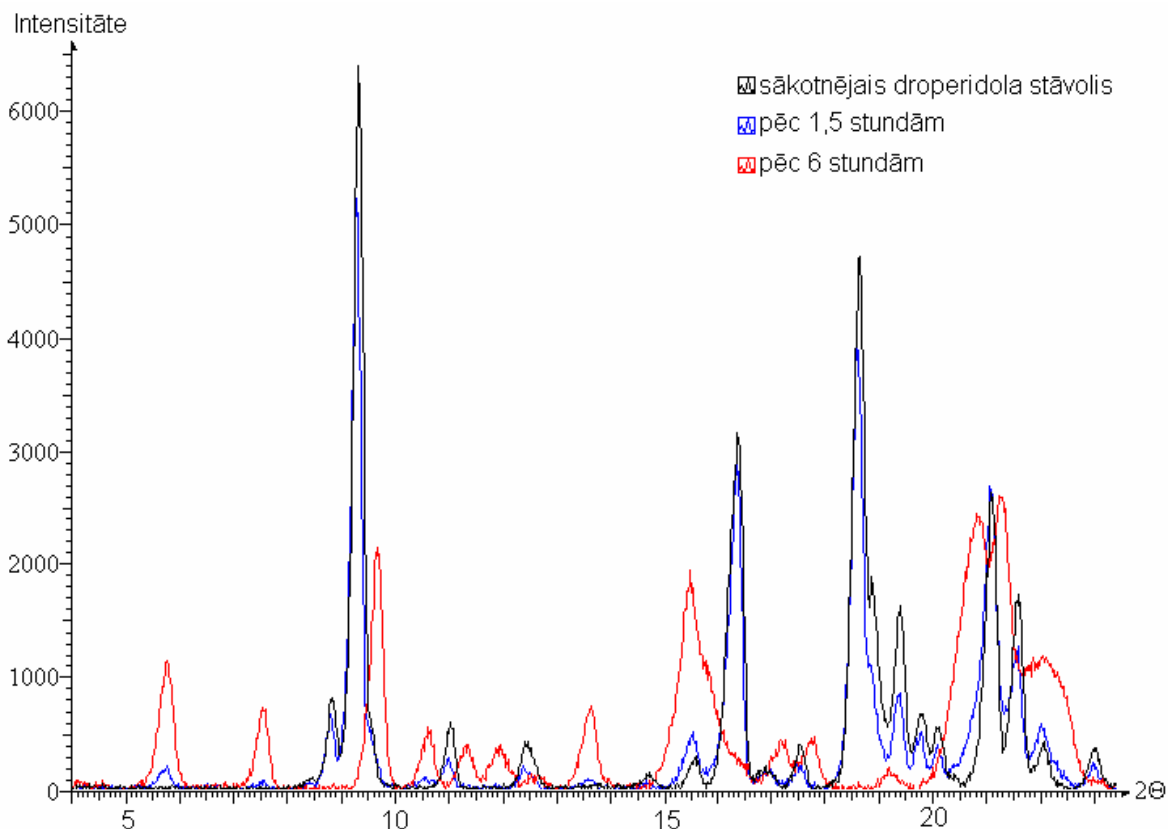
3.4. attēlā var redzēt nesaberzta dihidrāta dehidratāciju virs 73% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā samazinās, un rodas jaunas fāzes (α -formas) refleksi. Droperidola α -formu identificē pēc refleksiem, kuri ir pie 5,72°, 7,50° un 9,63°. Dehidratācija noris samērā strauji, jo jau pēc 8 stundām parādās α -forma, bet pēc 25 stundām ir izveidojusies tīra α -forma. Virs 69% sērskābes dehidratācija noris mazliet lēnāk, bet virs 76% sērskābes savukārt – straujāk. Abos gadījumos izdodas iegūt tīru α -forma.



3.4. attēls. Nesaberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainu izmaiņas 22°C virs 73% sērskābes.

Nesaberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 40°C notiek vēl stipri ātrāk nekā 22°C. 3.5. attēlā var redzēt nesaberzta dihidrāta dehidratāciju virs 73% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā strauji samazinās, un α -formas refleksi parādās jau pēc 1,5 stundām, un pēc 6 stundām ir notikusi pilnīga dehidratācija – rezultātā ir iegūta tīra

α -forma., kuru identificē pēc refleksiem, kuri ir pie $5,72^\circ$, $7,50^\circ$ un $9,63^\circ$. Virs 69% un virs 76% sērskābes dehidratācija noris vēl straujāk, un arī šajā gadījumā izdodas iegūt tīru α -forma.



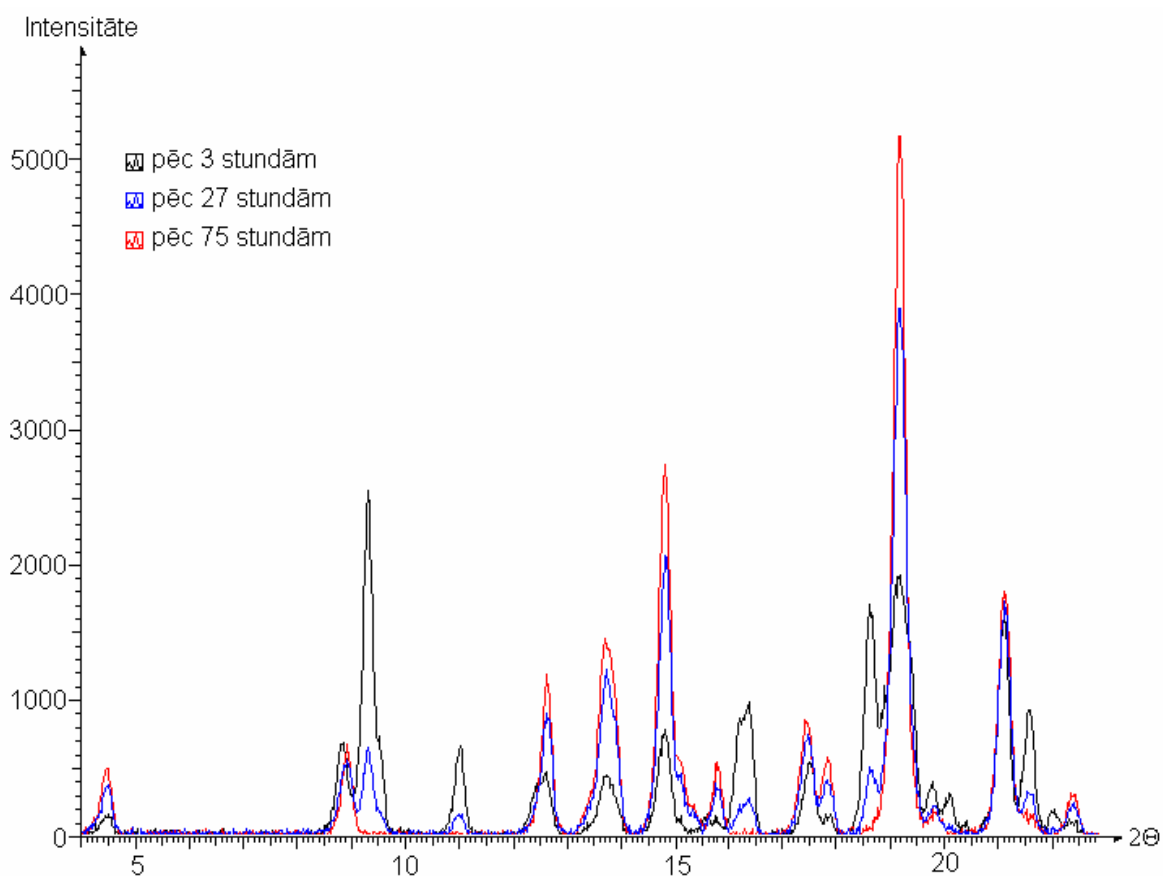
3.5. attēls. Nesaberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 40°C virs 59% sērskābes.

3.3. Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācijas rezultāti.

Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 10°C arī notiek ļoti lēni, virs 60% sērskābes dehidratācija praktiski nenotiek (dihidrāta rentgendifrakcijas aina nemainās pat pēc trijām nedēļām), bet dehidratācija notiek ātrāk nekā nesaberzta paraugu gadījumā. Tas izskaidrojams ar to, ka saberztai vielai palielinās vielas kopējā virsma un līdz ar to palielinās vielas aktivitāte – dehidratācijas process var notikt straujāk.

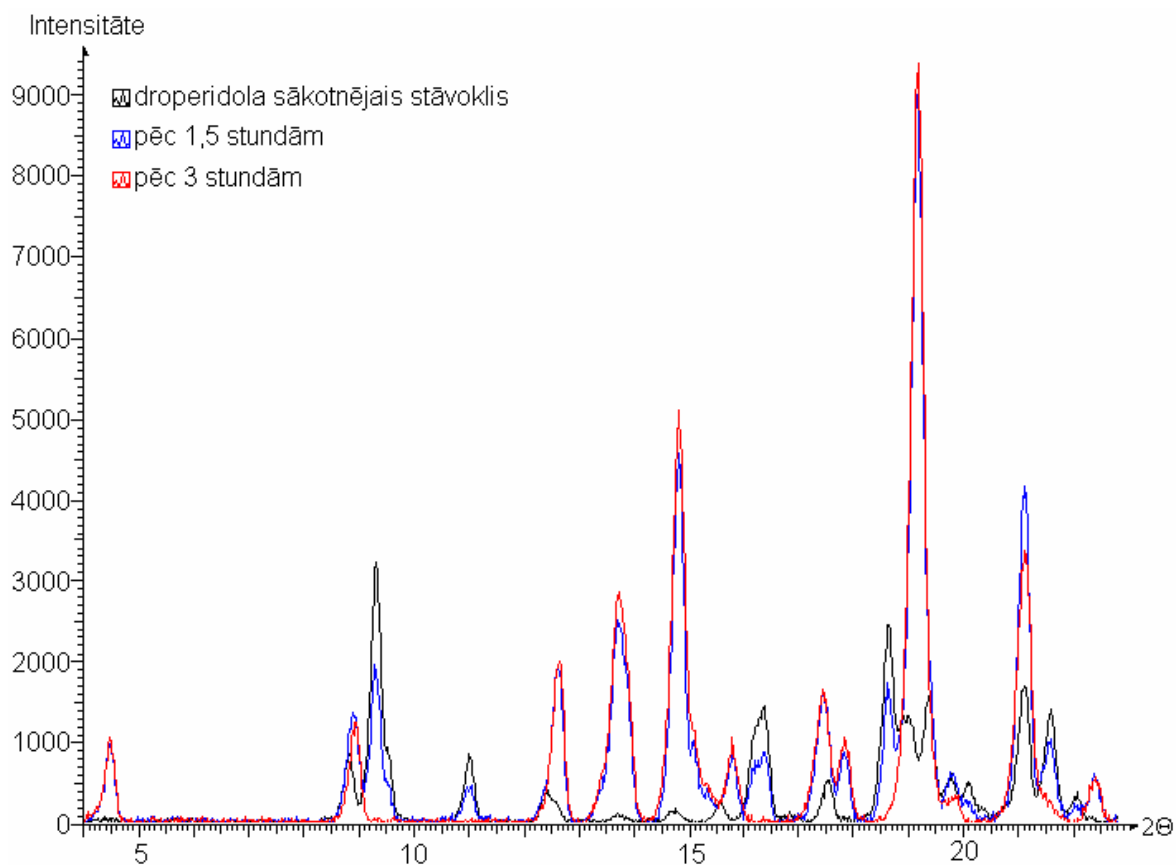
3.6. attēlā var redzēt saberzta dihidrāta dehidratāciju virs 75% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā samazinās, un pēc 3 stundām parādās jaunas fāzes (Z-formas) refleksi, bet pēc 75 stundām ir izveidojusies tīra Z-forma. Droperidola Z-formu

identificē pēc refleksiem, kuri ir pie $4,43^\circ$, $8,89^\circ$ un $19,14^\circ$ Virs 80% un virs koncentrētas sērskābes dehidratācija noris mazliet ātrāk, un arī šajā gadījumā rodas Z-forma.



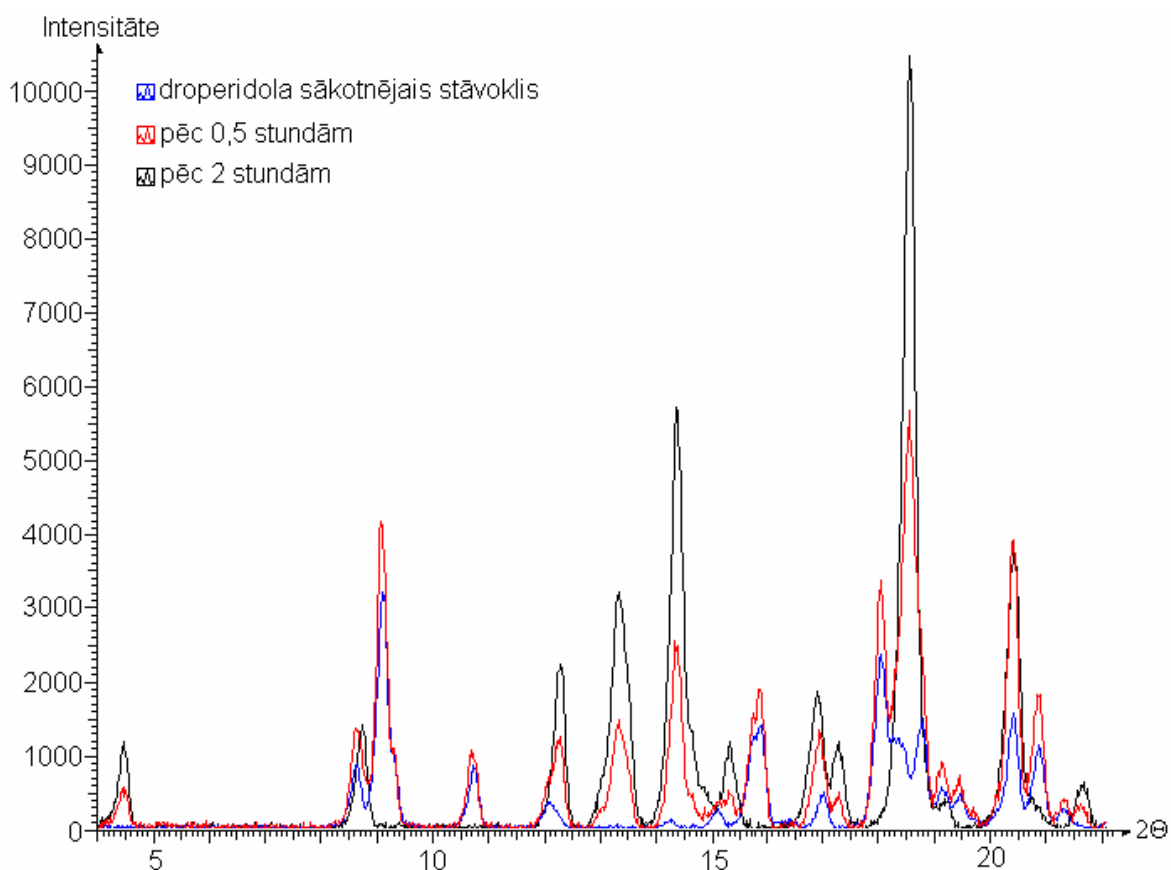
3.6. attēls. Saberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainu izmaiņas 10°C virs 75% sērskābes.

Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 22°C notiek ievērojami ātrāk nekā 10°C , bet, salīdzinot ar nesaberztu paraugu (22°C), dehidratācija notiek ievērojami ātrāk. 3.7. attēlā var redzēt saberzta dihidrāta dehidratāciju virs 73% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā samazinās, un pēc 1,5 stundām parādās Z-formas refleksi, bet pēc 3 stundām dihidrāta raksturīgie refleksi ir izzuduši, un ir radusies tīra Z-forma. Droperidola Z-formu var identificēt pēc tai raksturīgajiem refleksiem, kuri ir raksturīgi tikai Z-formai, un tie ir pie $4,43^\circ$, $8,89^\circ$ un $19,14^\circ$. Virs 69% sērskābes dehidratācija noris mazliet lēnāk, bet virs 76% sērskābes savukārt – straujāk. Abos gadījumos izdodas iegūt tīru Z-forma.



3.7. attēls. Saberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 22°C virs 73% sērskābes.

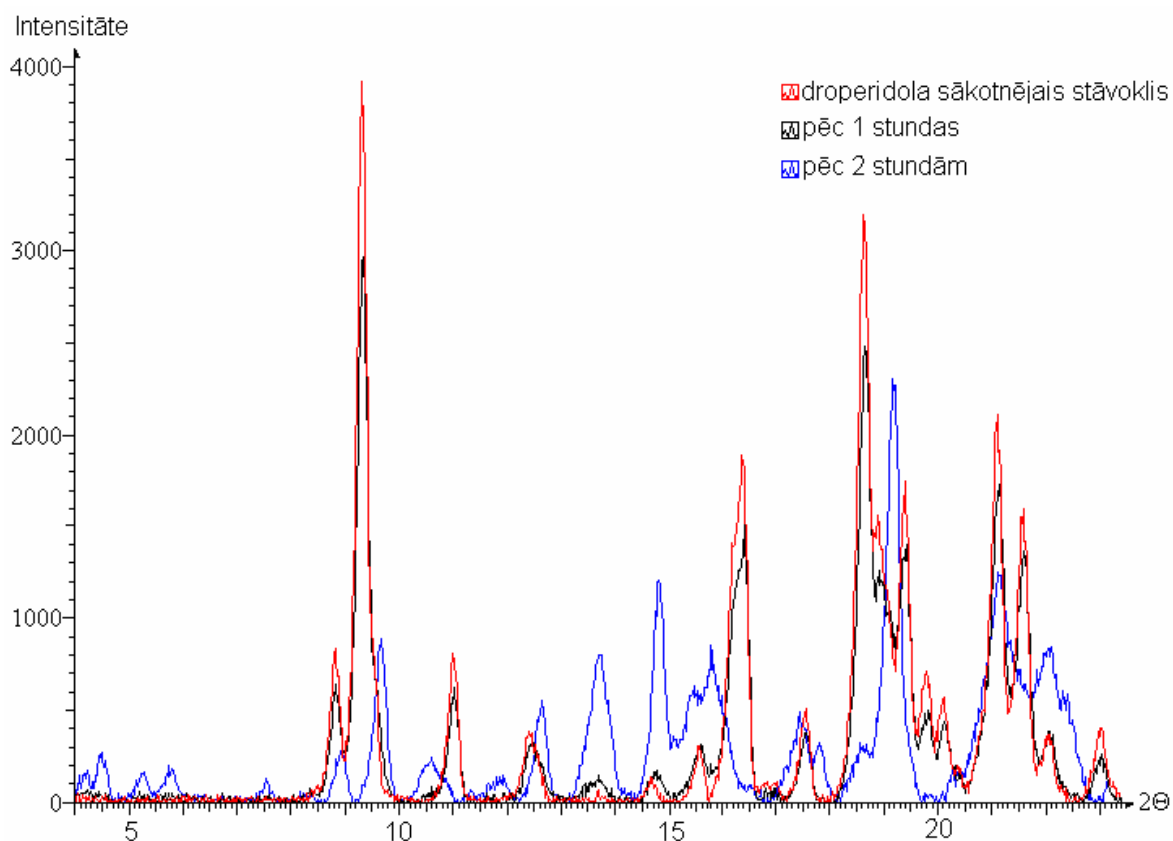
Saberzta droperidola dihidrāta dehidratācija 40°C notiek ļoti strauji. 3.8. attēlā var redzēt nesaberzta dihidrāta dehidratāciju virs 59% sērskābes. Dihidrātam raksturīgo refleksu intensitāte laika gaitā strauji samazinās, un Z-formas refleksi parādās jau pēc 0,5 stundām, un pēc 2 stundām ir notikusi pilnīga dehidratācija – rezultātā ir iegūta tīra Z-forma., kuru identificē pēc refleksiem, kuri ir pie 4,43°, 8,89° un 19,14°. Virs 69% un virs 76% sērskābes dehidratācija noris vēl straujāk pilnīga dehidratācija ir notikusi jau pēc 1,5 stundām, un arī šajā gadījumā izdodas iegūt tīru Z-forma.



3.8. attēls. Saberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 40°C virs 59% sērskābes.

3.4. Nepilnīgi saberzta droperidola dihidrāta dehidratācija.

Droperidola dihidrāta paraugu nepilnīgi saberžot (piestā berž 2 minūtes), ir novērojama savādāka rentgendifrakcijas aina pēc dehidratācijas (skat. 3.9. attēlu). Virs 69% sērskābes 40°C rodas vairāku polimorfo formu maisījums. Šāds formu maisījums ir stabils gan 40°C gan 22°C pat pēc trijām nedēļām. Pēc attiecīgajiem refleksiem var identificēt α , β , Z un Y-formu klātbūtni. Droperidola α -formu identificē pēc refleksiem, kuri ir pie 5,72°, 7,50° un 9,63°, Z-formu identificē pēc refleksiem, kuri ir pie 4,43°, 8,89° un 19,14°, Y-formu identificē pēc refleksa, kurš ir pie 5,25° un β -formu identificē pēc refleksa, kurš ir pie 4,17°.



3.9. attēls. Nepilnīgi saberzta droperidola dihidrāta difrakcijas ainas izmaiņas 40°C virs 69% sērskābes.

3.5. Droperidola šķīdības noteikšana ūdens un acetona maisījumā.

Droperidola šķīdības noteikšanai 22°C izmantojamie svēršanas rezultāti ir apkopoti 3.2. tabulā.

3.3.tabula.

Droperidola šķīdības noteikšanai 22°C izmantojamie svēršanas rezultāti.

n_{Ac} / n_{H_2O}	masa, g		
	Sverglāzīte (tukša)	Sverglāzīte un šķīdums	Sverglāzīte un sausais atlikums
9/1	15,5874	16,3731	15,8002
7/3	15,2757	17,0768	15,3197
5/5	15,3241	17,0140	15,3550
3/7	14,4832	15,8964	14,4910
10/0	15,2983	16,3099	15,3119

0/10	17,7171	19,6391	17,7164
------	---------	---------	---------

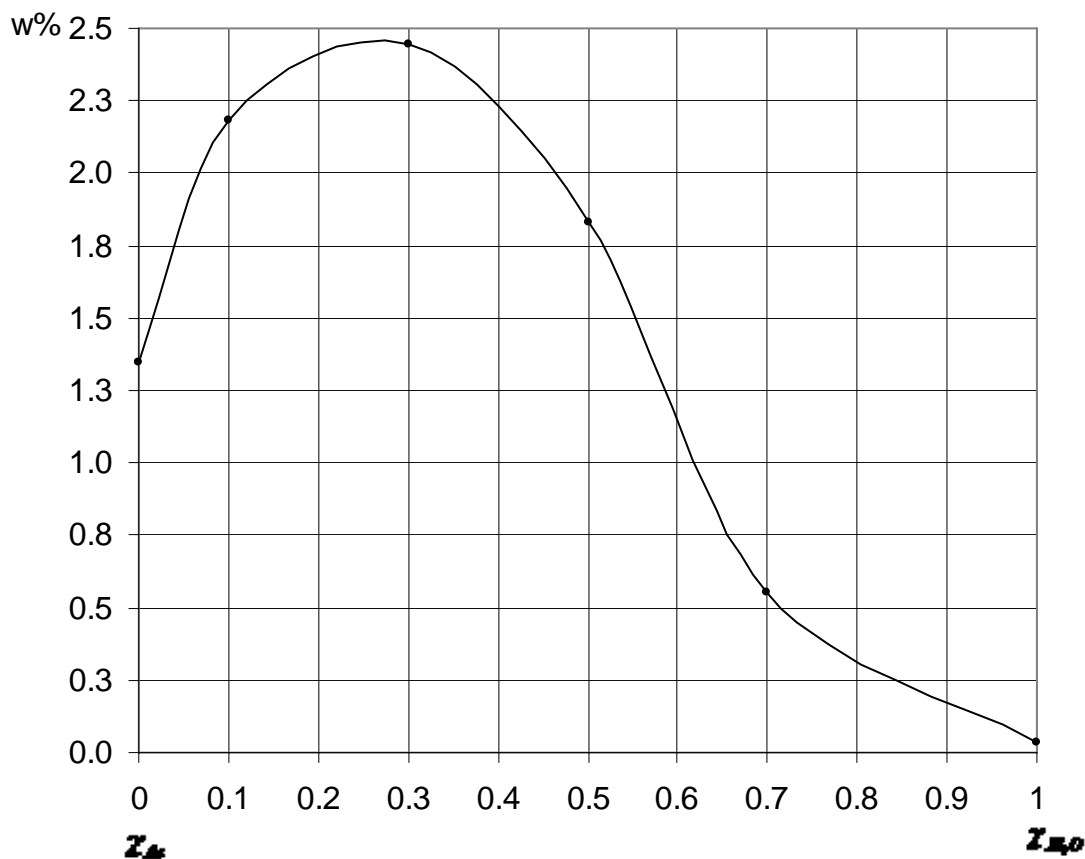
Aprēķina droperidola šķīdumu masas daļas un rezultātus apkopo 3.3. tabulā, kurā redzams, ka vislabākā droperidola šķīdība ir acetona un ūdens maisījumā (ar attiecībām 7:3 un 9:1).

3.4.tabula..

Droperidola šķīduma masas daļas acetona un ūdens maisījumā 22°C.

n_{Ac} / n_{H_2O}	$m_{šk.} \text{ , g}$	$m_{droper.} \text{ , g}$	w, %
9/1	0,5857	0,0128	2,185
7/3	1,8011	0,0440	2,443
5/5	1,6899	0,0309	1,829
3/7	1,4132	0,0078	0,552
10/0	1,0116	0,0136	1,344
0/10	1,9220	0,0007	0,036

No iegūtajiem rezultātiem konstruē grafiku (skat. 3.10. attēlu), kurš attēlo droperidola šķīduma masas daļas atkarību no acetona un ūdens maisījuma daudzuma attiecībām.



3.10. attēls. Droperidola šķīdība 22°C atkarībā no acetona un ūdens daudzuma attiecībām.

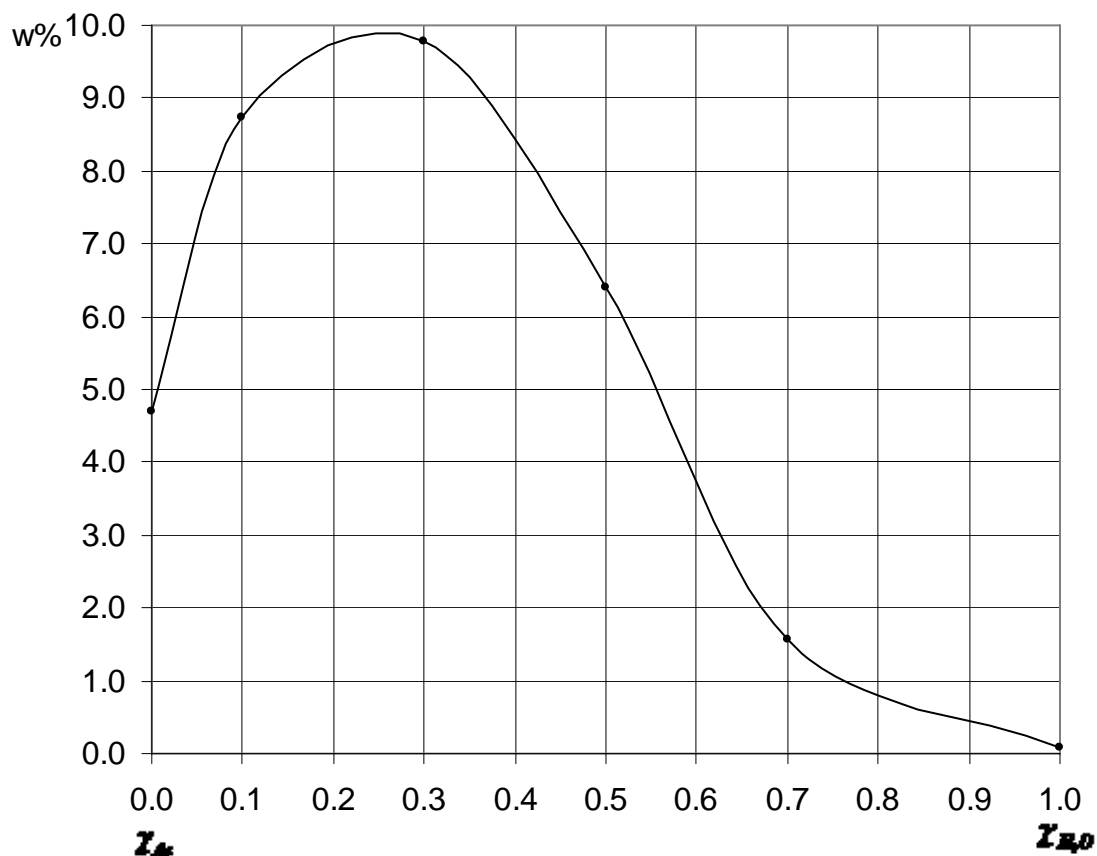
Droperidola šķīdība acetona un ūdens maisījumā 50°C ir ievērojami labāka nekā tas ir 22°C.

3.5.tabula.

Droperidola šķīduma masas daļas acetona un ūdens maisījumā 50°C.

n_{Ac} / n_{H_2O}	$m_{sk.}, g$	$m_{droper.}, g$	w, %
9/1	0,6678	0,0314	4,704
7/3	1,3765	0,1203	8,740
5/5	1,6456	0,0594	9,772
3/7	1,5462	0,0990	6,402
10/0	1,1871	0,0186	1,566
0/10	1,8647	0,0013	0,072

No iegūtajiem rezultātiem konstruē grafiku (skat. 3.11 attēlu), kurš attēlo droperidola šķīduma masas daļas atkarību no acetona un ūdens maisījuma daudzuma attiecībām.



3.11. attēls. Droperidola šķīdība 50°C atkarībā no acetona un ūdens daudzuma attiecībām.

Kā redzams no 3.10 un no 3.11. attēliem, droperidola šķīdība ir lielāka acetona un ūdens maisījumā ar attiecībām 7:3 un 9:1, bet tīrā acetonā šķīdība ir mazāka. Tas izskaidrojams ar to, ka droperidols satur arī hidrofilās grupas, kuras labāk šķīst ūdenī, līdz ar to arī kopējā šķīdība ir lielāka.

SECINĀJUMI

1. Tīru droperidola dihidrātu var iegūt pie $-0,5^{\circ}\text{C}$ temperatūras.
2. Droperidola dihidrāta dehidratācija saberztam un nesaberztam paraugam noris atšķirīgi. Ja paraugs tiek berzts 6 min, tad rodas tīra Z-forma, bet ja paraugs tiek berzts 2 min, tad rodas polimorfo formu maisījums (α , β , Y, Z – formas). Savukārt, ja paraugs netiek saberzts (tiek ņemti tīri, izžāvēti kristāli, kas iegūti ar šķīdinātāja maiņas metodi un ir sīkdispersi) iegūst α -formu.
3. Droperidola dihidrāta dehidratācija noris straujāk augstākās temperatūrās un izturot virs lielāku koncentrāciju sērskābes šķīdumiem.
4. Salīdzinot iegūtā droperidola dihidrāta refleksu pozīcijas un starpplakņu attālumus ar literatūrā uzrādītajiem, var redzēt, ka rezultāti ir ļoti precīzi, kas liecina par ļoti tīru droperidola dihidrāta iegūšanu.
5. Iegūtā droperidola šķīšanas diagramma ūdens un acetona maisījumā parāda, ka droperidols labāk šķīst acetona un ūdens maisījumā molārās attiecībās 9:1, bet tīrā acetona droperidola šķīdība ir mazāka, savukārt ūdenī praktiski nešķīst.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. *Покровский А. А.* Биохимические методы исследования в клинике. Москва, Медицина, 1969, 652.
2. *Ģērmāne S., Sondore A.* Droperidols. Rīga, Grindeks, 1996, 8-9.
3. *Кимайгородский А. И.* Рентгеноструктурный анализ мелкокристаллических и аморфных тел. Москва, Государственное издательство технико-теоретической литературы, 1952, 345-346.
4. Регистр лекарственных средств России. Описание действующего вещества (МНН) Дроперидол. Москва, .
5. *Janicki C. A., Gilpin R. K.* Droperidol. Anal. Profiles Drug Subst., 1978, 7, 171-192; C. A., 1979, 91, 128924a.
6. <http://www.grindeks.lv/en/prod/21-05.htm>.
7. *Azibi M., Draguet-Brughmas M., Bouche R.* Polymorphisme des butyrophenones: benperidol et droperidol. Pharm. Acta Helv., 1982, 57, 7, 182-188; C. A.; 1982, 87, 115231w.
8. Medinfo 2000-2001, Rīga, Medols 2000, 263-264.
9. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига, Зинатне, 1976, 105-114.
10. *Азатов Л., Бургер М.* Метод порошка в рентгенографии. Москва, 1961, 14-15.
11. *Хейкер Д. М., Зевин Л. С.* Рентгеновская дифрактометрия. Москва, Государственное издательство технико-теоретической литературы, 1963, 380.
12. *Kručāns J.* Kristālu struktūranalīzes pamati. Rīga, Zvaigzne, 1977, 146.
13. Материаловедение, химия и новые технологии – лекции по курсу Физическая химия. Курс лекций Физическая химия композиционных и керамических материалов. Красноярск, .
14. Основы теории дифракции. Москва, .
15. *Лонсбейл К.* Кристаллы и рентгеновские лучи. Москва, Издательство иностранной литературы, 1952, 26-56.
16. *Гинье А.* Рентгенография кристаллов. Москва, Государственное издательство физико-математической литературы, 1961, 18-33, 90-95.
17. *Bleidelis J.* Rentgenstari – kristālu izlūki. Rīga, Zinātne, 1966, 96.

1) Apliecinājums

Ar šo es apliecinu, ka šodien iesniegto bakalaura darbu es esmu veicis pašrocīgi un esmu izmantojis tikai tajā norādītos palīglīdzekļus.

Rīgā, 2006. gada 23. maijā

Bakalaura darbs izstrādāts

LU Ķīmijas fakultātē

Autors:

Ķīmijas

fakultātes students

St. apl. Nr. ķīmi 010013

Sandis Veldze

2006. g. 23. maijā.

Darba vadītājs

Dr. ķīm., asoc. prof. Andris Actiņš

LU Ķīmijas fakultātē

Recenzents

Dr. h. ķīm., prof. Juris Pauls Kreišmanis

LU Ķīmijas fakultātē

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē

2006. g. 23. maijā.

Pieņēma sekretāre

Aizstāvēts ķīmijas bakalaura pārbaudījumu komisijas sēdē

2006. g. 31. maijā ar atzīmi

Protokols Nr.

Bakalaura pārbaudījumu

komisijas sekretārs Zenta Balcerbule

**LATVIJAS UNIVERSITĀTES BIBLIOTĒKA –
BAKALaura DARBA KARTĪTE**

Uzvārds, vārds : Sandis Veldze

Tēma : Droperidola dihidrāta dehidratācija

Darba vadītājs : Dr.ķīm., asoc.prof. Andris Actiņš

Gads : 2006. g.

Lpp. skaits : 42lpp.

Atslēgvārdi : DROPERIDOLS, DROPERIDOLA DIHIDRĀTS,
DEHIDRATĀCIJA, KRISTĀLISKĀS MODIFIKĀCIJAS,
RENTGENDIFRAKTOMETRIJA

Nozare : Ķīmija / Fizikālā ķīmija

Studiju programma : Dabaszinātņu bakalaura ķīmijā