

Treball de Fi de Grau

Grau en Enginyeria Química

Diagrames Pressió-Temperatura de compostos moleculars amb activitat terapèutica

Memòria

Autor: Íria Florit Vidal
Director/s: Maria del Barrio Casado
Convocatòria: Setembre 2016





Resum

L'objectiu d'aquest projecte és la determinació de diagrames d'equilibri Pressió-Temperatura de compostos que presenten activitat terapèutica utilitzats en la indústria farmacèutica. També s'inclou en el projecte l'estudi del polimorfisme, capacitat d'una substància a existir en diferents fases sòlides, i l'establiment de l'ordre d'estabilitat de les fases.

Per a l'obtenció dels diagrames s'utilitzen les tècniques d'anàlisi tèrmica diferencial, aquestes permeten caracteritzar transformacions termodinàmiques, principalment canvis d'estat, tant a pressió atmosfèrica com a altres pressions. Amb aquestes tècniques es pot conèixer la temperatura a la qual es dona la transició de fase, així com altres dades de caire energètic.

També s'han realitzat anàlisis de difracció de raig X, per una banda determinar el volum específic del compost analitzat i, per altra banda, per si aquest presenta cap transició a fases més estables.

Els compostos analitzats són l'enantiòmer (R) de l'àcid 2-CloroMandelic, el compost racèmic l'àcid 2-CloroMandelic i una mescla eutèctica de composició $X=0,56$. Els resultats experimentals mostren com ni l'enantiòmer ni la mescla eutèctica presenten cap forma polimorfa, només el racemat en presenta. També s'ha observat com en els segons escalfament de la mescla eutèctica i el racemat tendeixen al mateix compost, el conglomerat.

El treball aquí exposat té repercussió en l'àmbit farmacèutic, ja que l'estudi del polimorfisme és molt important en la formulació de fàrmacs, i també perquè aquests composts són de naturalesa quiral i, per tant, els descobriments en aquests tipus de productes poden suposar un gran avanç.





Índex

Resum	3
Introducció.....	9
Objectius.....	9
1. Conceptes Teòrics	11
1.1. Funcions d'estat.....	11
1.1.1. Entalpia	11
1.1.2. Entropia	12
1.1.3. Energia lliure o entalpia lliure de Gibbs	12
1.2. Transicions de fase.....	13
1.3. Transicions de primer ordre: Equació de Clausius-Clapeyron.....	15
2. Transició de fases sòlid-sòlid.....	17
2.1. Polimorfisme.....	17
2.2. Relacions d'estabilitat entre polimorfs.....	17
3. Diagrames de fases binaris.....	19
4. Tècniques d'anàlisi tèrmiques	21
4.1. Calorimetria diferencial d'escaneig (DSC)	22
4.1.1. Tipus de DSC	22
4.1.2. Resultats	22
4.2. Analitzador tèrmic diferencial (ATD)	24
4.2.1. Resultats	24
5. Introducció dels compostos estudiats: Dades Bibliogràfiques.	27
5.1. Descripció del compost: L'àcid 2-CloroMandelic	27
5.1.1. Enantiòmer	27
5.1.2. Mescla racèmica o racemat.....	28
5.1.3. Sistema Binari	28
6. Mesures i Determinacions	30
6.1. Difracció de Raigs X.....	30
6.2. Anàlisi tèrmica del Enantiòmer.....	33



6.2.1.	Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC).....	33
6.2.2.	Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD).....	34
6.3.	Anàlisi tèrmica de la mescla Racèmica	36
6.3.1.	Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC).....	36
6.3.2.	Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD).....	38
6.4.	Anàlisi tèrmica de la mescla eutèctica.....	41
6.4.1.	Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC).....	41
6.4.2.	Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD).....	43
7.	Anàlisis dels resultats	46
7.1.	Comparació de valors bibliogràfics.....	46
7.2.	Comparació del 1º Escalfament de la mescla eutèctica amb la forma alfa	46
7.3.	Comparació del 2º Escalfament de la mescla eutèctica amb el conglomerat	47
7.4.	Intersecció Forma Beta – Conglomerat	48
8.	Costs del projecte.....	50
9.	Estudi de sostenibilitat.....	52
9.1.	Impacte social	52
9.2.	Impacte ambiental.....	52
9.3.	Impacte econòmic	52
	Conclusions.....	54
	Agraïments	56
	Bibliografia.....	58



Annexos

Resum

- A. Calorímetre diferencial d'escaneig (DSC)
 - A.1. Descripció
 - A.2. Preparació de la mostra
 - A.3. Preparació de la màquina i anàlisi de resultats
- B. Analitzador tèrmic diferencial
 - B.1. Descripció
 - B.2. Preparació de la mostra
 - B.3. Procediment experimental
- C. Fitxa de seguretat del R-2-CIMA
- D. Fitxa de seguretat del RS-2-CIMA





Introducció

El Grup de Caracterització de Materials és un grup d'investigació del departament de Física i Enginyeria Nuclear de l'ETSEIB. Com indica el seu nom l'àrea de treball d'aquest grup se centra en l'estudi de propietats de diferents materials, majoritàriament orgànics, sota diferents tècniques. Aquestes tècniques permeten obtenir informació de les propietats termodinàmiques, estructurals i dinàmiques quan els materials presenten fases dinàmicament desordenades.

En el treball que es presenta s'han fet servir principalment tècniques d'anàlisi tèrmica així com de difracció de Raigs X per estudiar l'estabilitat de les fases presentades per un parell de compostos amb aplicacions terapèutiques. Per això el projecte s'ha realitzat en les instal·lacions d'aquest departament en la planta 11 de l'edifici de l'ETSEIB en el Laboratori de Caracterització de Materials.

Objectius

En el món dels medicaments existeix un elevat nombre de productes de naturalesa quiral, és a dir enantiòmers o racemats.

Es recorda en aquest punt que la terminologia enantiòmer es fa servir per a substàncies amb igual nombre i tipus d'àtoms, però disposats espacialment de forma diferent. Com a resultat d'això, les molècules dels enantiòmers no són superposables essent una la imatge especular de l'altre. Pràcticament totes les propietats físiques d'un enantiòmer són idèntiques a les de la seva imatge especular, en particular les estudiades en aquest projecte. Una propietat que permet diferenciar un enantiòmer d'un altre és la capacitat de girar en el pla de polarització de la llum, tots dos giren en un mateix angle però amb sentits diferents. En general, es fa servir la nomenclatura R i S per a designar els enantiòmers.

Mitjançant el terme racemat s'anomena a un nou compost que conté una igual proporció de tots dos enantiòmers i és per tant òpticament inactiu.

És freqüent obtenir l'enantiòmer a partir de fonts naturals, en canvi el racemat s'obté generalment per fabricació sintètica. Quan aquests compostos tenen aplicació terapèutica es pot trobar que una parella d'enantiòmers, a pesar de la similitud molecular, tingui la seva activitat biològica totalment diferent (medicina.usac.edu.gt/quimica/quiral/aplicaciones.htm, 2004). Un exemple d'això és el cas de l'ibuprofèn, freqüentment comercialitzat en forma de racemat, en aquest cas



només l'enantiòmer S té propietats analgèsiques i antiinflamatòries, per tant un 50% del producte seria inert en un principi. Afortunadament, en aquest producte l'enantiòmer R se transforma, mitjançant reaccions enzimàtiques, parcialment en el principi actiu S- Ibuprofèn, si bé la seva presència retarda l'absorció del principi actiu S per l'organisme.

El subministrament d'una mescla racèmica en lloc de l'enantiòmer pot tenir conseqüències greus, com és el cas de la Talidomida empleat com a sedant. Aquesta propietat terapèutica està lligada únicament a l'enantiòmer R, mentre que l'enantiòmer S presenta efectes secundaris adverses per al cos humà.

Com que subministrar un enantiòmer que no té cap funció, no només és un rebuig des del punt de vista químic, sinó que també pot ser nociu per a l'organisme, la indústria farmacèutica està desenvolupant una síntesi anomenada enantioselectiva per aconseguir preparar un enantiòmer i no una mescla racèmica.

Un procediment de natura totalment diferent, però que intentar resoldre el mateix conflicte, va ser el formulat per a *Collet and Jacques (1995)*. Bàsicament es tractaria d'estudiar l'estabilitat del racemat enfront de l'estabilitat del conglomerat, una barreja mecànica d'enantiòmers R-S en proporció 50%/50%, en funció de la pressió. A pressió normal és més normal la formació del racemat enfront del conglomerat degut a l'estabilitat més gran del primer, però aquesta relació podria arribar a canviar a pressions més elevades i per tat disposarien d'un mètode per a obtenir els enantiòmers purs a partir del racemat.

Per a veure si aquest procediment es pot aplicar als compostos que es volen estudiar en aquest projecte, és necessari establir en primer lloc els seus diagrames Pressió-Temperatura, treball a desenvolupar en aquest projecte.



1. Conceptes Teòrics

En aquest apartat es vol introduir una sèrie de conceptes relatius a les transicions de fase que aniran apareixent al llarg del desenvolupament dels resultats del projecte, la majoria dels conceptes s'han agafat dels llibres *Sears et al (1980)* i *Ibáñez et al (1994)*.

1.1. Funcions d'estat

Una funció d'estat o variable d'estat és una magnitud física macroscòpica que caracteritza l'estat d'un sistema en equilibri sense dependre de la forma com s'ha arribat a aquest.

Els valors que tenen les funcions queden fixats per l'estat d'equilibri i en alterar aquest estat del sistema, la variació experimentada en les funcions només dependrà dels estats d'equilibri inicials i finals.

Donat un sistema termodinàmic en equilibri es pot elegir-ne un nombre finit de variables d'estat, tal que els seus valors determinen explícitament l'estat del sistema.

Seguidament s'introduiran les funcions d'estat relacionades amb el projecte realitzat.

1.1.1. Entalpia

L'entalpia, caracteritzada per la lletra H, és una magnitud termodinàmica que mesura la quantitat d'energia en forma de calor que un sistema termodinàmic pot intercanviar amb el seu entorn, si aquest es troba a una pressió constant. Així, la seva variació expressa la quantitat d'energia absorbida o cedida per un sistema termodinàmic.

Segons quin sigui aquest intercanvi tèrmic es poden definir dos tipus de reaccions. Una reacció exotèrmica és aquella on el sistema allibera energia a l'entorn, al perdre energia el sistema presenta una entalpia negativa. En conseqüència el cas contrari, anomenat reacció endotèrmica, és quan el sistema capta energia de l'entorn i presenta una variació d'entalpia positiva.

L'entalpia queda definida mitjançant la següent equació:

$$H = U + PV \text{ [J]} \quad (\text{Eq. 1.1.})$$

On U és l'energia interna [J], P és la pressió del sistema [Pa] i V és el volum del sistema [m³].



1.1.2. Entropia

L'entropia, definida mitjançant la lletra S , és una magnitud física que mesura part de l'energia que no pot utilitzar-se per a produir treball, també mesura el grau de desordre que posseeixen les molècules que integren un cos.

La variació d'entropia en un procés reversible es defineix com:

$$\Delta S = \int_1^2 \frac{\delta Q}{T} \left[\frac{J}{K} \right] \quad (\text{Eq. 1.2.})$$

On δQ és la calor bescanviada amb l'entorn a temperatura T per portar el sistema en estudi des de l'estat 1 a l'estat 2 [J] i T és la temperatura absoluta [K].

1.1.3. Energia lliure o entalpia lliure de Gibbs

L'energia lliure de Gibbs, definida mitjançant la lletra G , és la funció que dóna compte de l'estabilitat d'un estat.

La variació d'energia lliure de Gibbs per un procés a temperatura i pressió constants ve donada per:

$$G = H - TS \text{ [J]} \quad (\text{Eq. 1.3.})$$

On H [J] és l'entalpia, T [K] la temperatura i S [J/K] l'entropia.

La funció de Gibbs és una funció extensiva i depèn de la quantitat de matèria. Dividint l'equació 1.3. pel nombre de mols s'obté la funció de Gibbs molar (g):

$$g = h - Ts \left[\frac{J}{kg} \right] \quad (\text{Eq. 1.4.})$$

La funció diferencial de l'equació 1.3. és defineix com:

$$dG = dH - TdS - SdT = TdS - PdV + VdP + PdV - TdS - SdT \quad (\text{Eq. 1.5.})$$

$$dG = VdP - SdT \quad (\text{Eq. 1.6.})$$

Que condueix a les relacions termodinàmiques entre S , V i G :

$$S = - \left(\frac{\delta G}{\delta T} \right)_P \quad (\text{Eq. 1.7.})$$

$$V = \left(\frac{\delta G}{\delta P} \right)_T \quad (\text{Eq. 1.8.})$$



1.2. Transicions de fase

Una substància pura pot presentar diferents fases, depenent de la pressió i la temperatura a la qual es troba. Mitjançant canvis d'aquestes variables, en general escalfaments o refredaments a pressió constant o compressions o descompressions a temperatura constant, es poden produir canvis o transformacions de fases. Si es produeix un refredament o compressió dinàmicament ràpid es pot generar una fase metastable. Un sistema pot romandre en estat metastable durant un llarg període de temps abans de transformar, de forma espontània, en un estat estable. Per tant, es poden mesurar propietats físiques tant de fases estables com de les metastables, així com les variacions d'aquestes magnituds en transicions entre fases estables o metastables.

A una pressió i temperatura determinades, l'estat d'equilibri estable és aquell que obté una funció de Gibbs mínima, essent el valor de la funció de Gibbs, per a l'estat metastable a la mateixa pressió i temperatura, sempre superior.

Si en un sistema coexisteixen dues fases, a temperatura i pressió conegudes, l'entalpia lliure de Gibbs s'expressa mitjançant la següent equació:

$$G = n_1 g_1 + n_2 g_2 \quad (\text{Eq. 1.9.})$$

On n_i és el nombre de mols de la fase i presents en el sistema i g_i la funció de Gibbs de la fase i a la temperatura T i pressió P .

Aplicant la conservació de massa, s'obté:

$$n = n_1 + n_2 = \text{cte} \quad (\text{Eq. 1.10.})$$

A l'equilibri G ha de ser mínim, el que implica que $dG = 0$, sabent que $dT = dP = 0$:

$$dG = g_1 dn_1 + g_2 dn_2 = 0 \quad (\text{Eq. 1.11.})$$

Com que el nombre de mols és constant, com s'ha justificat a l'equació 1.10., el creixement d'un serà el decreixement de l'altre, això es pot traduir de la següent forma:

$$dn_1 = -dn_2 \quad (\text{Eq. 1.12.})$$

Aplicant aquesta equació a la 1.11., finalment s'obté:

$$dG = (g_1 - g_2) dn_1 = 0 \quad (\text{Eq. 1.13.})$$

Per tant, si es vol que el sistema estigui en equilibri serà necessari que les dues funcions molars de l'energia de Gibbs siguin iguals:



$$g_1 = g_2 \quad (\text{Eq. 1.14.})$$

A l'equilibri la funció de Gibbs és estacionària, com es pot observar a l'equació 1.15., ja que només depèn del nombre total de mols i del valor de la funció de Gibbs molar. La substància verifica els criteris d'estabilitat independentment de la quantitat de mols d'una fase o l'altre.

$$G = n_1 g_1 + n_2 g_2 = n_1 g_1 + n_2 g_1 = (n_1 + n_2) g_1 = n g_1 = n g_2 \quad (\text{Eq. 1.15.})$$

Aquesta condició d'equilibri es pot analitzar també gràficament mitjançant la superfície tridimensional g-T-P. Cada fase presenta una funció de Gibbs molar g_i , que és funció de la pressió (P) i la temperatura (T), essent la seva representació en funció les variables P i T una superfície. Els pendents en cada punt o estat d'equilibri, en les direccions de P=cte i T=cte, vénen donats pels valors de s i v en l'estat tal com s'ha mostrat en les equacions 1.7. i 1.8.

A la figura 1.1.(esquerre), es pot observar la forma general que podria presentar la superfície de Gibbs corresponent a una fase. A la figura 1.1.(dreta) es representen dues superfícies de Gibbs corresponents a dues fases diferents d'un sistema mono component que experimenta una transició entre totes dues.

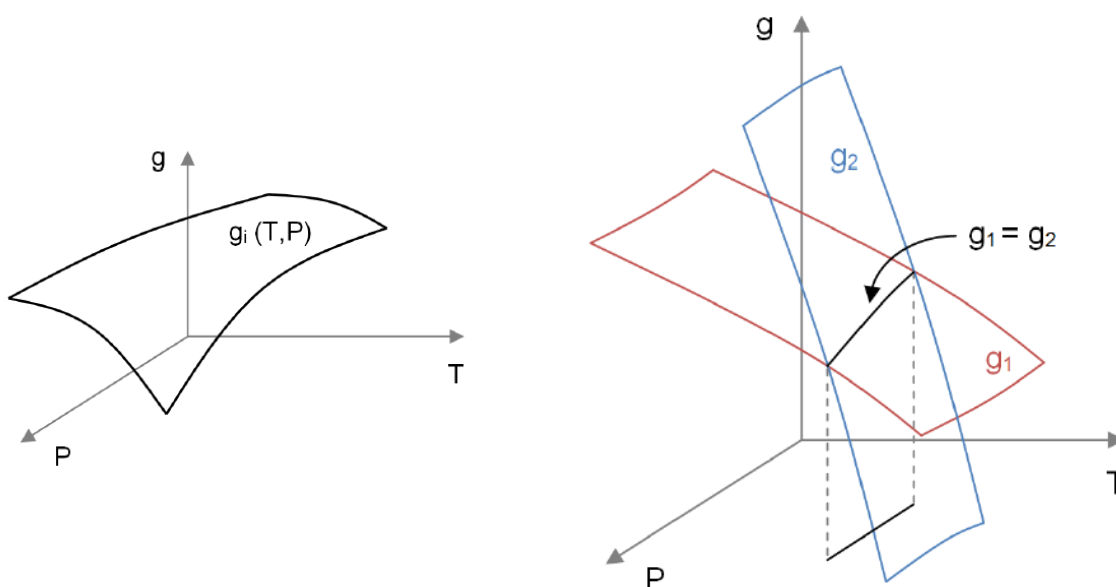


Figura 1.1.: Exemples de superfícies de funcions de Gibbs d'una substància.

En el diagrama de la dreta de la figura 1.1. la transició correspondria a la corba d'intersecció entre ambdues superfícies donat que en la transició es compleix que $g_2 = g_1$.



A l'esquerra d'aquesta corba, la fase 1 serà estable enfront de la fase 2 donat que la seva funció de Gibbs és menor. Així el valor de G serà el següent:

$$G = ng_1 \quad (\text{Eq. 1.16.})$$

De la mateixa forma, a la dreta de la corba $g_2 < g_1$, essent la fase més estable la fase 2, s'obté un G dependent de g_2 .

La projecció de la corba $g_2 = g_1$ sobre el pla P-T indica com evoluciona la temperatura de transició entre les dues fases en funció de la pressió. A l'esquerra de la corba, la fase estable és la 1 i a la dreta és la 2. Aquesta gràfica és el diagrama P-T.

Si és el cas d'una substància que pugui existir en els tres estats, sòlid, líquid i vapor, existiran tres superfícies g_i dependents de T i P que es tallaran per parelles, donant lloc a tres regions el pla P-T, coexistint totes les fases en un punt d'equilibri anomenat punt triple, visualitzat a la *figura 1.2*.

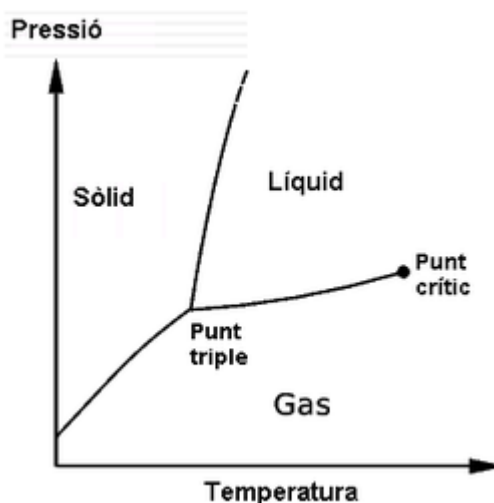


Figura 1.2.: Diagrama P-T amb punt triple.

1.3. Transicions de primer ordre: Equació de Clausius-Clapeyron

Com ja s'ha comentat abans, quan dues superfícies corresponents a dues fases diferents d'un producte coincideixen, defineixen una corba d'equilibri. Si s'aplica la definició de Gibbs a l'equació 1.14. és té que:

$$-s_1 dT + v_1 dp = -s_2 dT + v_2 dp \quad (\text{Eq. 1.17.})$$

A partir de la qual s'obté l'equació de Clausius-Clapeyron:



$$\frac{dp}{dT} = \frac{s_2 - s_1}{v_2 - v_1} = \frac{\Delta s}{\Delta v} \quad (\text{Eq. 1.18.})$$

Aquesta equació mostra que el pendent en cada estat de la corba d'equilibri depèn de la diferència entre les entropies i volums molars de les dues fases que transformen.

Com ja se sap, l'increment de la funció de Gibbs durant la transició de fase és nul i aquesta es porta a terme a temperatura constant. Si es té en compte l'equació 1.4. i s'aplica al canvi de fase:

$$\Delta g = \Delta h - T\Delta s = 0 \quad (\text{Eq. 1.19.})$$

$$l = \Delta h = T\Delta s \quad (\text{Eq. 1.20.})$$

S'obté una relació entre la variació d'entropia i entalpia a la transició que s'anomena calor de transició (l).

Per tant, l'equació de Clausius-Clapeyron també es pot escriure com:

$$\frac{dp}{dT} = \frac{l_{12}}{\Delta v} = \frac{\Delta h_{12}}{T\Delta v_{12}} \quad (\text{Eq. 1.21.})$$

Tenint en compte el signe de la calor de transició, tal que si $l > 0$ el procés serà endotèrmic així com si $l < 0$ serà exotèrmic.



2. Transició de fases sòlid-sòlid

2.1. Polimorfisme

El polimorfisme es defineix com la capacitat d'un material sòlid d'existir en més d'una forma o estructura cristal·lina. El terme de polimorfisme s'aplica als sòlids moleculars, en el cas dels sòlids atòmics es parla d'al·lotropia.

El diagrama P-T d'aquests tipus de substàncies presenta una zona monofàsica per cada forma sòlida existent, zones de coexistència de dues fases sòlides en equilibri i nous punts triples, essent en general els seus diagrames més complexos que el presentat a la *figura 1.2*.

2.2. Relacions d'estabilitat entre polimorfs

Amb anterioritat ja s'ha explicat que la forma polimòrfica amb menor entalpia lliure de Gibbs serà la més estable, aquesta també sol ser la de major punt de fusió i menor solubilitat. Per conveni, la forma estable s'anomena forma I o alfa (α), i la resta de formes es numeren per ordre decreixent de temperatura de fusió.

En unes condicions experimentals definides de P i T, exceptuant els punts de transició, només una forma pot ser estable sent així les altres metastables. La metastabilitat és un estat que pot presentar existència temporal finita com a resultat d'una velocitat relativament lenta en la transformació.

Les relacions d'estabilitat entre polimorfs poden ser de dos tipus:

- **Enantiotropia:** Quan la transició entre dos polimorfs és reversible, en aquests tipus de sistemes cada una de les fases té el seu domini propi d'estabilitat i existeix un equilibri monovariant, pressió constant i temperatura única, entre les diferents formes.
- **Monotropia:** En aquest cas la transició entre fases polimòrfiques és irreversible, ja que la segona forma no presenta cap regió d'estabilitat en el diagrama Pressió-Temperatura, per això l'única forma estable serà la forma I.





3. Diagrames de fases binaris

En barrejar dos compostos purs en diferents proporcions, les propietats de la barreja difereixen d'aquelles que tenien inicialment els compostos purs i acostumen a ser dependents de la concentració.

Els diagrames de fase binaris són representacions gràfiques dels diferents estats d'equilibri de la matèria en funció de la temperatura i la composició, en general es determinen a pressió constant. Evidentment, tal com ocorre amb els compostos purs, les transicions i els dominis d'estabilitat es modifiquen amb la pressió, com a conseqüència d'això la representació gràfica del sistema binari també canvia amb la pressió.

En aquest cas, si es barregen els 2 enantiòmers (R i S), el sistema presenta una disposició simètrica respecte de la concentració $X=0,5$, ja que les temperatures i els calors de transició són els mateixos. Un dels casos més simples, que podem trobar en quant els enantiòmers és quan presenten una única forma sòlida, és el representat en la *figura 3.1*.

En el cas 1, per a qualsevol valor de la concentració X ($R_{(1-x)}S_x$ amb $X=0\dots 1$) tenim una barreja mecànica de tots dos enantiòmers en les diferents proporcions entre 0 i 1. A la concentració $X=0,5$ se l'anomena conglomerat. El seu espectre de difracció no difereix del dels enantiòmers, ja que estructuralment tenim dos espectres iguals superposats, encara que la seva fusió té lloc a una temperatura T_r inferior a la corresponent als enantiòmers T_s .

En el cas 2, per a $X=0,5$ es té l'anomenat racemat que és estructuralment diferent de l'enantiòmer, ja que l'entitat "molecular" està formada per quantitats equimolars de dues molècules R i S. La seva temperatura de fusió T_r és diferent que la de qualsevol dels enantiòmers T_s . En aquest cas, es pot visualitzar el diagrama binari com un diagrama "doble", ja que es té tant per a $X>0,5$ com per $X<0,5$ un diagrama simètric, on a baixa temperatura, hi ha una barreja mecànica d'un dels enantiòmers i el racemat.

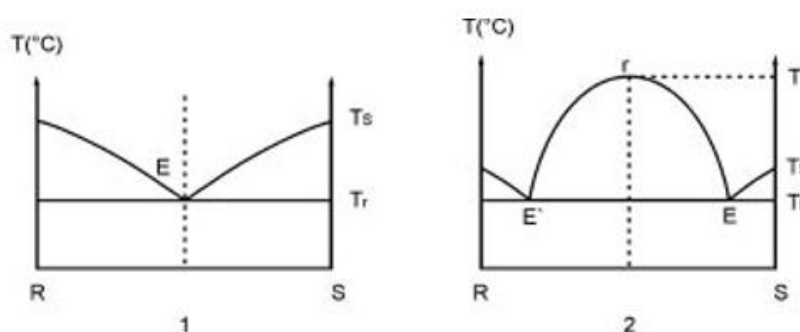


Figura 3.1.: Diagrames de fase; 1. Conglomerat i 2. Racemat. (He et al. 2009)



Si a pressió atmosfèrica la barreja de R i S condueix a la formació del racemat, vol dir que el seu diagrama binari és més estable que el corresponent al conglomerat i que, per tant, la fusió metastable T_C d'aquest ha d'estar per sota de la fusió estable del racemat T_R . L'equació de Clausius – Clapeyron ens diu que l'evolució d'aquestes temperatures amb la pressió dependrà del quocient entre Δs i Δv .

Cristal·logràficament, és un fet bastant comú que el racemat sigui més dens que el conglomerat o l'enantiòmer, però no és una regla general. Donat que la pressió tendeix a establitzar les fases més denses, per a la concentració $X=0,5$ en el cas que el conglomerat fos el més dens, podria arribar a establitzar-se enfront del racemat. Això passa en el cas de l'àcid mandelic, *Rietveld et al (2011)*, en el que el racemat és menys dens que l'enantiòmer i el conglomerat s'establitzava a una pressió entre 648 i 682MPa.

Com es pot veure a la *figura 3.2.*, per a un rang de pressions, la temperatura de fusió del conglomerat és inferior a la del racèmic. Amb l'augment de la pressió en el punt de fusió del conglomerat augmenta més ràpidament que la del racemat i, per tant, existeix una pressió de transició en la qual la temperatura de fusió del compost racèmic es farà inferior a la del conglomerat, la qual cosa confirma que a pressions superiors el compost estable passa a ser el conglomerat. Evidentment, el diagrama binari (T-X) va evolucionant amb la pressió com es mostra a la *figura 3.2.*

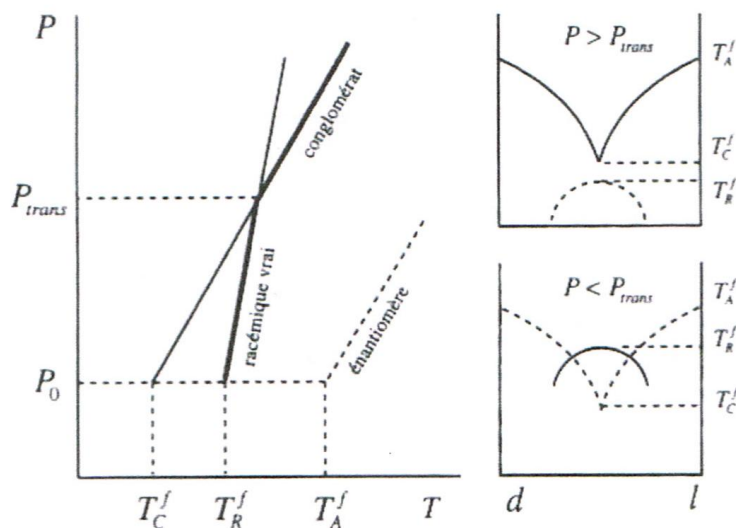


Figura 3.2.: Esquema del comportament del racemat amb el conglomerat a pressió (Collet et al. (1995))



4. Tècniques d'anàlisi tèrmica

Les tècniques d'anàlisi tèrmica són un conjunt de tècniques mitjançant les quals es mesuren els canvis que una determinada propietat física experimenta en funció de la temperatura. Aquestes tècniques es duen a terme en condicions experimentals controlades de temps, pressió i temperatura.

Les principals aplicacions d'aquestes tècniques són:

- Determinació de punts de fusió o temperatures de transició de fase
- Anàlisi de contingut en aigua i/o matèria orgànica en mostres
- Determinació de la T_g de polímers
- Caracterització físico-química dels materials
- Caracterització i anàlisi de les propietats tèrmiques dels materials com capacitats calorífiques
- Seguiment de reaccions o processos de descomposició de mostres
- Cinètiques de reacció i cristallització

Els instruments moderns utilitzats per a l'anàlisi tèrmica solen constar de les següents parts:

- Compartiment per a la mostra analitzada
- Sensors per a la detecció i/o mesura de la propietat física a determinar i de la temperatura
- Recinte tancat en el qual es poden controlar els paràmetres experimentals necessaris
- Ordinador per a controlar la recollida de dades així com un software adient

Les tècniques existents es classifiquen segons quina és la propietat que es mesura en funció de la temperatura, en la *taula 4.1.* estan les més comunes:

Tècnica	Propietat mesurada
Termogravimetria (TGA)	Massa
Anàlisi Tèrmica Diferencial (DTA)	Diferència de temperatura
Calorimetria diferencial d'escaneig (DSC)	Entalpia
Relaxació Dielèctrica	Constant dielèctrica
Anàlisi Electrotèrmica	Conductivitat elèctrica

Taula 4.1.: Tipus de tècniques d'anàlisis tèrmiques.



4.1. Calorimetria diferencial d'escaneig (DSC)

El principal objectiu del dispositiu és observar i caracteritzar els canvis d'estat termodinàmics, com són la recristal·lització, la fusió, les transicions sòlid-sòlid o les transicions vítries. En el mercat trobem una gran quantitat de dispositius que ens permeten estudiar els fenòmens desitjats a pressió atmosfèrica. En el laboratori es troba un model Q100 DSC de l'empresa TA Instruments.

4.1.1. Tipus de DSC

Existeixen dos models de DSC diferents, segons quina és la magnitud directament mesurada pel dispositiu.

El que es disposa al laboratori és el DSC de flux de calor on la mostra i la referència se situen de forma simètrica en un mateix forn sobre uns discs metàl·lics que condueixen la calor i aquests van connectats als seus termoparells corresponents. El termoparell de la referència mesura la temperatura absoluta, mentre que l'altre mesura la diferència de temperatures entre ambdues capsules (ΔT).

L'altre tipus de DSC existent és el compensador de potència, on les temperatures de cada càpsula es controlen de forma independent utilitzant sistemes calefactors idèntics, però en zones separades.

En la *figura 4.1.* es pot veure un esquema dels dos possibles tipus de DSC:

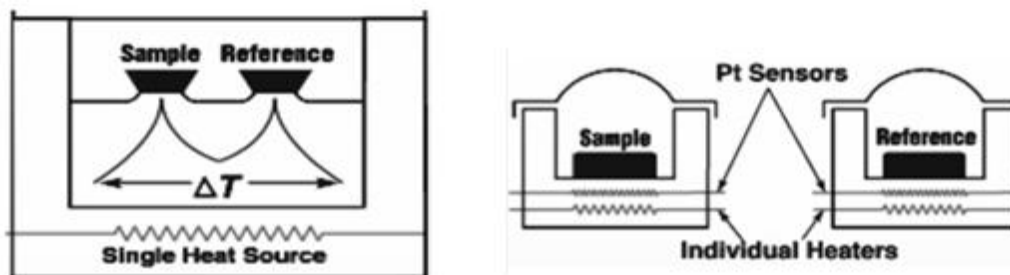


Figura 4.1.: A l'esquerra un exemple de DSC de flux de calor. A la dreta d'un DSC compensador de potència.

4.1.2. Resultats

Els resultats obtinguts en el DSC es representen mitjançant una figura anomenada termograma que aporta informació sobre les temperatures de transformació i la seva variació d'entalpia. Es pot veure un termograma d'exemple a la *figura 4.2.* amb el qual s'explica la nomenclatura bàsica utilitzada:



- **Línia de base:** Línia horitzontal que es produeix quan la mostra no sofreix cap transformació.
- **Pic:** Quan hi ha una transformació termodinàmica en la mostra apareix un pic d'una certa amplitud, això és perquè la referència continua augmentant la seva temperatura de forma constant. Les seves temperatures característiques són:
 - T_i : Temperatura inicial del pic, on comença a canviar el pendent de la línia de base.
 - T_f : Temperatura final del pic, on torna a formar-se la línia de base.
 - T_o : Valor de temperatura extret de la intersecció entre la línia de base i el màxim pendent del pic. S'utilitza com a temperatura de transició perquè és més senzill de calcular que el punt exacte on es troba la T_i .
- **Entalpia associada:** És l'àrea compresa entre el traç del pic i la línia de base que passa a través de T_i i T_f .
- Segons si la direcció del pic és per sobre o per sota de la línia de base:
 - *Exotèrmic:* La mostra allibera calor (T_c)
 - *Endotèrmic:* La mostra absorbeix calor (T_m)
- **T_g :** Temperatura de transició vítria

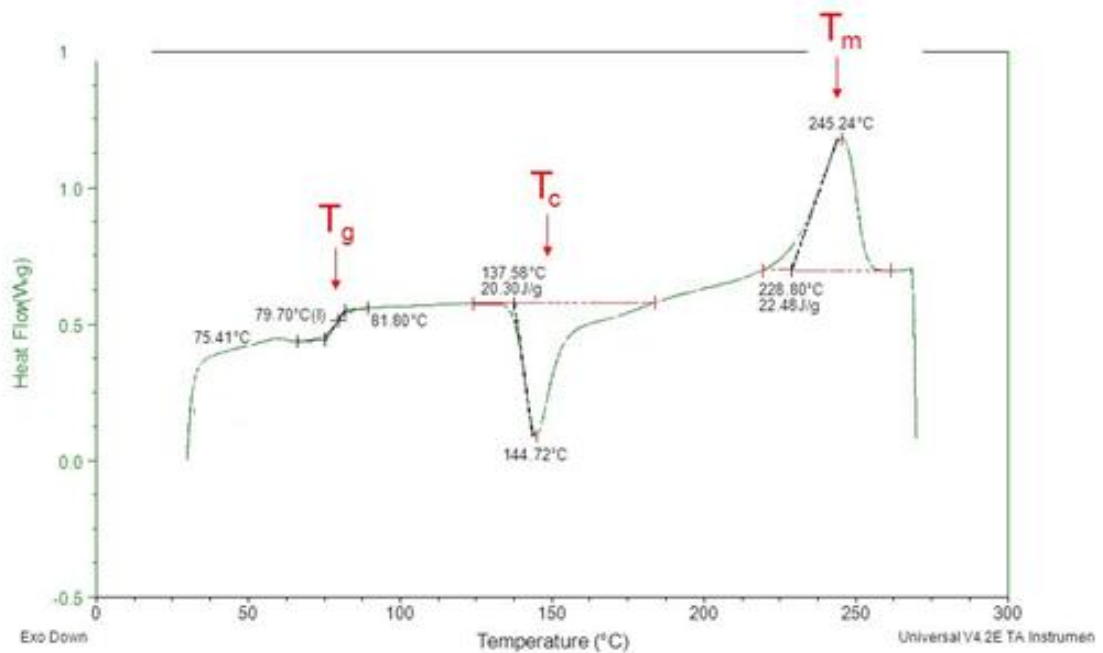


Figura 4.2.: Termograma resultant del DSC

Per a la realització de les mesures és necessari el calibratge previ de la màquina, normalment es realitza amb compostos d'elevada puresa recomanats per l'ICTA. Hi ha alguns materials destinats al calibratge només de la temperatura i d'altres que, a més, tenen en compte l'entalpia, com per exemple: In, Zn, Pb, etc.



La mesura de l'àrea del pic de transició per unitat de massa del compost de calibratge que ve donada en les unitats de mesura del dispositiu, en general microvolts per segon ($\mu\text{V}\cdot\text{s}$), és comparada amb el valor subministrat per l'ICTA (ΔH) (d'energia/unitat de massa) per a l'obtenció del factor de conversió K.

$$\Delta H = \frac{A \cdot K}{m}$$

En l'annex A es descriu l'equip DSC que s'ha disposat al laboratori per a la realització dels experiments, així com la preparació de les mostres i el procediment experimental per l'obtenció de resultats

4.2. Analitzador tèrmic diferencial (ATD)

L'analitzador tèrmic diferencial utilitzat en els experiments va ser dissenyat i desenvolupat al LCM per un alumne en el seu Treballs Finals de Grau. Utilitzant aquesta màquina s'aconsegueix mesurar la diferència de temperatures entre mostra i referència, dins d'un rang de pressions compreses entre 0 i 300 Mpa.

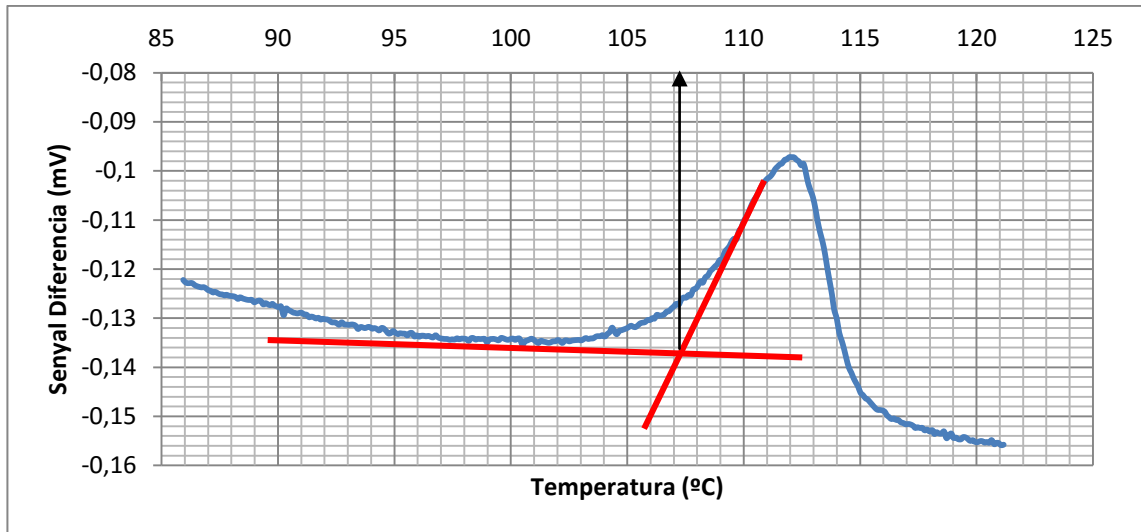
La descripció d'aquest dispositiu es troba a l'annex B, així com el procediment experimental que s'ha realitzat per obtenir els resultats.

4.2.1. Resultats

L'anàlisi tèrmica diferencial segueix els mateixos fonaments que el DSC de flux de calor anteriorment explicats. S'exposa a un mateix programa tèrmic, per una banda, una mostra i, per l'altra banda, una referència. D'aquestes n'esdevé una transformació termodinàmica en la mostra, on apareix un gradient tèrmic en el termograma en forma de pic. Gràcies a aquest senyal es pot caracteritzar les transformacions de la mostra i obtenir així el ΔT , que serà la $T_{\text{referència}}$ menys la T_{mostra} .

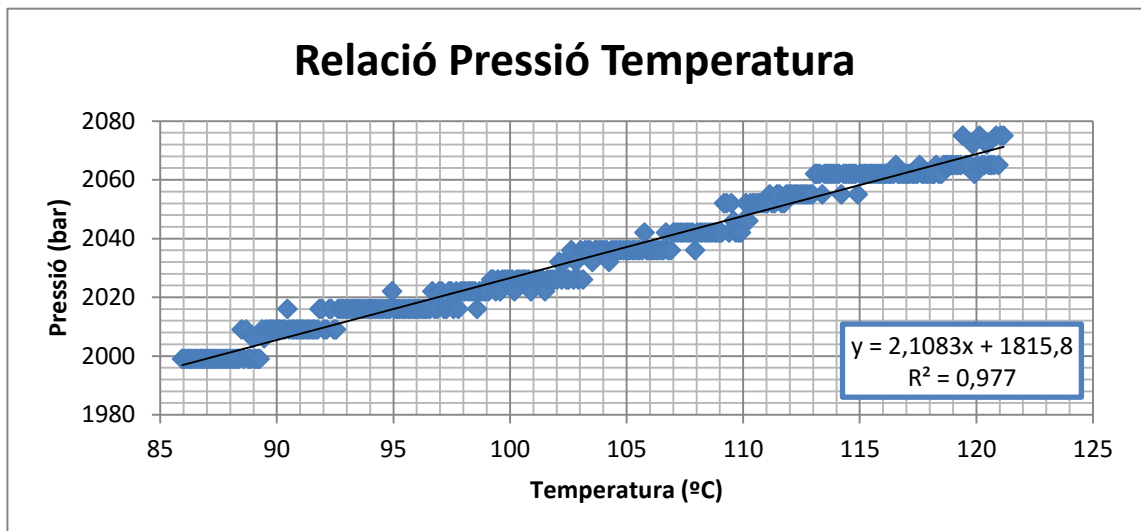
En el *gràfic 4.1*. s'observa un termograma obtingut amb l'ATD del laboratori, on es representa la diferència de temperatures ΔT enfront del senyal diferencial mesurat en milivolts (mV), unitats de mesura dels termoparells. El termograma s'aconsegueix en representar les dades numèriques mesurades mitjançant el software Excel i un cop s'obté la corba gràficament s'analitzen els valors desitjats.





Abans d'iniciar la rampa d'escalfament la mostra ha d'estar sotmesa a la pressió desitjada. A causa de l'efecte de dilatació del medi compressor durant el procés d'escalfament, la mostra pateix una pressió creixent a mesura que s'eleva la temperatura.

Per això, un cop s'ha obtingut el valor de temperatura de transició, es representa l'evolució de la pressió enfront de la temperatura al llarg de la mesura, amb l'objectiu de trobar la relació que hi ha entre ambdues variables. Finalment, en tenir la relació anterior es pot deduir el valor de la pressió de transició de la mostra. Al *gràfic 4.2.* es pot veure la correlació obtinguda del mateix experiment del *gràfic 4.1.*



Gràfic 4.2.: Exemple de la representació Temperatura-Pressió i la seva relació numèrica.

Un cop coneixem les temperatures i pressions dels canvis de fases d'un compost es pot realitzar la representació del diagrama d'equilibri Pressió-Temperatura.





5. Introducció dels compostos estudiats: Dades Bibliogràfiques.

En aquest apartat es presenta un resum de les dades bibliogràfiques dels compostos a estudiar que guarden relació amb el projecte.

5.1. Descripció del compost: L'àcid 2-CloroMandelic

L'àcid 2-CloroMandelic o 2-CIMA és un compost orgànic aromàtic de forma molecular: $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ (figura 5.1.).

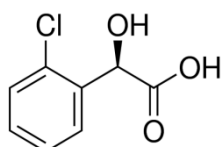


Figura 5.1. Forma molecular del 2-CIMA

Aquest compost és un enantiòmer, que és com s'anomenen a les molècules relacionades per imatge especular que posseeixen propietats físiques i químiques idèntiques excloent tant la direcció de rotació de la llum polaritzada en un pla i la interacció amb substrats quirals. Cadascun d'ells té el seu nom propi, segons el seu sentit de rotació, **R** (del llatí *rectus*– dreta) o **S** (del llatí *sinister*– esquerra).

En aquest treball s'han estudiat l'enantiòmer (R) de l'àcid 2-CloroMandelic, la mescla racèmica (RS) dels dos enantiòmers, l'àcid 2-CloroMandelic i una mescla eutèctica creada a partir d'aquests dos productes.

El (R)-2-CIMA és un intermedi important per a la producció de clopidogrel, un anticoagulant àmpliament administrat que pot reduir el risc de fallades cardiovasculars en pacients amb síndromes coronaris aguts.

5.1.1. Enantiòmer

Aquest compost només presenta una forma estable que a l'augmentar la temperatura del compost fon i posteriorment en refredar cristal·litza cap a la mateixa fase. A l'article de *Lorenz et al. (2011)*, es troba la següent taula, *taula 5.1.* que mostra valors de la temperatura de fusió del compost obtingudes per diferents autors:



Fase sòlida	Referència	Temperatura de fusió (°C)	Entalpia de fusió (kJ/mol)
Enantiòmer	Lorenz et al.	119,2	24,3
	Collet, Jacques	119,5	24,7
	He et al.	118,7	24,9

Taula 5.1.: Resum de les propietats tèrmiques de l'enantiòmer

Pel que fa a les dades sobre cristal·lografia a temperatura ambient es sap que la seva estructura és monoclínic P_{21} Lorenz et al. (2011). En aquest mateix article es troba el valor del volum específic de $v=0,6578 \text{ cm}^3/\text{g}$ obtingut a 293 K. En ser aquesta fase la que fon el compost no presenta polimorfisme.

5.1.2. Mescla racèmica o racemat

En aquest cas el compost presenta diverses formes polimòrfiques, la fase estable a pressió normal és la forma alfa. Però en dissoldre la fase estable amb metanol s'obté una forma metastable, anomenada beta que tendeix a transformar en el conglomerat abans de transformar a la fase estable alfa. L'ordre d'estabilitat de les següents formes seria la següent segons He et al. (2010):

Alfa > Conglomerat > Beta

En aquest cas trobem la mateixa informació tèrmica que en l'apartat anterior, però cal esmentar que de la fase metastable no s'ha trobat informació degut a la seva inestabilitat, els valors trobats es poden veure a la taula 5.2.

Fase sòlida	Referència	Temperatura de fusió (°C)	Entalpia de fusió (kJ/mol)
Forma alfa	Lorenz et al.	90,2	23,1
	Collet, Jacques	No mencionat	
	He et al.	89,9	23,2
Conglomerat	Lorenz et al.	83,0	21,1
	Collet, Jacques	85,5	20,1
	He et al.	85,0	21,4

Taula 5.2.: Resum de les propietats tèrmiques de la mescla racèmica

Les estructures cristal·lines de les formes alfa i beta del compost van ser resoltes per He et al. (2010). La forma alfa cristal·litza en una estructura triclínic P_1 amb un volum específic de $v=0,6849 \text{ cm}^3/\text{g}$ a 295 K. En canvi la forma beta té estructura monoclínic P_{21} i volum específic de $v=0,6575 \text{ cm}^3/\text{g}$ a 150 K, un valor molt més proper al vist anteriorment de l'enantiòmer que no pas al de la forma alfa.

5.1.3. Sistema Binari

El sistema binari entre tots dos enantiòmers ha estat estudiat per Lorenz et al (2011) i He et al (2009). Donat que el diagrama és simètric respecte a la concentració $X=0,5$ a la



figura 5.1., només una part del diagrama ha estat representat. La barreja estable a la composició $X=0,5$ és la mescla racèmica o racemat. El diagrama estable presenta a baixa temperatura una barreja del racemat i l'enantiòmer, en proporcions variables entre 0,5 i 1, que fon de forma eutèctica a la temperatura de $87,5^{\circ}\text{C}$ (línea vermella). La composició eutèctica $X=0,56$ és molt pròxima a la corresponent al racemat.

La fusió i el posterior refredament de les concentracions permet obtenir el diagrama metastable. La cristallització dóna lloc a una barreja d'enantiòmers que fon de forma eutèctica a una temperatura mitjana de 80°C (línia blava).

Les entalpies de fusió corresponents als punts eutèctics, $X=0,56$ en l'estable i $X=0,5$ en el metastable, obtinguts a partir del diagrama de Tammann (figura 5.2.) són 23 kJ/mol i 20 kJ/mol respectivament.

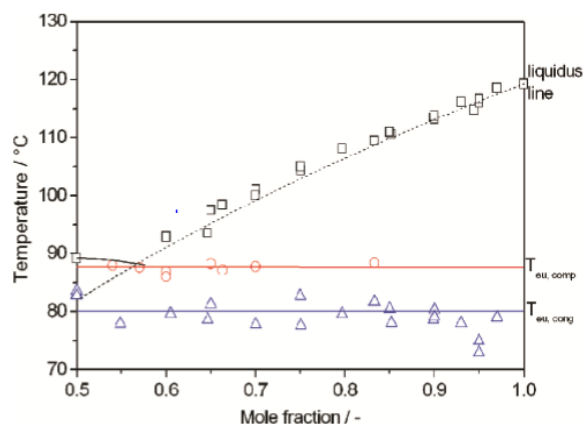


Figura 5.1.: Diagrama de fases binari estable i metastable.

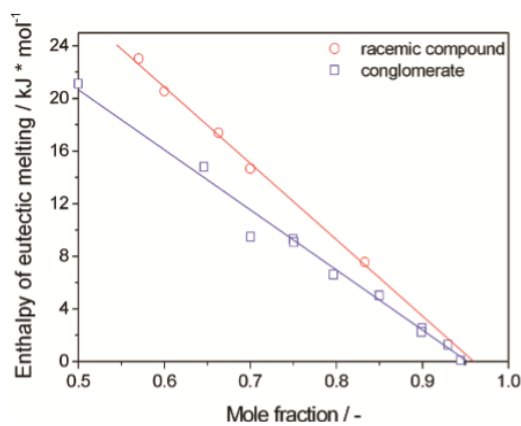


Figura 5.2.: Diagrama de Tammann



6. Mesures i Determinacions

L'enantiòmer (R) de l'àcid 2-CloroMandelic Àcid i el compost racèmic de l'àcid 2-CloroMandelic han estat subministrats per Aldrich amb una puresa del 98 %. Als annexos C i D s'hi poden trobar les seves fitxes de seguretat.

Com es vol estudiar l'estabilitat del racemat enfront del conglomerat amb la pressió, s'ha decidit realitzar aquest estudi sobre el racemat i una concentració del sistema binari donat que com s'ha pogut veure a l'apartat anterior (*figura 3.1.*) la temperatura de l'invariant i qualsevol de les concentracions incloses en el rang $0,5 \leq X < 1$ són coincidents.

En la *figura 3.2* se han representat 2 diagrames de fases binaris en els que en un cas és el racemat el compost estable i en un altre el conglomerat, a la pressió a la qual es produeix el bescanvi d'estabilitat la temperatura de fusió del racemat ha de ser la mateixa que la de l'invariant. És per això que a partir de l'estudi de la temperatura de fusió d'aquests dos compostos es determinarà si aquest canvi d'estabilitat pot tenir lloc amb la pressió. La concentració elegida ha estat la de $X=0,56$ donat que en el primer escalfament al correspondre al punt eutèctic que presenta un senyal més energètic (*veure figura 5.2.*) i millor definit.

6.1. Difracció de Raigs X

S'han analitzat els compostos adquirits, l'enantiòmer i la mescla racèmica mitjançant la tècnica de difracció de raig X per així verificar que disposem de les fases introduïdes a l'apartat anterior. Els espectres mesurats, tant per a l'enantiòmer com el racemat, han pogut ser ajustats amb les xarxes i grups espacials de la bibliografia. Per a tots dos s'ha estudiat l'evolució de l'espectre en funció de la temperatura entre 100 K i el punt de fusió. Els resultats mostren que en l'anterior rang de temperatures cap dels compostos presenta transicions a una altra fase estable.

L'ajustament dels paràmetres obtinguts s'ha realitzat mitjançant el mètode de Le Bail implementat en el programa Fullproof, un exemple d'això es presenta a la *figura 6.1*. En la figura es mostren els espectres mesurats en negre i els calculats en vermell de l'enantiòmer, observant una gran similitud entre ambdós senyals.



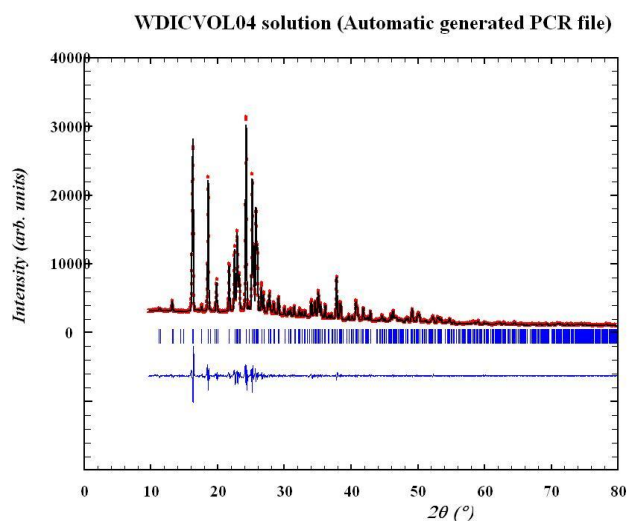


Figura 6.1.: Exemple del gràfic resultant del programa Fullproof.

Els valors obtinguts experimentalment tant dels paràmetres de xarxa com del volum específic a temperatura ambient són més elevats els presentats a l'apartat de dades bibliogràfiques, el valor obtingut és de $v=0,6746 \text{ cm}^3/\text{g}$ enfront de $0,6578 \text{ cm}^3/\text{g}$.

El mateix procediment s'ha portat a terme per a la forma alfa de la mescla racèmica, així l'anàlisi de Le Bail ha permès obtenir els valors dels mateixos paràmetres. En aquest cas el volum obtingut a temperatura ambient $0,6837 \text{ cm}^3/\text{g}$ és similar al donat en la bibliografia $0,6849 \text{ cm}^3/\text{g}$.

Els anàlisis de difracció de raig X s'ha portat a un rang de temperatures des dels 100 K fins a la temperatura de fusió dels compostos. Els valors dels volums molars obtinguts a cada temperatura analitzada es troben a la *taula 6.1* i representats al *gràfic 6.1*:

Racemat		Enantiòmer	
T (K)	$v (\text{cm}^3/\text{g})$	T (K)	$v (\text{cm}^3/\text{g})$
100	0,6641	100	0,6543
150	0,6686	150	0,6595
200	0,6743	200	0,6654
250	0,6807	250	0,6705
297	0,6837	300	0,6746
320	0,6875	326,98	0,6791
340	0,6902	350,13	0,6818
350	0,6915	359,39	0,6838
354,8	0,6923	368,65	0,6846
359,4	0,6930	377,91	0,6855
/	/	387,17	0,6895

Taula 6.1.: Valors del volum específic segons la temperatura.



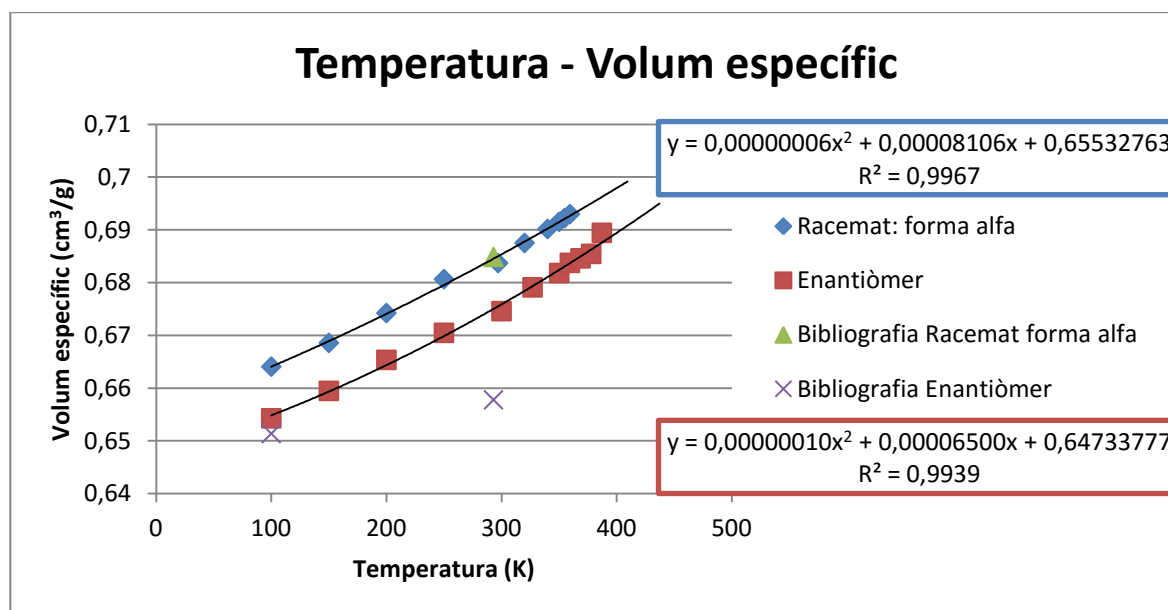


Figura 6.2.: Representació dels valors obtinguts a la taula 6.1.

Es pot veure com el compost racèmic té un volum específic major que l'enantiòmer, que ja concorda amb el que s'esperava. S'ha d'esmentar que només dos dels valors bibliogràfics de l'enantiòmer concorden amb els trobats experimentalment, això pot ser degut a la suposició que l'experiment del punt discordant està realitzat a temperatura ambient quan l'article no ho especifica.

Finalment, en tenir els valors dels dos compostos podem extrapolar el valor de volum específic que tindria la mescla, calculat mitjançant la llei de la palanca al diagrama de fases.

$$V_{mescla} = \frac{0,5}{1,06} \cdot V_{enantiòmer} + \frac{0,56}{1,06} \cdot V_{racemat} \quad (\text{Eq. 6.1.})$$

Donant com a resultat, una línia col·locada entre de les dues obtingudes anteriorment, com es pot observar a la figura 6.3.



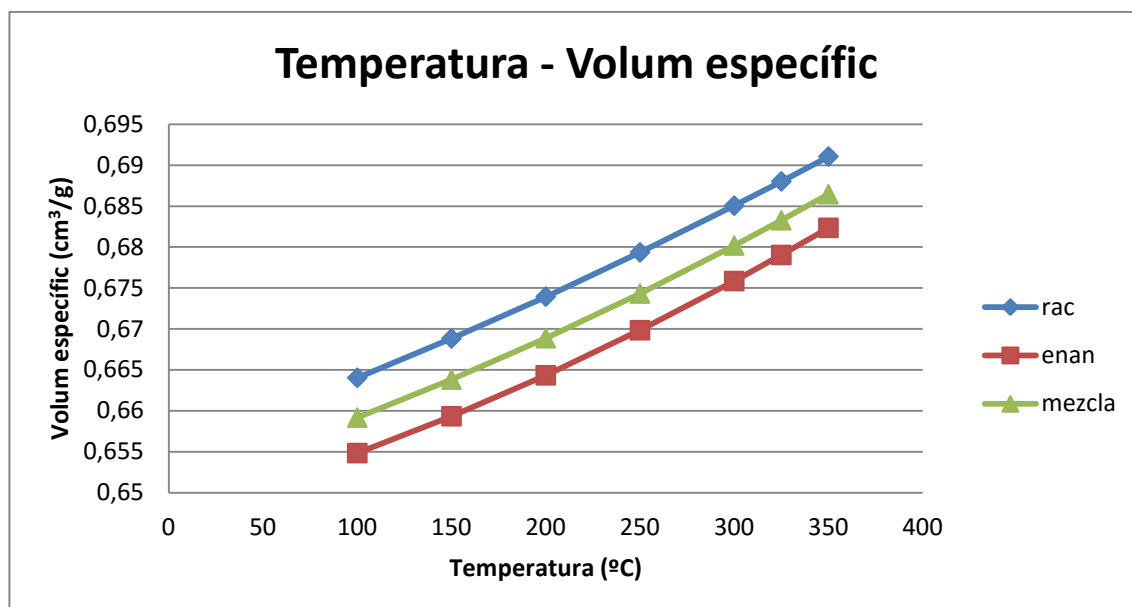


Figura 6.3.: Obtenció del volum específic de la mescla

6.2. Anàlisi tèrmica del Enantiòmer

6.2.1. Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC)

El primer programa executat inclou un gran rang de temperatures per a la comprovació del comportament del compost. Així el programa consta d'un escalfament de 20 °C fins a 130 °C, un refredament fins a -80 °C i un posterior escalfament fins a la fusió. Tot això a un ritme de 2 K/min.

Després d'aquesta primera anàlisi es comprova que el producte subministrat fon a una temperatura similar a la trobada a la bibliografia i presenta un pic exotèrmic en el refredament. En canvi pel que fa al segon escalfament el pic de fusió que s'ha obtingut té lloc a una temperatura inferior que en el primer escalfament, com bibliogràficament no s'ha trobat cap incís que aquest compost tingues dues formes diferents, aquesta diferencia s'ha atribuït a la degeneració del producte amb la temperatura.

Al termograma de la *figura 6.4.*, es veu el pic del primer escalfament amb els valors ja calculats mitjançant el programa *Universal V3.9A TA Instruments*.



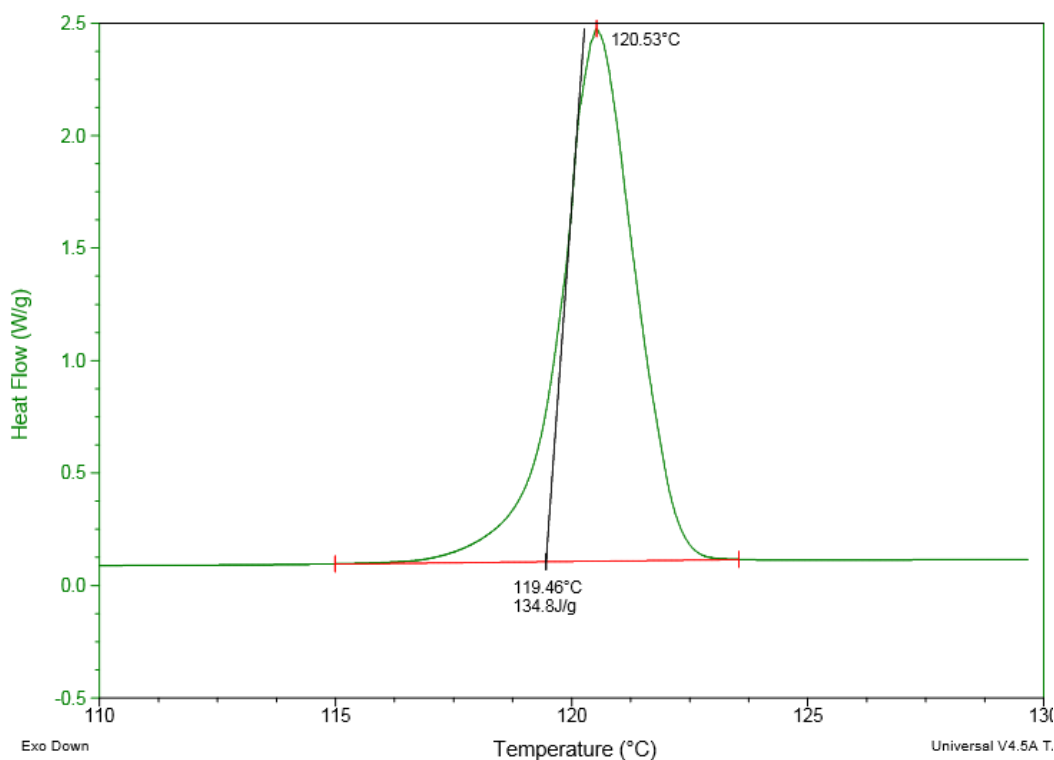


Figura 6.4.: Pic resultant de l'escalfament de l'enantiòmer.

A continuació es repeteix la mateixa operació per a diferents mostres, acotant els intervals de temperatures de pujada i baixada per així optimitzar el temps d'experiment. La mitjana obtinguda en les anàlisis de les diferents mostres és la mostrada en la *taula 6.2.*:

Fusió Fase I	
Temperatura (°C)	Entalpia (kJ/mol)
119,4 ± 1,0	25,90 ± 1,30

Taula 6.2.: Valors obtinguts després de l'anàlisi mitjançant el DSC

Els resultats obtinguts quadren amb els resultats bibliogràfics definits prèviament a l'apartat 5.2.1.

6.2.2. Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD)

En aquesta segona tanda els experiments es realitzen amb l'ATD, les mostres s'escalfen amb una rampa de 2K/min a diferents pressions dins un rang que va de 0 a 2500 bar (250 MPa).

En la següent *taula 6.3.* es mostren els valors obtinguts a partir dels termogrames extrets amb el DTA.



Fusió Fase I			
Tª (°C)	Pressió (bar)	Tª (K)	Pressió (MPa)
119	0	392	0
124	354	397	35
128	585	401	59
134	1038	407	104
142	1438	415	144
145	1794	418	179
151	2107	425	211
153	2570	426	257

Taula6.3.: Resultats experimentals mitjançant l'aparell ATD.

Alguns dels termogrames obtinguts es representen a la *figura 6.5.*, on es pot veure que hi ha una progressió creixent de la temperatura amb la pressió:

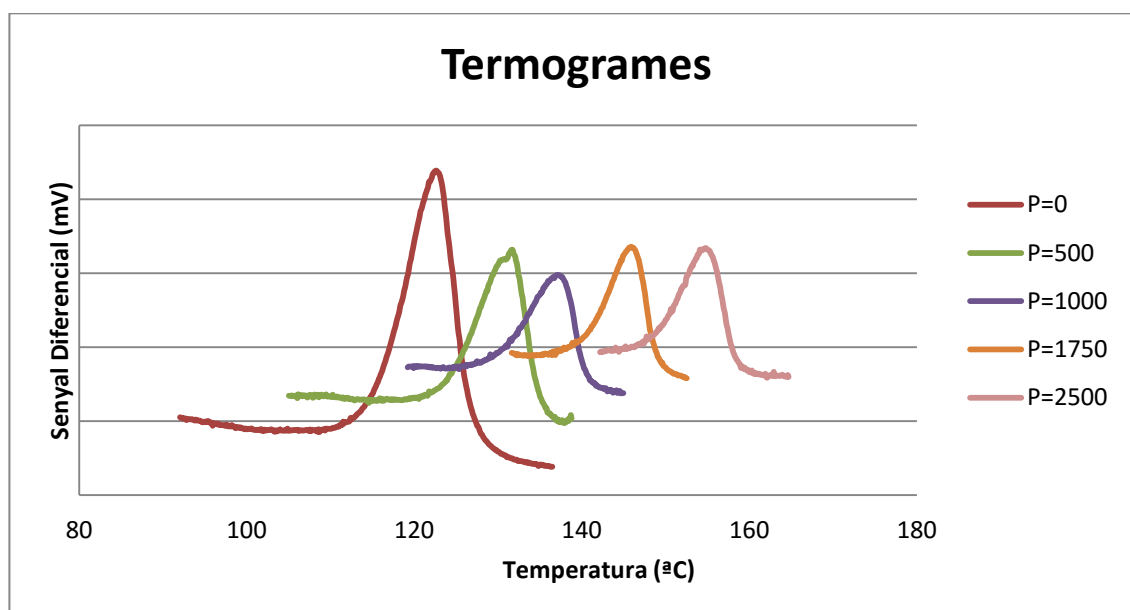
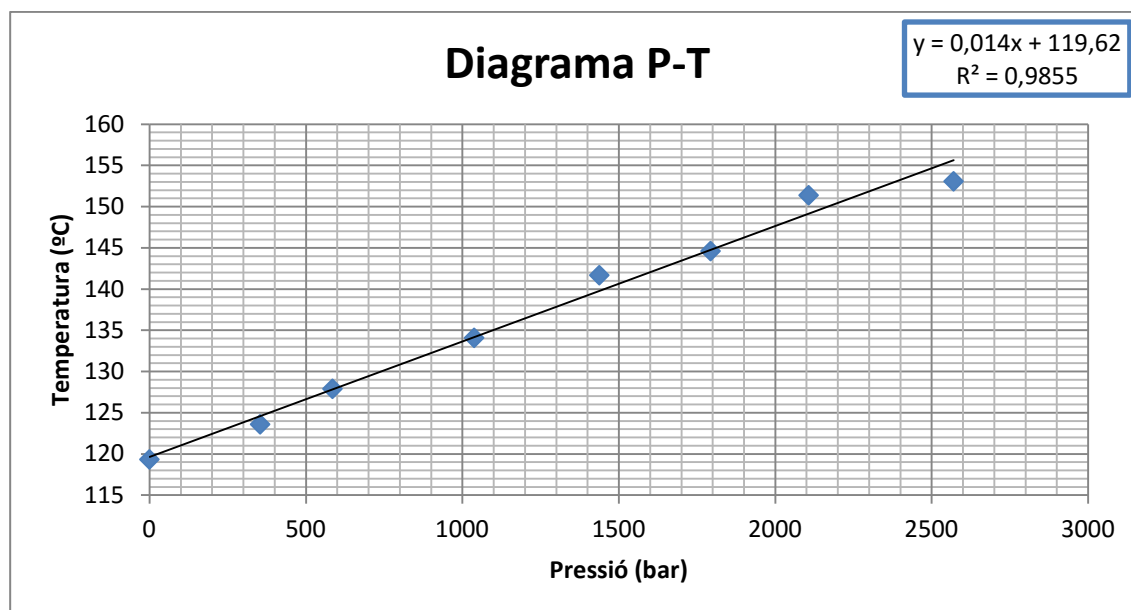


Figura6.5.: Evolució dels termograma amb la pressió.

Finalment, es mostra el *gràfic 6.6.* que és la representació de la pressió enfront de la temperatura, en aquest gràfic es pot observar la seva relació lineal entre les dues propietats.





Gràfic 6.6.: Diagrama P-T de l'enantiòmer

L'equació obtinguda que relaciona la pressió amb la temperatura és la següent:

$$P [\text{bar}] = 0,014 \cdot T [^{\circ}\text{C}] + 119,62$$

6.3. Anàlisi tèrmica de la mescla Racèmica

6.3.1. Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC)

En aquest cas, es realitza també un programa amb un gran interval de temperatures per a corroborar el comportament del compost. Un primer escalfament des de 20 °C fins a 100 °C, seguit d'un refredament fins a -80 °C, el límit del sistema experimental, i un segon escalfament fins a la fusió. Tot això es realitza a una velocitat de 2 K/min.

En el primer escalfament es produeix la fusió a la temperatura de les dades bibliogràfiques, el termograma corresponent s'observa a la *figura 6.7*.



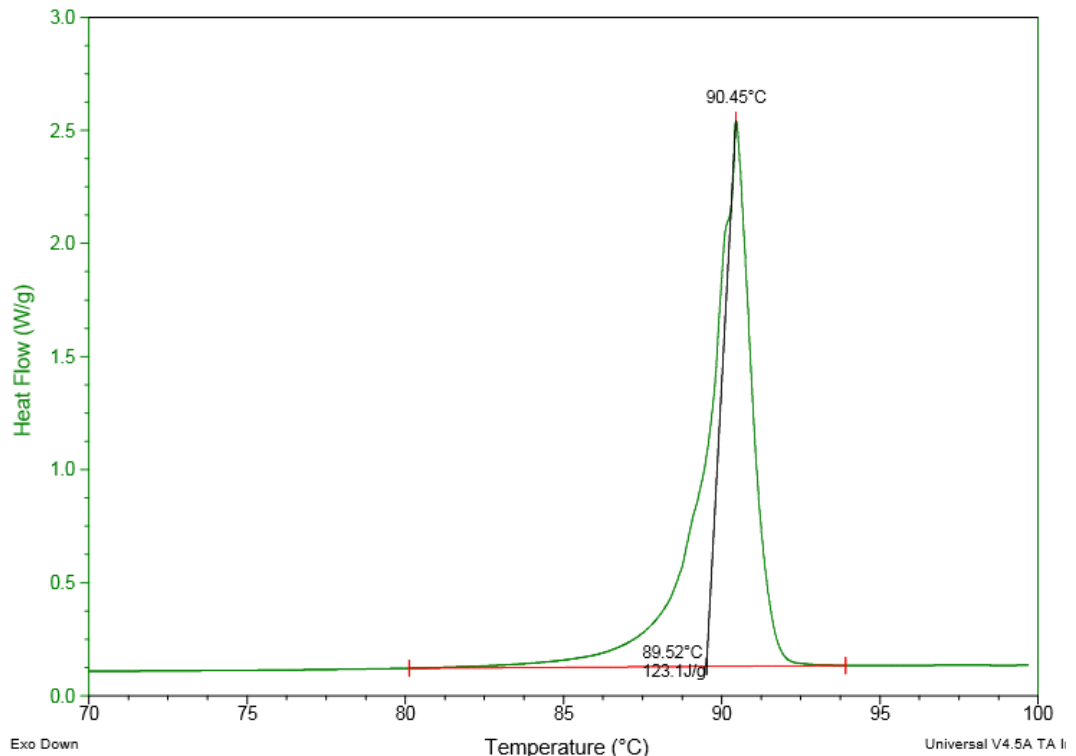


Figura 6.7.: Pic resultant del primer escalfament de la mescla racèmica.

Durant el refredament no s'ha experimentat cap transformació termodinàmica, sinó que aquestes han aparegut al segon escalfament del producte. En la figura 6.8. és pot veure els senyals que apareixen al segon escalfament.

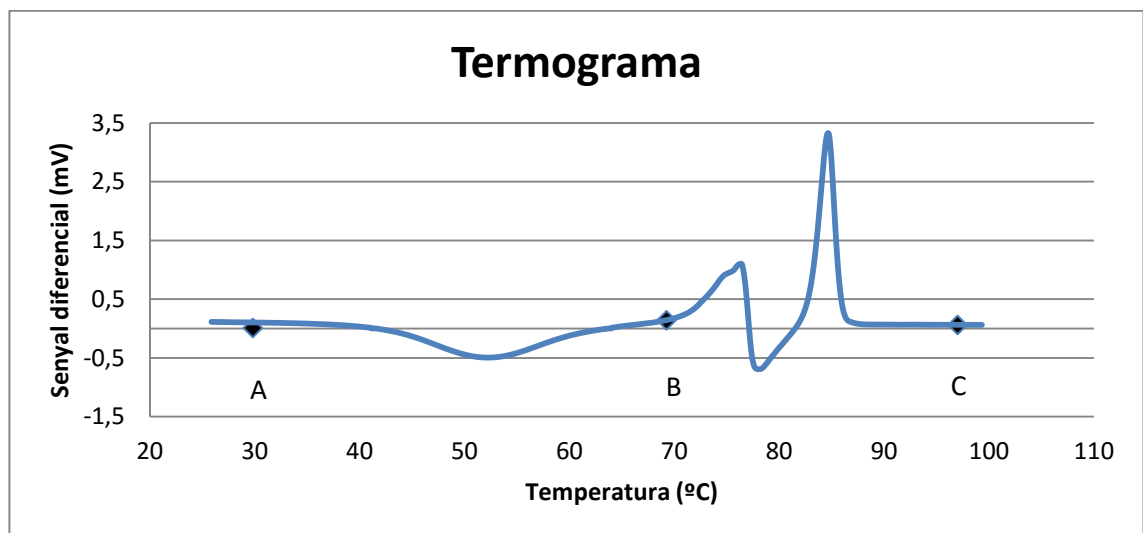


Figura 6.8.: Termograma resultant del segon escalfament de la mescla racèmica.

En aquest termograma s'observa un senyal de transició vítria entorn als -10 °C (no representat), que correspon a la transformació de l'estat vítric a líquid subrefredat, seguit dels senyals representats a la figura 6.8.: un senyal exotèrmic a 20 °C que hem suposat



correspondria a la cristal·lització de la forma metastable beta, aquesta fase fon a 70 °C i tot seguit cristal·litza com a conglomerat donat que l'últim pic endotèrmic té lloc a la temperatura de fusió del conglomerat, al voltant dels 80 °C.

Aquesta seqüència observada per nosaltres és coincident amb aquella observada per *Lorenz et al. (2011)* en els seus experiments de microscòpia. Mitjançant difracció de Raig X, mai hem observat la formació de la fase Beta, l'estat vítric transforma directament en el conglomerat que és més estable.

Per a calcular les energies associades a cada transformació s'han fet diversos càlculs: Al punt A l'estat de la mostra és líquid i al punt B es forma beta, la variació d'entalpia $H_B - H_A$ correspon a la cristal·lització de beta (àrea del primer exotèrmic) amb una entalpia al voltant de -16,4 KJ/mol. Per altre costat al punt C és líquid i al punt B és beta per tant $H_C - H_B$ correspon a la fusió de beta, aquesta integració dóna dintre de l'error el mateix mòdul 16,4 KJ/mol.

Per a obtenir el valor de la fusió del conglomerat i donada la dificultat de conèixer la temperatura d'inici del pic, s'ha realitzat un altre tipus de mesura: S'ha fet finalitzar el segon escalfament als 79 °C tornant a refredar la mostra fins als 0 °C i tot seguit escalfar-la de nou fins a 100 °C. Si a 79 °C s'ha format el conglomerat, en el refredament no s'obté cap senyal i a l'escalfament obtenim únicament el pic a 80 °C amb una línia de base ben definida. Això ens permet calcular el valor de l'entalpia de fusió del conglomerat.

Els valors de temperatura i entalpia de totes les transformacions que presenta el racemat es troben a la *taula 6.4.*:

Fusió Fase α		Fusió Fase β		Fusió Conglomerat	
Temperatura (°C)	Entalpia (KJ/mol)	Temperatura (°C)	Entalpia (KJ/mol)	Temperatura (°C)	Entalpia (KJ/mol)
89,9 ± 1,1	23,45 ± 1,17	70,7 ± 1,5	16,42 ± 0,85	82,5 ± 1,2	17,88 ± 1,05

Taula 6.4.: Valors resultants de les anàlisis mitjançant la tècnica DSC.

Si bé els valors de fusió de la forma alfa són similars als de la bibliografia, en el cas del conglomerat hem obtingut valors més baixos, al voltant d'un 20%.

6.3.2. Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD)

Igual que en cas de l'enantiòmer, s'han realitzat els experiments a pressió del compost racèmic amb una velocitat d'escalfament de 2 K/min, en el mateix rang de pressions que en el cas anterior, entre 0 i 2500 bar.



En les taules 6.5., 6.6. i 6.7. és mostren els valors obtinguts a partir dels termogrames extrets amb el ATD:

Primer Escalfament - Fusió (α)			
T^a (°C)	Pressió (bar)	T^a (K)	Pressió (MPa)
90	0	363	0
92	153	365	15
94	471	368	47
95	529	368	53
100	831	373	83
101	1288	375	129
106	1404	379	140
108	1554	381	155
113	19391	3867	194
118	2461	391	246

Taula 6.5.: Valors obtinguts per a la fusió de la fase alfa.

Segon Escalfament - Fusió (β)			
T^a (°C)	Pressió (bar)	T^a (K)	Pressió (MPa)
71	0	344	0
69	323	342	32
74	551	347	55
75	628	348	63
78	730	352	73
76	786	349	79
82	1163	356	116
85	1297	358	130
90	1735	363	173
92	1830	364	183

Taula 6.6.: Valors obtinguts per a la fusió de la fase beta

Segon Escalfament - Fusió (Conglomerat)			
T^a (°C)	Pressió (bar)	T^a (K)	Pressió (MPa)
81	0	354	0
87	380	360	38
93	787	366	79
93	1331	366	133



100	1750	373	175
88	575	361	57
89	810	362	81
92	1181	365	118
102	2321	375	232

Taula 6.7.: Valors obtinguts per a la fusió del conglomerat.

En la *figura 6.9.* és presenta l'evolució amb la pressió dels termogrames obtinguts al primer escalfament, que com ja s'ha vist en el cas anterior aquest denota una progressió creixent de la temperatura.

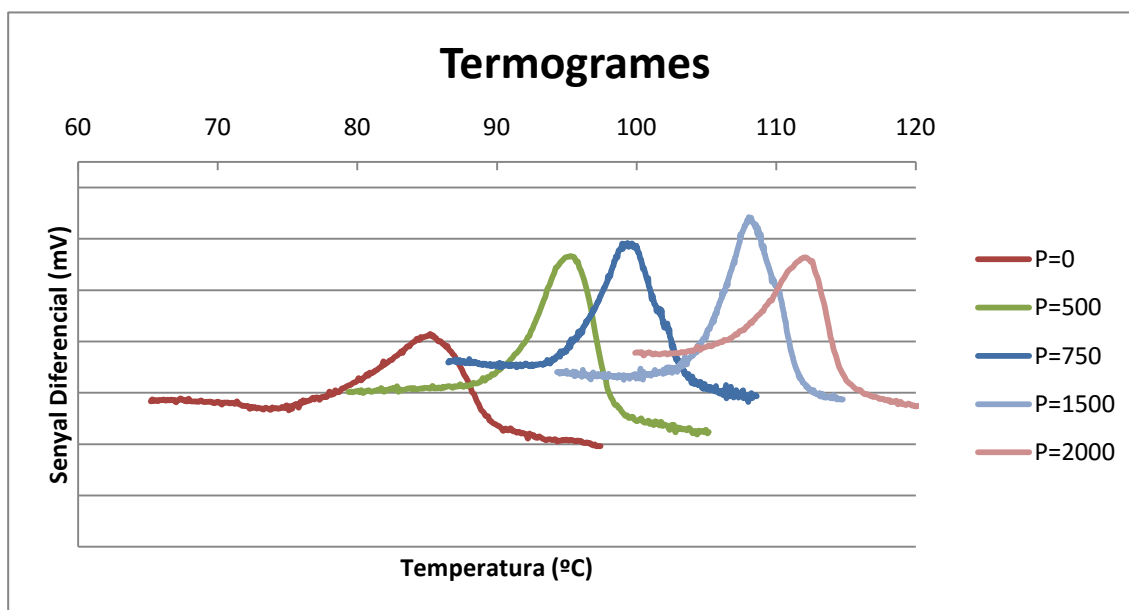


Figura 6.9.: Evolució dels termogrames del primer escalfament amb la pressió per al racemat.



A continuació es presenta el diagrama de pressió-temperatura d'aquest compost, visualitzat en el gràfic 6.10.

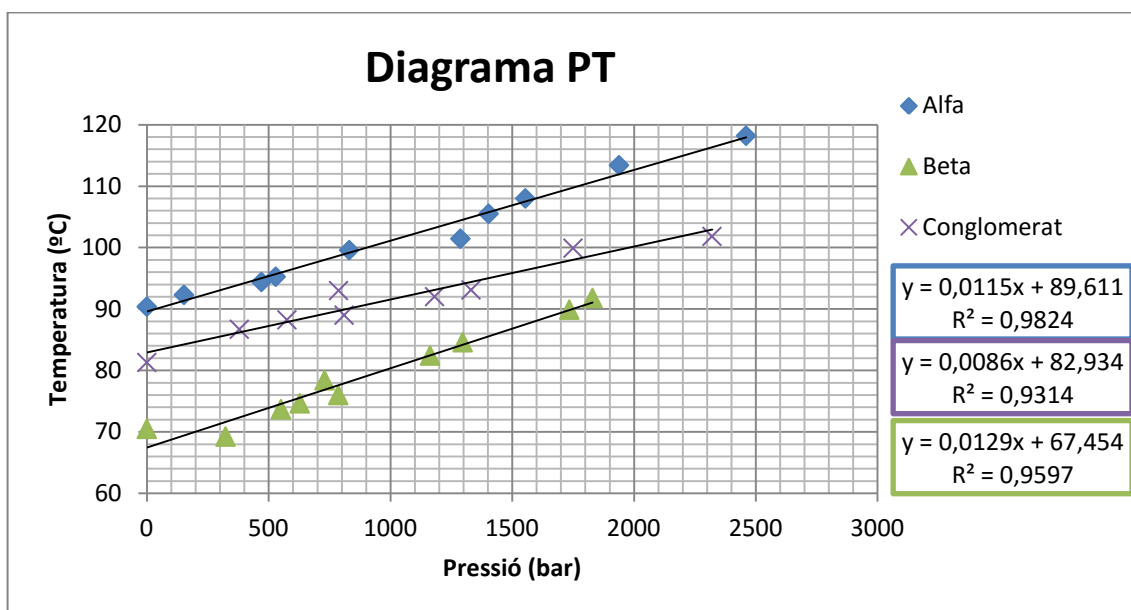


Figura 6.10.: Gràfic de pressió temperatura de la mescla racèmica.

Les equacions obtingudes són les següents:

$$P_{\alpha}[\text{bar}] = 0,0115 \cdot T_{\alpha}[\text{°C}] + 89,611$$

$$P_{\beta}[\text{bar}] = 0,0129 \cdot T_{\beta}[\text{°C}] + 67,454$$

$$P_{\text{conglomerat}}[\text{bar}] = 0,0086 \cdot T_c[\text{°C}] + 82,934$$

6.4. Anàlisi tèrmica de la mescla eutèctica

6.4.1. Anàlisi tèrmica a pressió atmosfèrica (DSC)

Després de realitzar la mescla i preparar la mostra com s'explica a l'Annex A.2., es realitza un programa que va des dels 20 °C fins a 130 °C en el primer escalfament per així fer la comprovació de què es té una mescla real i no surt cap pic corresponent a l'enantiòmer.

En aquest compost tampoc surt cap pic durant l'etapa de refredament, sinó que la cristallització té lloc altrament en el segon escalfament seguit d'un pic endotèrmic de forma totalment diferent del primer escalfament. Comparant el comportament descrit en el segon escalfament del racemat i de la mescla eutèctica veiem que no apareix cap senyal relatiu a la fase beta. La temperatura d'inici del pic es troba al voltant de 80°C que concordaria amb la del conglomerat.



Aquesta temperatura hauria de coincidir en el diagrama de fases binari amb la de l'invariant (veure *figura 5.1.*). Com que la mescla no té la concentració del conglomerat la forma del pic és més ampla, la temperatura inicial correspon a l'invariant eutèctic i la final al líquidus.

Els termogrames obtinguts en ambdós escalfaments es troben representats en les *figures 6.11. i 6.12.* presentades a continuació:

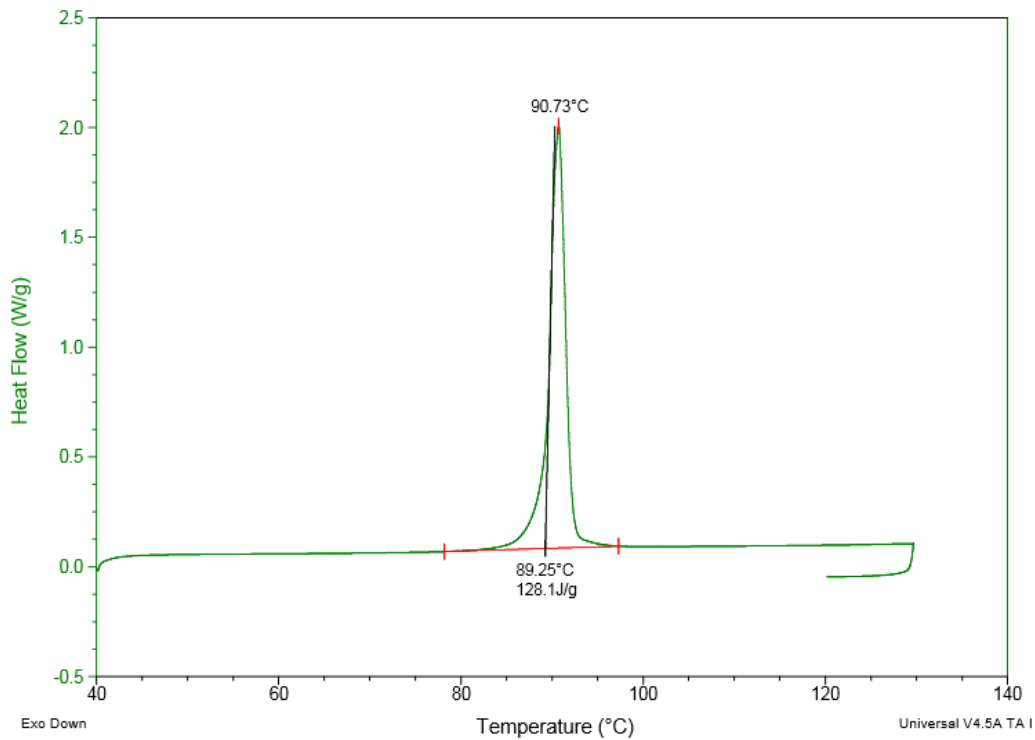


Figura 6.11.: Pic resultant del primer escalfament de la mescla eutèctica.



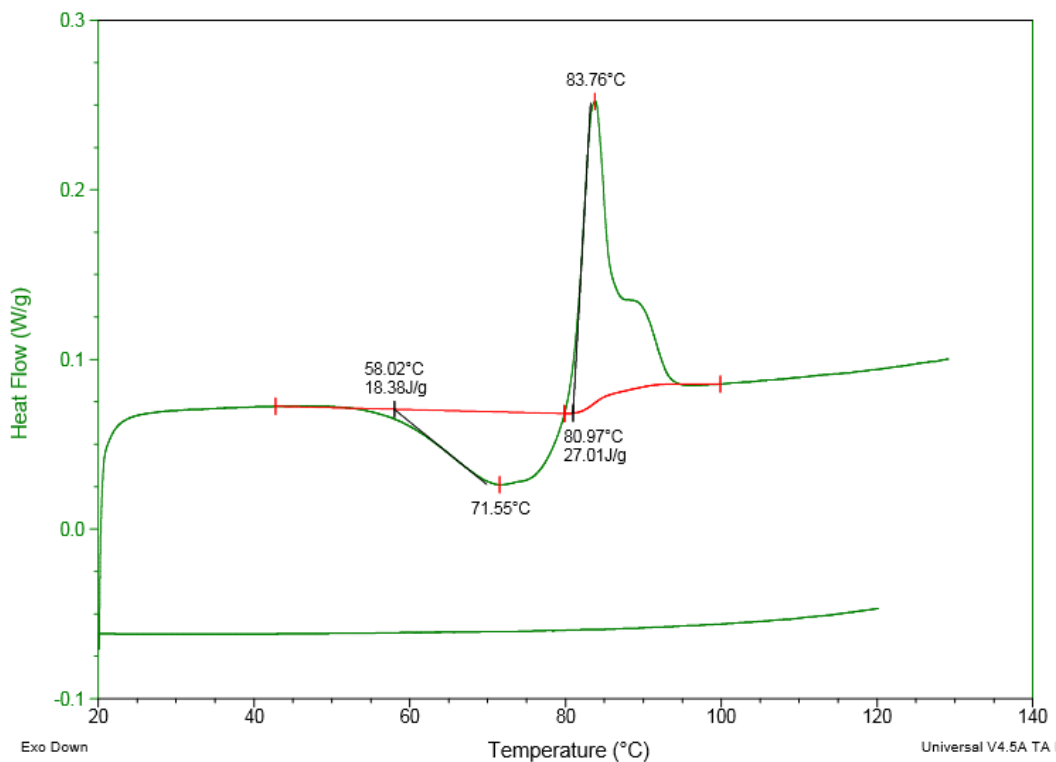


Figura 6.12.: Termograma resultant del segon escalfament de la mescla eutèctica.

Després de realitzar els experiments amb diverses mostres diferents, la mitjana dels resultats obtinguts es troben a la *taula 6.8.*, on es pot observar que els valors per al primer escalfament són similars als de la bibliografia i que per al segon escalfament són més baixes.

Fusió (1escalfament)		Fusió (2escalfament)	
Temperatura (°C)	Entalpia (KJ/mol)	Temperatura (°C)	Entalpia (KJ/mol)
89,6 ± 1,5	23,33 ± 1,16	c	16,18 ± 1,8

Taula 6.8.: Resultats experimentals de l'anàlisi mitjançant la tècnica DSC.

6.4.2. Anàlisi tèrmica diferencial a pressió (ATD)

Finalment, igual que els dos casos anteriorment esmentats, es realitzen els experiments de la mescla eutèctica a una velocitat d'escalfament de 2K/min, dins del rang de pressions entre 0 i 2500 bar.



En la següent *taula 6.9.* es mostren els valors obtinguts a partir dels termogrames extrets amb el ATD:

Primer Escalfament				Segon Escalfament			
Tª (°C)	Pressió (bar)	Tª (K)	Pressió (MPa)	Tª (°C)	Pressió (bar)	Tª (K)	Pressió (MPa)
90	0	363	0	83	0	356	0
92	336	365	34	87	347	360	35
97	606	370	61	88	594	362	59
101	991	374	99	93	1086	366	109
103	1241	376	124	99	1430	372	143
106	1515	379	151	100	1804	374	180
108	1709	381	171	103	2083	376	208
111	2032	384	203	/	/	/	/
116	2492	390	249	/	/	/	/

Taula 6.9.: Resultats experimentals de l'aparell ATD.

Com ja s'ha realitzat en el cas anterior, també presentem l'evolució dels termogrames amb la pressió únicament del primer escalfament, aquests es poden observar en la *figura 6.13.*

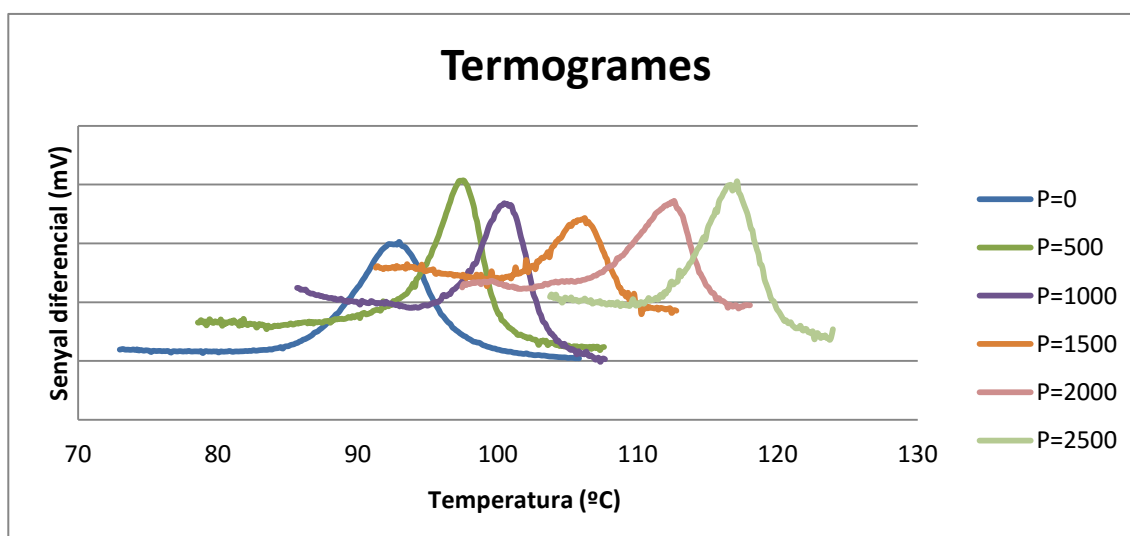


Figura 6.13.: Termograma evolutiu amb la pressió del primer escalfament per a la mescla eutèctica.



Finalment en la figura 6.14. es representen els punts obtinguts de la *taula 6.10*.

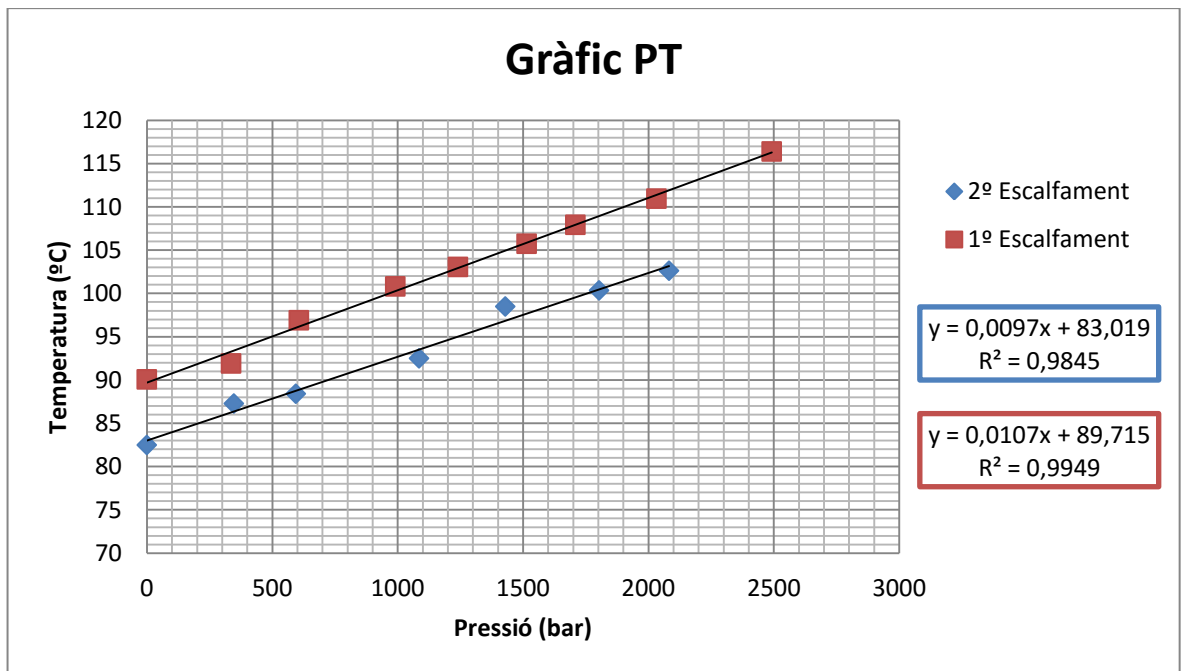


Figura 6.14.: Diagrama P-T de la mescla eutèctica.

Com es pot veure en el gràfic, les rectes donen quasi bé paral·leles, sense cap punt d'intersecció en la zona de pressions positives.

Les equacions obtingudes són les següents:

$$P_{escalf I} [bar] = 0,0107 \cdot T_{escalf I} [^{\circ}C] + 89,715$$

$$P_{escalf II} [bar] = 0,0097 \cdot T_{escalf II} [^{\circ}C] + 83,019$$



7. Anàlisi dels resultats

Un cop ja s'ha realitzat la part experimental es procedeix a analitzar els resultats obtinguts, pel fet que han sorgit alguns punts conflictius en el diagrama pressió-temperatura entre els compostos. A més també es realitza la comparació dels valors obtinguts amb els trobats bibliogràficament.

7.1. Comparació de valors bibliogràfics

Com es pot veure a la *taula 7.1.*, es presenten de nou les taules presentades a l'apartat 5, en aquest cas, introduint els valors experimentals obtinguts en la realització del treball.

Fase sòlida	Referència	Temperatura de fusió (°C)	Entalpia de fusió (kJ/mol)
Enantiòmer	Lorenz et al.	119,2	24,3
	Collet, Jacques	119,5	24,7
	He et al.	118,7	24,9
	Aquest treball	119,4	25,9
Forma alfa	Lorenz et al.	90,2	23,1
	Collet, Jacques	No mencionat	
	He et al.	89,9	23,2
	Aquest treball	89,9	23,4
Conglomerat	Lorenz et al.	83,0	21,1
	Collet, Jacques	85,5	20,1
	He et al.	85,0	21,4
	Aquest treball	82,5	17,9

Taula 7.1.: Valors bibliogràfics mostrats a l'apartat 5 més els obtinguts experimentalment.

Es pot comprovar tant per l'enantiòmer, com per la forma alfa del compost racèmic, els valors quadren de forma molt satisfactòria. En el cas del conglomerat, el valor obtingut per a la temperatura és semblant al trobat per *Lorenz et al. (2011)* mentre que les diferències d'entalpia són superiors al 10%.

7.2. Comparació del 1^o Escalfament de la mescla eutèctica amb la forma alfa

Un altre dels punts d'anàlisi del treball és la semblança entre temperatures de fusió del compost racèmic, i de la mescla eutèctica en el primer escalfament. Bibliogràficament s'havia trobat que la temperatura d'aquesta segona havia de ser inferior en un major grau.

Les dades presentades a les taules 6.5 i 6.9 es representen conjuntament a la *figura 7.1.* on es pot observar que encara que són molt similars, la temperatura de fusió del racemat es situa per sobre de la mescla eutèctica.



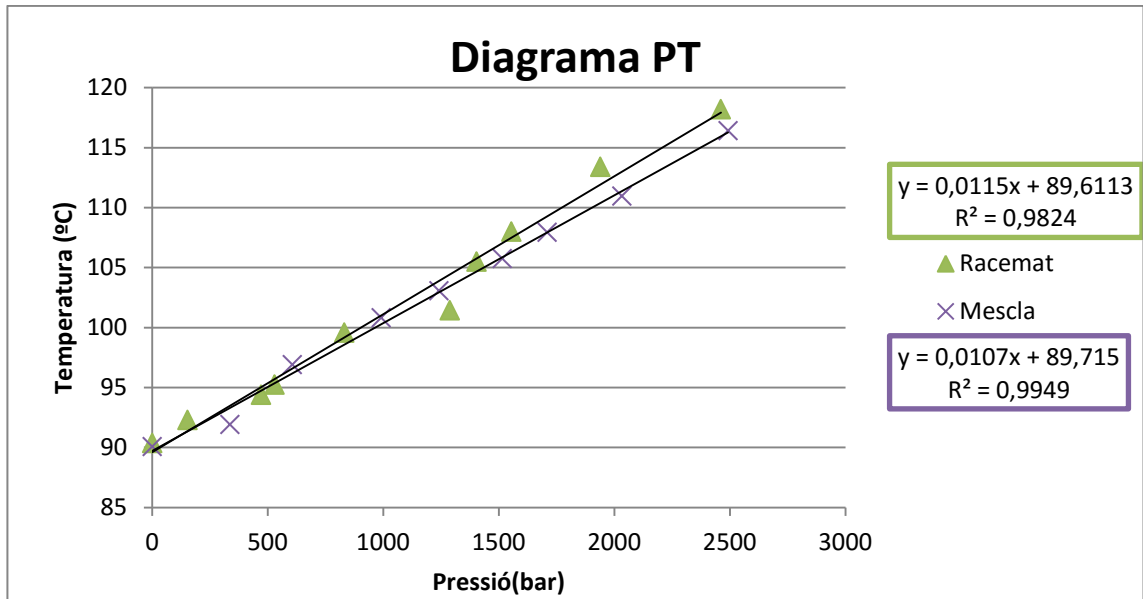


Figura 7.1: Comparació de la recta P-T de la forma alfa i el primer escalfament de la mescla.

Com eixample es representen els termogrames d'ambdues mostres a una mateixa pressió de 500 bar a la figura 7.2., en aquesta figura es pot observar com el pic corresponent a la mescla queda a una temperatura un poc inferior que la del racemat.

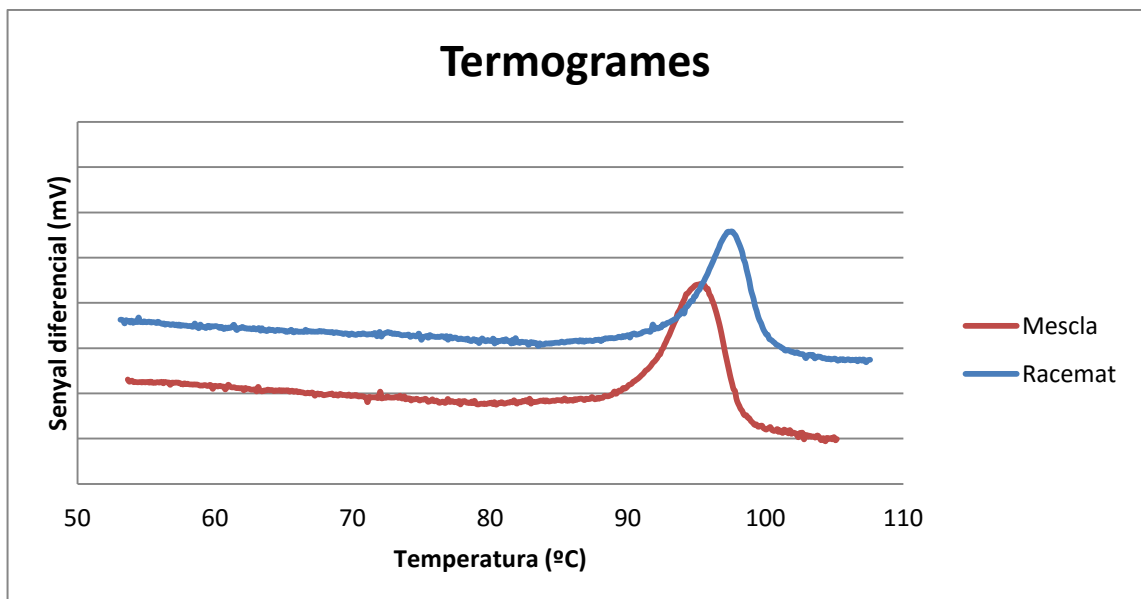


Figura 7.2.: Termogrames a la mateixa pressió de la forma alfa i el primer escalfament de la mescla eutèctica.

7.3. Comparació del 2º Escalfament de la mescla eutèctica amb el conglomerat

Els resultats obtinguts, taules 6.7 i 6.9, es poden veure representats en la figura 7.3. En aquest s'observa que els pendents de les rectes són molt semblants i que els punts



segueixen la mateixa tendència. En aquest punt recordem que a pressió atmosfèrica en tots dos compostos s'obtenia la fusió del conglomerat, per això, s'han ajustat totes les dades per a obtenir l'evolució de la fusió del conglomerat amb la pressió a la *figura 7.4*.

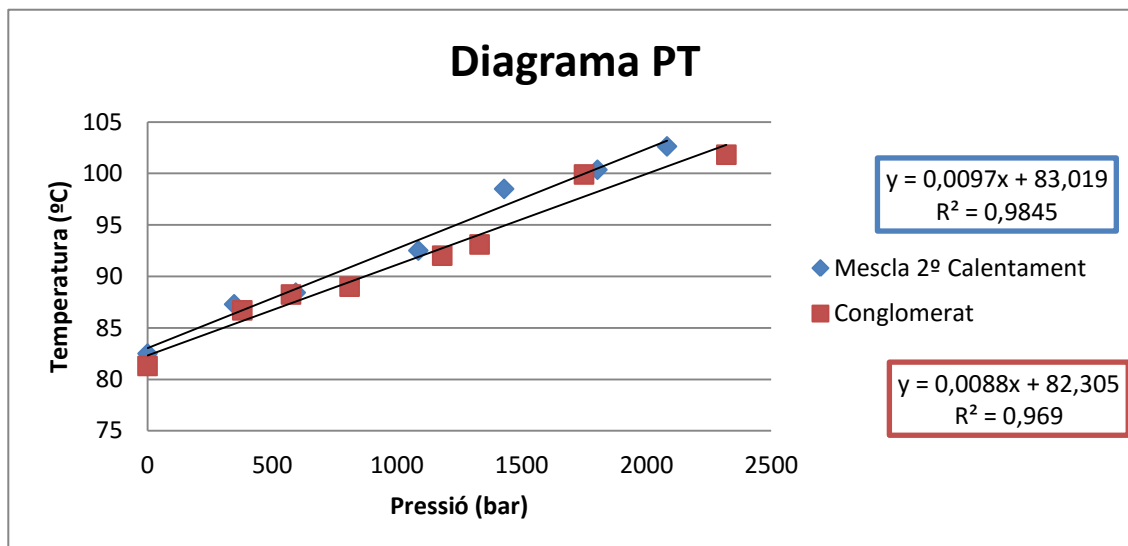


Figura 7.3: Evolució de la temperatura de fusió amb la pressió en el segon escalfament del racemat i de la mescla eutètica.

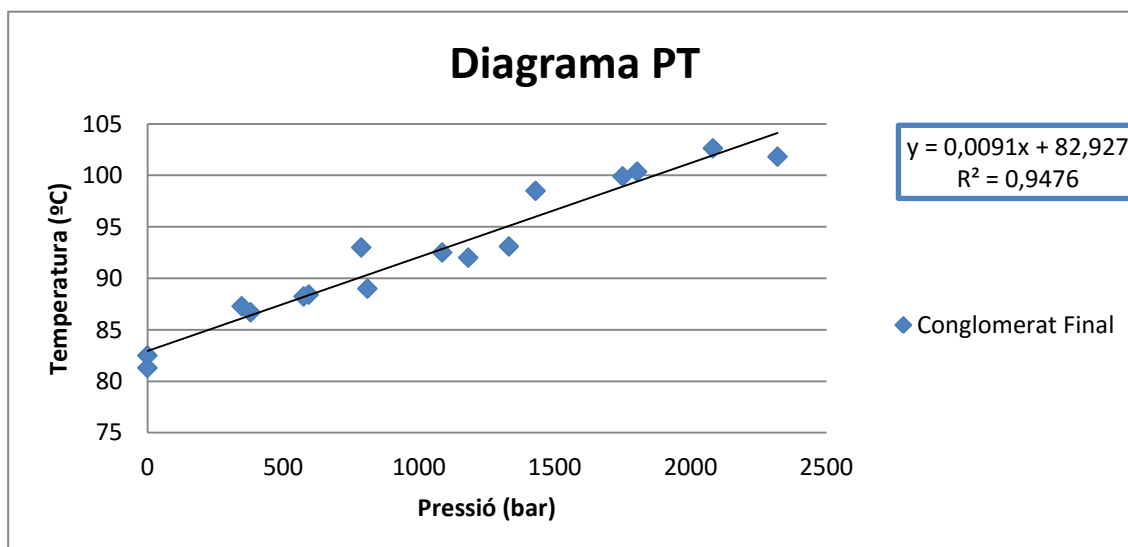


Figura 7.4.: Diagrama PT del conglomerat .

El pendent obtingut per a la fusió del conglomerat, inferior a la forma alfa del racemat, cosa que és coherent amb l'ordre d'estabilitat esmentat a l'apartat anterior.

7.4. Intersecció Forma Beta - Conglomerat

Finalment, l'últim punt a comentar és el senyal corresponent a la fusió de la forma beta mesurat a diferents pressions. El seu pendent és similar al de la forma alfa i per tat



superior al del conglomerat, això indicaria que l'ordre d'estabilitat entre les formes alfa i beta no es modifica amb la pressió però si l'ordre de metastabilitat entre la forma beta i el conglomerat. Les rectes de fusió de la forma beta i el conglomerat s'encreuen al voltant de 4072 bar, com es pot observar a la *figura 7.5*.

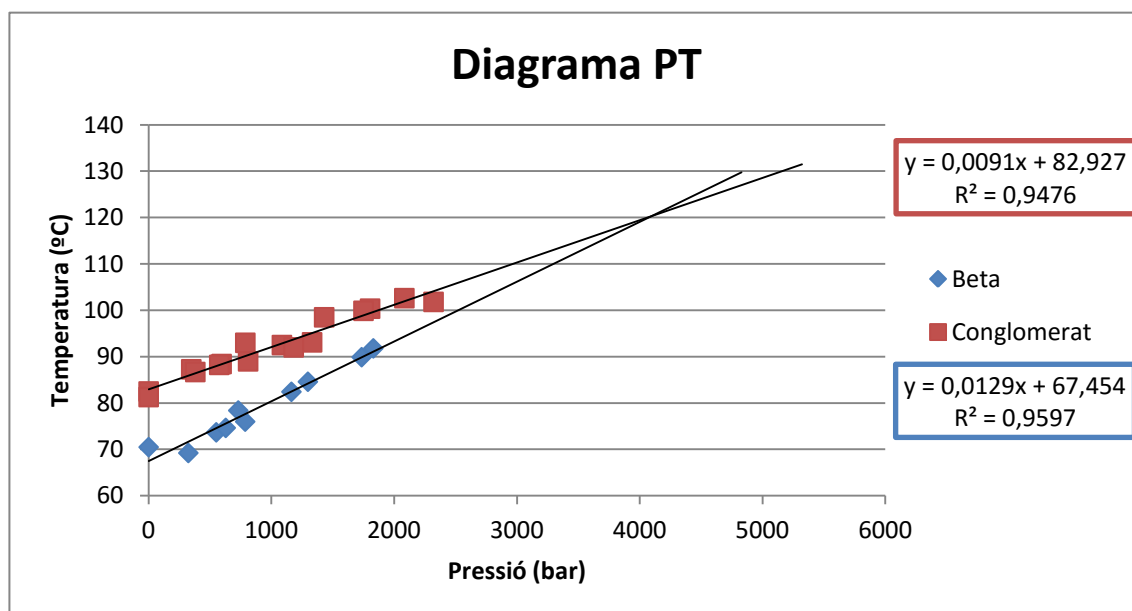


Figura 7.5.: Intersecció entre les rectes P-T de la forma beta i el conglomerat.



8. Costos del projecte

El projecte s'ha realitzat al Laboratori de Caracterització de Materials del Departament de Física e Enginyera Nuclear de l'Escola Tècnica Superior de Enginyeria Industrial de Barcelona, mitjançant els equips d'anàlisi tèrmiques disponibles en aquest.

Els costos del projecte han de contemplar tots els costos derivats de la utilització dels equips així com els recursos humans dedicat i el cost del compost estudiat.

Per fer un estudi amb més profunditat dels costos, aquets es desglossen en el següents apartats:

- Amortització dels equips utilitzats (*Taula 8.1.*):

Equip utilitzat	Preu de l'equip (€)	Amortització (€/h)	Temps d'ús (h)	Cost (€)
DSC	60.000	7	40	280
DTA	19.662,97	13	250	3.250
Difracció raig X	220.000	50	40	2.000
Altres*		/		30
TOTAL				5.560

Taula 8.1.: Costos de l'amortització dels equips utilitzats.

*(Inclou la nevera, la balança i els ordinadors)

- Recanvis (*Taula 8.2.*):

Recanvi	Preu del recanvi (€)	Nº d'unitats utilitzades durant el projecte	Cost (€)
Termoparell	55,95	2	111,90

Taula 8.2.: Costos dels recanvis utilitzats.

- Productes consumits (*Taula 8.3.*):

Producte	Preu unitari (€)	Nº d'unitats utilitzades durant el projecte	Cost (€)
Estany (100 g)	33,90	1	33,90
Silicon líquid (1 l)	40	1	40
TOTAL			73,90

Taula 8.3.: Costos dels productes utilitzats.

- Compostos analitzats (*Taula 8.4.*):

Compost	Preu unitari (€)	Massa (g)	Unitats	Cost (€)
Compost racèmic	104,50	5	1	104,50
Enantiòmer	123,50	5	1	123,50
TOTAL				228

Taula 8.4.: Costos dels compostos utilitzats.



- Hores dedicades a la realització del projecte (*Taula 8.5.*):

Concepte	Preu (€/h)	Nº d'hores	Cost (€)
Hores dedicades	30	200	6.000

Taula 8.5.: Costos de les hores

Finalment agrupant tots els costos anteriorment descrits més altres com els costos dels subministres utilitzats, s'obtenen els de la *taula 8.6.*:

Partida	Cost (€)
Amortització dels equips	5.560
Recanvis	111,90
Productes utilitzats	73,90
Compostos analitzats	228
Hores dedicades	6.000
Material d'oficina i laboratori	20
Aigua i electricitat	100
TOTAL	12.093,80

Taula 8.6.: Costos totals



9. Estudi de sostenibilitat

9.1. Impacte social

A l'àmbit farmacèutic és molt important tenir caracteritzats els compostos i conèixer bé el seu comportament fisicoquímic. Les tècniques d'anàlisi tèrmica són molt útils en aquests aspectes. En aquest treball s'han estudiat dos compostos diferents on només un d'ells s'utilitza en l'àmbit farmacèutic.

Quan s'analitza un producte els resultats obtinguts, sobretot la detecció de polimorfs, poden tenir un gran impacte social degut a que pot arribar a ajudar a millorar l'efectivitat de les formes farmacèutiques ja existents, preveure canvis de solubilitat o fins i tot provocar la retirada del producte del mercat. Per això es considera que l'impacte social és favorable.

9.2. Impacte ambiental

Realitzar un estudi de caracterització termodinàmica sempre sol ser el primer pas del procés d'elaboració de fàrmacs i tot això junt amb la producció del producte genera un consum energètic i uns residus. Per a realitzar un estudi tèrmic d'un producte s'ha d'utilitzar molta energia i requereix la utilització de productes contaminats dels quals s'ha de tenir molta cura a l'hora de la seva eliminació.

És per això que es considera que tot i que genera un gran impacte mediambiental, és necessari realitzar el procés. Per això s'haurien de desenvolupar millores per a poder reduir la quantia d'aquest impacte.

9.3. Impacte econòmic

Avui en dia totes les indústries es mouen en cerca del benefici més gran que es pugui obtenir, també un punt clau d'aquest àmbit és el tema de les patents, ja que a les empreses els interessa poder patentar un nou producte o bé descobrir com generar d'una forma diferent un producte ja existent, és per això que la quantitat de fons destinat a la recerca i desenvolupament cada cop és major.

No tot ha de ser un impacte positiu perquè al no estudiar a fons els possibles polimorfismes d'un producte aquest podria sofrir canvis abans de la seva comercialització. Això pot portar a terme que el producte sigui invàlid o bé que causi problemes de salut als clients. Els dos casos desemboquen en una pèrdua econòmica important.





Conclusions

Finalment, en la *figura 10.1* es mostren conjuntament les evolucions dels punts de fusió de les mostres estudiades en funció de la pressió.

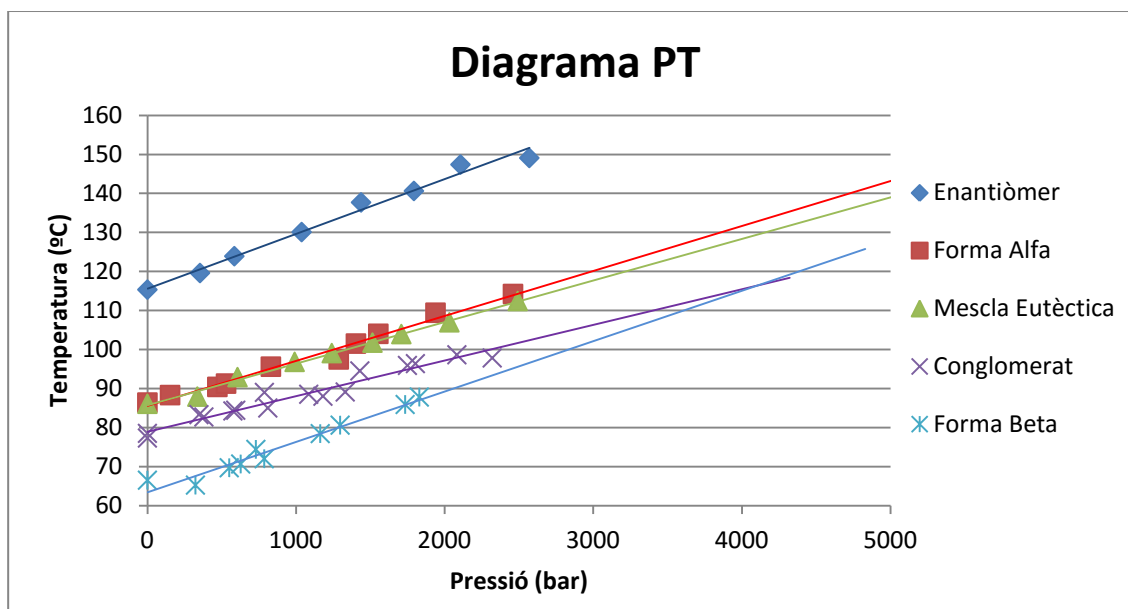


Figura 10.1.: Diagrames Pressió –Temperatura dels compostos estudiats

De l'anàlisi dels resultats presentats en el projecte, i tenint en compte els objectius proposats es pot dir que:

- Comparant els diagrames de pressió-temperatura dels primers escalfaments del racemat (forma alfa) i la mescla eutèctica, no es veu cap encreuament en les seves corbes de fusió. Per tant el diagrama de fases binari es mantindrà estable tant a pressió atmosfèrica com per al rang de pressions estudiades.
- Els segons escalfaments permeten estudiar l'evolució de la fusió del conglomerat, el qual sempre es situa a més baixa temperatura que el racemat, cosa que resulta coherent amb els resultats obtinguts en la conclusió a).
- Finalment, el encreuament trobat a alta pressió entre la forma beta i el conglomerat ens indica que l'ordre d'estabilitat dels diagrames binaris metastables, involucrant a la forma beta o el conglomerat, canviarien amb la pressió.





Agraïments

Vull agrair a la meva tutora María del Barrio, per total l'ajuda brindada i el temps que ha dedicat al projecte. Així com al professor Josep Lluís Tamarit per l'oportunitat de realitzar el projecte i conèixer aquesta branca de la física.





Bibliografia

Referències Bibliogràfiques:

A continuació es presenten les referències bibliogràfiques citades al projecte:

COLLET, A. i VIGNÉ-MAEDER, F. Sur l'augmentation de la fréquence des d'augmentations spontanées par cristallisation des racémiques sous haute pression. 1995

FACULTAT DE CIÈNCIES MÈDICAS. Medicamentos quirales, 2004.

[medicina.usac.edu.gt/quimica/quiral/aplicaciones.htm]

HE, Q., ZHU, J., GOMAA, H., JENNINGS, M. I SOHRAB, R. Identification and Characterization of Solid-State Nature of 2-Chloromandelic Acid. 2009

HE, Q., ROHANI, S., ZHU, J. I HASSAN, G. Crystallization of the Racemic Compound and Conglomerate of (RS)-2-Chloromandelic Acid. 2010

IBÁÑEZ, J.A. i ORTEGA, M.R. Lecciones de Física (Terminología 2). Córdoba: Universidad de Córdoba, 1994, p. 221-292.

LORENZ, H., VON LANGERMANN, J., SADIQ, G., SEATON, C.C., DAVEY, R.J. i SEIDEL-MORGENSTERN, A. The Phase Behavior and Crystallization of 2-Chloromandelic Acid: The Crystal Structure of the Pure Enantiomer and the Behavior of Its Metastable Conglomerate. 2011

RITVELD, I. B., BARRIO, M., TAMARIT, J.L., DO, B. I CÉOLIN, R. Enantiomer Resolution by Pressure Increase: Inferences from Experimental and Topological Results for the Binary Enantiomer System (R)- and (S)-Mandelic Acid. 2011.

SEARS, F.W. i SALINGER, G.L. Termodinámica, teoría cinética y termodinámica estadística (Segunda Edición). Barcelona: Editorial Reverté, S.A., 1980, p. 2-69

THÉO HENRIET, M. Stabilité d'une matière première pharmaceutique à l'état solide: le dichlorhydrate de triéthylentétramine. Tesis Doctoral, Université de Paris Descartes, 2012.

Bibliografia Complementària:

Les referències que es presenten a continuació no han estat comentades al projecte, però s'han consultat durant la seva realització.



- Transicions de fase sòlid-sòlid:

BURGER, A. i RAMBERGER, R. On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals I. Theory of thermodynamic rules. *Microchimica Acta*. Viena: Springer-Verlag, 1979, p.259-271.

DOELKER, E. Modificacions cristalines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Vol. 60, 2002, p. 161-176.

RAMOS, M.A., SHMYT'KO, I.M., ARNAUTOVA, E.A., JIMÉNEZ-RIOBÓO, R.J., CAPITÁN, M.J. RODRÍGUEZ-MORA, V. i VIEIRA, S. On the phase diagram of polymorphic ethanol: Thermodynamic and structural studies. *Journal of Non-Crystalline Solids*. Vol. 352, 2006, p. 4769-4775

- Tècniques d'anàlisi tèrmica:

PHADESHIA, H. K. D. H. *Differential Scanning Calorimetry*. University of Cambridge, Materials Science & Metallurgy, 2010.

[8] Pizarro, Á. Diseño y construcción de un Analizador Térmico Diferencial de alta presión para bajas temperatura. Proyecto Final de Carrera, Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona, 2004.

[<http://upcommons.upc.edu/pfc/handle/2099.1/2702>, 20 de febrero de 2014]

ROUQUEROL, J. *Nomenclature of Thermal Analysis*. IUPAC, 2012.

[http://www.iupac.org/fileadmin/user_upload/publications/recommendations/rouquerol_prs.pdf, 17 de marzo de 2014]

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID. OPEN COURSE WARE. Métodos de análisis térmico. Madrid: 2008.

[http://ocw.uc3m.es/ciencia-e-oin/caracterizacion-de-materiales/material-de-clase1/Apuntes_MeTODOS_DE_ANALISIS_TERMICO.pdf, 12 de abril de 2014]

VOICU, A. Determination of Temperature-Pressure phase diagrams: Calibration of DTA systems and application to organic materials. Proyecto Final de Carrera, Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona, 2012.

- L'àcid 2-CloroMandelic

LORENZ, H., VON LANGERMANN, J., SADIQ, G., SEATON, C.C., DAVEY, R.J., SEIDEL-MORGENSTERN, A. The Phase Behavior and Crystallization of 2-Chloromandelic Acid:



The Crystal Structure of the Pure Enantiomer and the Behavior of Its Metastable Conglomerate. 2010

GILKS, S.E., DAVEY, R.J., MUGHAL, R.K., SADIQ, G., BLACK, L. Crystallization of 2-Chloromandelic Acid: Solubility, Formation of the Metastable Conglomerate, and Use of a Nonaqueous Emulsion To Prepare an Enantiomerically Enriched Product. 2013

