

Межрегиональная олимпиада школьников

«Будущие исследователи — будущее науки»

Сравнение термодинамических свойств бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата

Секция: Химия

Научный руководитель: к.х.н. Ю.А. Сармини, старший преподаватель
кафедры физической химии ННГУ
им. Н.И. Лобачевского

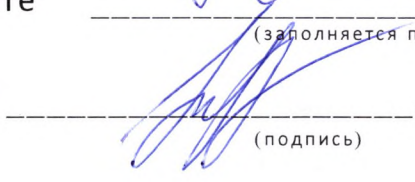
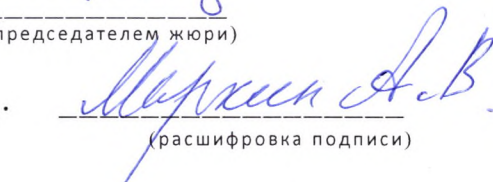
(ученая степень, звание, должность)

 
(подпись) (расшифровка подписи)

Количество баллов,
полученных на защите

86 баллов
(заполняется председателем жюри)

Председатель жюри

 
(подпись) (расшифровка подписи)

Работу выполнил(а)
учащий(ая)ся 11 класса

МБОУ «Лицей №40»
(полное наименование учебного заведения)

г. Нижний Новгород
(название населенного пункта)

Носова Мария Владимировна
(Ф.И.О. учащегося ПОЛНОСТЬЮ)

Саров
2025 год

Содержание

Введение	2
1. Глюкокортикоидные гормоны, область их применения	3
1.1. Стероидные гормоны	3
1.2. Фармакология глюкокортикостероидных гормонов.....	4
2. Фармацевтические свойства некоторых глюкокортикостероидов.....	6
3.1. Бетаметазон дипропионат	6
3.2. Бетаметазон валерат	7
Обзор литературы.....	8
1. Термодинамические свойства метилпреднизолона	8
2. Термодинамические свойства метилпреднизолона ацепоната	11
3. Полиморфизм бетаметазона валерата	15
Экспериментальная часть.....	18
1. Калориметрическая аппаратура и методики экспериментальных измерений .	18
1.1 Адиабатический вакуумный калориметр БКТ-3	19
1.2 Дифференциальный сканирующий калориметр DSC 204 F1 Phoenix	22
1.3 Термогравиметрический анализатор TG 209 F1 Iris	25
2. Методы обработки экспериментальных данных.....	27
2.1 Теплємкость.....	27
2.2 Расчет стандартных термодинамических функций.....	28
2.3 Мультифрактальная обработка.....	29
3. Характеристики изученных образцов	30
3.1 Бетаметазон дипропионат	30
3.2 Бетаметазон валерат	31
4. Результаты и обсуждение.....	32
Выводы	41
Список литературы.....	42

Введение

Актуальность выбранной темы: синтетические стероидные гормоны, в частности глюкокортикостероиды, повсеместно используются в клинической практике при лечении различных заболеваний. Глюкокортикоидная активность и продолжительность действия синтетических препаратов выше, чем у кортизона и гидрокортизона (природных гормонов).

Таким образом, на сегодняшний день важной и актуальной задачей является исследование термодинамики синтетических глюкокортикостероидов, а также изучение зависимостей их свойств от химической природы и структуры. Использование высокоточных методов калориметрии, таких как адиабатическая вакуумная и дифференциальная сканирующая калориметрия, позволяет получить и проанализировать свойства стероидных гормонов в широком интервале температур.

Цель работы: комплексное исследование и сравнение термодинамических свойств бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата.

Задачи:

1. Определение начала разложения фармацевтических субстанций бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата;
2. Изучение температурной зависимости теплоёмкости бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата в интервале от 6 – 520 К; выявление в данной области температур фазовых переходов, определение и физико-химическая интерпретация их термодинамических характеристик;
3. Расчет стандартных термодинамических функций (теплоемкости, энтальпии, энтропии и функции Гиббса) по экспериментальным данным для разных физических состояний бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата;
4. Проведение мультифрактальной обработки низкотемпературной теплоемкости ($T = 20-50$ К) для установления типа топологии структуры соединения;

5. Сравнительный анализ термодинамических характеристик изучаемых гормонов с литературными данными.

Методы:

1. Термогравиметрический анализ;
2. Прецизионная адиабатическая вакуумная калориметрия и высокоточная дифференциальная сканирующая калориметрия;
3. Сравнительный анализ полученных данных;

Теоретическая и практическая значимость работы: стандартные термодинамические характеристики глюкокортикостероидов необходимы как данные фундаментального характера, которые могут использоваться при планировании и проведении научных разработок синтеза, а также при подготовке лекций и практических занятий курса медицинской химии.

Личный вклад исследователя: автором проведен анализ научной литературы, выполнены все необходимые эксперименты и опыты по определению термодинамических свойств изученных образцов, сделаны все представленные в работе расчеты, обработка и интерпретация полученных результатов.

1. Глюкокортикоидные гормоны, область их применения

1.1. Стероидные гормоны

Стероидные гормоны — группа физиологически активных веществ, регулирующих процессы жизнедеятельности у животных и человека. Они

подразделяются на гормоны коркового слоя надпочечников (глюкокортикостероиды и минералокортикоиды) и половых желез (прогестогены, андрогены и эстрогены) [1].

Все стероидные гормоны построены на основе 17-углеродной структуры цикlopentanпергидрофенантрена (стерана) (рис. 1-2), включающей три шестичленных кольца и один пятичленный. Дополнительные атомы углерода могут присоединяться по положениям 10 и 13 или в виде ответвления – по C-17.

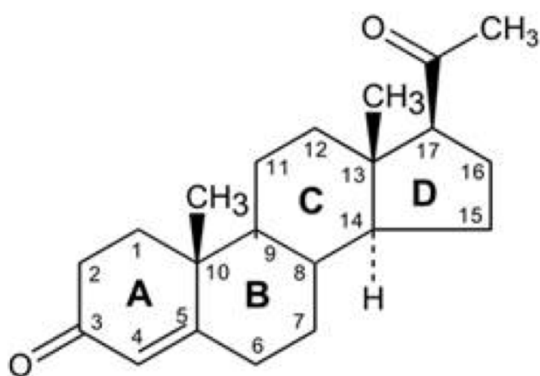


Рис. 1. Циклопентанпергидрофенантрен (стеран)

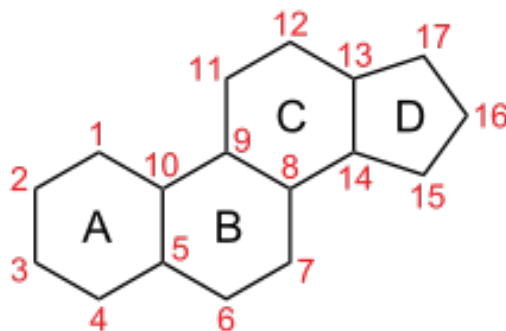


Рис. 2. Ядро стерана (эстран)

1.2. Фармакология глюкокортикостероидных гормонов

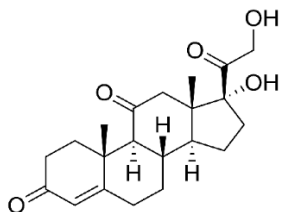
Изучение структуры и механизмов действия гормонов показало, что глюкокортикоидную активность проявляют стероиды, имеющие двойную связь между C₄ и C₅, кетонные группы у C₃ и C₂₀ и гидроксильные группы у C₁₁ и C₂₁. Изменения молекулы в этих участках приводят к потере биологической активности.

В клинической практике применяются природные глюкокортикоиды (кортизон и гидрокортизон) и их синтетические аналоги (рис. 3). Последние, в свою очередь, делятся на нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон).

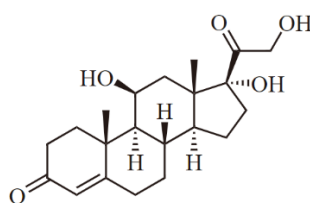
При приеме внутрь глюкокортикоиды быстро и почти полностью всасываются из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0.5–1.5 ч. Глюкокортикоиды связываются в крови с транскортином и альбумином (белки в плазме крови, которые осуществляют транспортировку гормонов), причем

природные глюкокортикоиды связываются с белками на 90–97%, синтетические — на 40–60%.

ПРИРОДНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

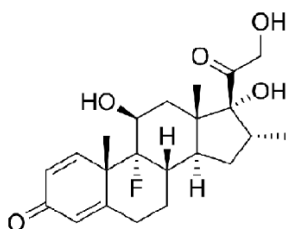


Кортизон C₂₁H₂₈O₅

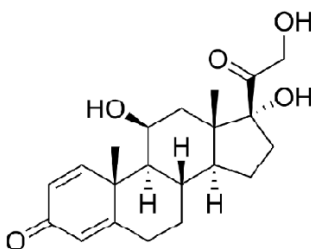


Кортизол C₂₁H₃₀O₅

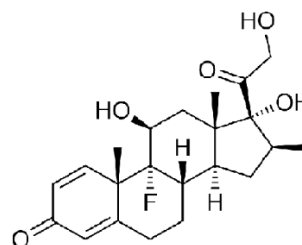
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ



Дексаметазон C₂₂H₂₉FO₅



Преднизолон C₂₁H₂₈O₅



Бетаметазон C₂₂H₂₉FO₅

Рис. 3. Некоторые примеры природных и синтетических глюкокортикостероидов

В зависимости от продолжительности лечебного действия все глюкокортикоиды делятся на 3 группы:

1. Короткого действия – $t_{1/2}$ биол.¹ = 8-12 ч. (гидрокортизон, кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон);
2. Средней продолжительности действия – $t_{1/2}$ биол. = 18-36 ч. (триамцинолон, параметазон)
3. Длительного действия – $t_{1/2}$ биол. = 36-54 ч. (дексаметазон, бетаметазон) [2].

Продолжительность действия глюкокортикоидов зависит от пути/места введения, растворимости лекарственной формы и вводимой дозы.

Глюкокортикоидная активность синтетических препаратов выше, чем у кортизона и гидрокортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с

¹ Период полувыведения гормона из тканей.

природными глюкокортикоидами, связыванием с белком. Особенностью фторированных препаратов является более медленный метаболизм в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств.

Основные варианты клинического использования глюкокортикостероидов – местное (наружное, ингаляционное и др.) и системное (пероральное, парантеральное и др.) применения.

По стойкости и выраженности лечебного противовоспалительного эффекта, а также по переносимости, лучшими являются преднизолон и метилпреднизолон.

Показания для применения глюкокортикостероидов – болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), аллергические реакции, болезни легких (бронхиальная астма), злокачественные опухоли (лейкоз) и др.

Поскольку глюкокортикостероиды являются природными гормонами или их синтетическими аналогами, они не имеют абсолютных противопоказаний. В неотложных случаях гормоны применяются без учета противопоказаний [3].

2. Фармацевтические свойства некоторых глюкокортикостероидов

3.1. Бетаметазона дипропионат

Бетаметазона дипропионат представляет собой сложный дипропионатный эфир бетаметазона, в котором гидроксильные атомы водорода в положениях 17 и 21 заменены пропионильными группами [4]. Бетаметазона дипропионат связывается со специфическими внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами (GR), а затем связывается с ДНК, модифицируя экспрессию генов.

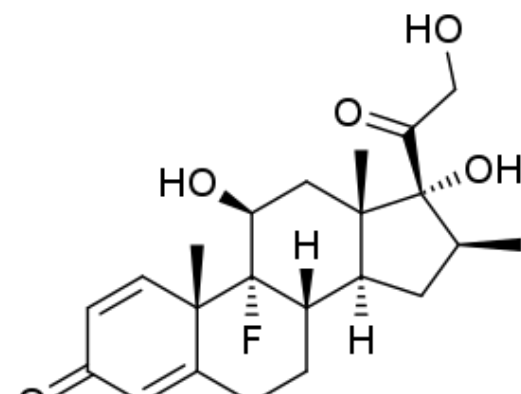


Рис. 4. Структурная формула бетаметазона

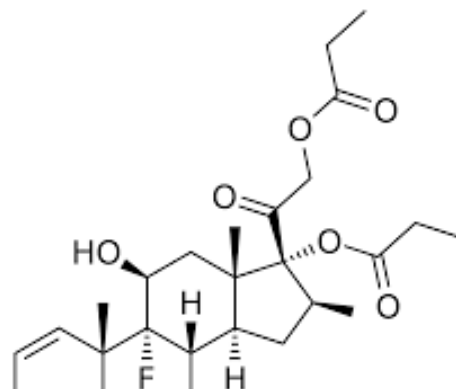


Рис. 5. Структурная формула бетаметазона дипропионата

Синтез некоторых противовоспалительных белков индуцируется, в то время как синтез некоторых медиаторов воспаления ингибируется. В результате, снижение хронических воспалений. Структурные формулы бетаметазона и бетаметазона дипропионата изображены на рис. 4, 5.

Бетаметазона дипропионат – второй по силе воздействия топический глюкокортикостероид после клобетазола пропионата, является b-изомером дексаметазона. Его молекула содержит один атом фтора, что существенно уменьшает риск развития побочных эффектов без снижения противовоспалительной активности. Бетаметазона дипропионат тормозит накопление лейкоцитов, снижает сосудисто-тканевую проницаемость, препятствует развитию воспалительного отека [5].

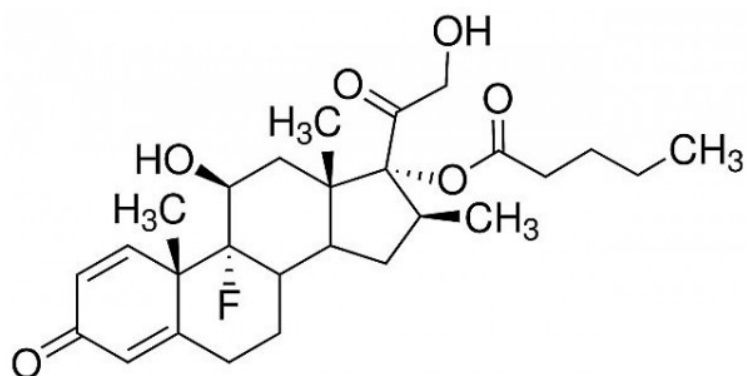
Препараты с бетаметазона дипропионатом широко применяются в дерматологической практике для лечения ряда кожных заболеваний (псориаза и др.). Препарат Акридерм ГК является одним из самых известных гормональных кремов с бетаметазоном дипропионатом. Крем Акридерм ГК имеет гидрофильную эмульсионную основу (водная и масляная фазы) с увлажняющим действием, содержит бетаметазон дипропионат, клотримазол, гентамицин и пропилпарагидроксибензоат (нипазол) в качестве вспомогательного вещества, обладающего антимикробным и антисептическим действием.

Бетаметазона дипропионат считается лиофильным (гидрофобным) препаратом из-за пропионильных групп в положениях 17 и 21, благодаря которым он растворяется в жирах и проникает в кожу.

3.2. Бетаметазон валерат

Валерат бетаметазона представляет собой сложный эфир бетаметазона, в котором гидроксильный атом водорода в положении 17 заменен на пентаноатный эфир. Структурная формула бетаметазона валерата представлена на рис. 6.

Рис. 6. Структурная формула бетаметазона валерата



Бетаметазона валерат имеет сходные фармакологические свойства с бетаметазона дипропионатом, так как они относятся к одному классу глюкокортикоидов.

Обзор литературы

1. Термодинамические свойства метилпреднизолона

В работе [6] изучена температурная зависимость теплоемкости метилпреднизолона в интервале от 6 до 350 К методом адиабатической вакуумной

калориметрии. Метилпреднизолон был приобретен у компании Hongsu Fan. Отсутствие воды в метилпреднизолоне подтверждали титрованием по Карлу Фишеру, а также чистоту вещества подтверждали хроматографически (содержание примесей 0.1 мас. %). Образец представляет собой индивидуальное кристаллическое соединение.

Для измерения теплоемкости в калориметрические ампулы помещали 0.3598 г вещества, было получено 126 экспериментальных точек. Теплоемкость вещества составляла от 30 до 50% от общей теплоемкости.

Температурная зависимость метилпреднизолона приведена на рис. 7. Теплоемкость образца плавно и вполне закономерно увеличивается с ростом температуры.

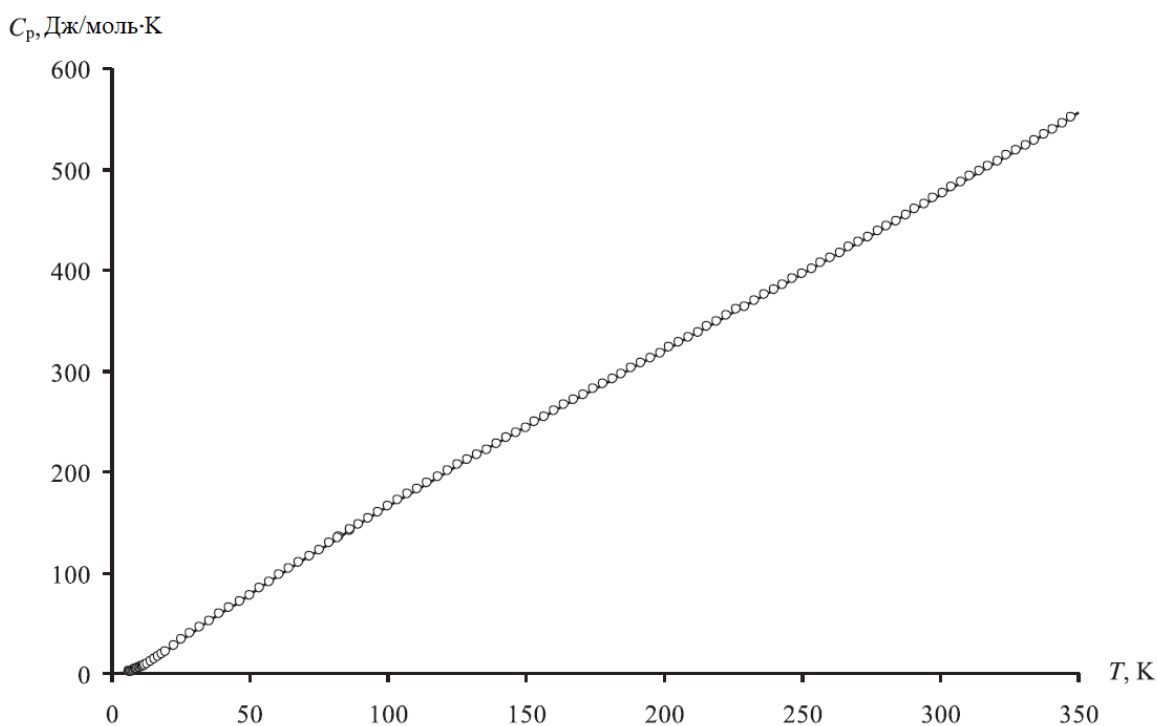


Рис. 7. Температурная зависимость теплоемкости метилпреднизолона

Далее экспериментальные значения разбивали на температурные интервалы и сглаживали полиномиальными уравнениями со специально подобранными коэффициентами.

Авторами были рассчитаны стандартные термодинамические функции метилпреднизолона, для этого экспериментальные значения от температуры начала измерений до $T \rightarrow 0$ были экстраполированы по функции теплоемкости

Дебая. Расчет значений энтальпий и энтропий нагревания произведен интегрированием кривых $C_p = f(T)$ и $C_p = f(\ln T)$, соответственно. Функции Гиббса рассчитывали по уравнению Гиббса-Гельмгольца. Погрешность вычисленных значений функций составляет около $\pm 2\%$ при $T < 20$ К, $\pm 0.5\%$ в интервале 20–40 К, $\pm 0.2\%$ в интервале 40–350 К. Значения стандартных термодинамических функций приведены в табл. 1.

Таблица 1

Стандартные термодинамические функции метилпреднизолона

$M(C_{22}H_{30}O_5) = 374.4706$ г/моль, $p^\circ = 0.1$ МПа

T, K	$C_p^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$[H^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль	$S^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$[-G^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль
0	0	0	0	0

5	0.981	0.00123	0.328	0.000411
10	6.06	0.0174	2.37	0.00626
20	22.80	0.1555	11.27	0.06988
30	42.63	0.4868	24.43	0.2462
40	60.39	1.002	39.13	0.5633
50	78.27	1.695	54.53	1.031
60	96.39	2.568	70.39	1.655
70	114.2	3.622	86.60	2.440
80	131.5	4.851	103.0	3.388
90	149.3	6.256	119.5	4.500
110	182.1	9.572	152.7	7.222
130	213.9	13.53	185.7	10.61
150	245.0	18.12	218.5	14.65
170	275.3	23.33	251.0	19.34
190	305.3	29.13	283.3	24.69
210	335.6	35.54	315.3	30.67
230	365.9	42.56	347.2	37.30
250	396.3	50.18	379.0	44.56
270	427.1	58.41	410.6	52.46
290	458.9	67.27	442.3	60.98
298.15	472.1	71.06	455.2	64.64
310	491.2	76.77	473.9	70.15
330	522.5	86.91	505.6	79.94
350	556.8	97.69	537.3	90.37

2. Термодинамические свойства метилпреднизолона ацепоната

В статье [7] изучена температурная зависимость метилпреднизолона ацепоната в интервале от 7 до 346 К с помощью адиабатической вакуумной калориметрии. Метилпреднизолон ацепонат был приобретен у компании Fluka. Для идентификации фазы вещества авторами была проведена рентгенограмма, отсутствие воды в образце подтверждали титрованием по Карлу Фишеру. Было выявлено, что приобретенный метилпреднизолон ацепонат содержит 0.1 мас. % и

является индивидуальным кристаллическим соединением с тригональной модификацией.

Для измерения теплоемкости в калориметрическую ампулу помещали 0.34941 г вещества, было получено 223 экспериментальные точки. Теплоемкость вещества составляла от 30 до 50% от общей теплоемкости.

Температурная зависимость метилпреднизолона ацепоната изображена на рис. 8. Теплоемкость вещества плавно и вполне закономерно увеличивается с ростом температуры, исключая аномальную область 102–140 К. Энтальпию перехода рассчитали, как площадь под кривой $C_p = f(T)$ в области аномалии, а температура перехода определялась по наибольшему значению теплоемкости:

$T_{tr} = (131 \pm 0.1)$ К, $\Delta_{tr}H^\circ = (220 \pm 2)$ Дж/моль. Согласно данным низкотемпературной рентгеновской дифракции, данный переход является фазовым переходом второго рода, структурных изменений вблизи перехода не наблюдали.

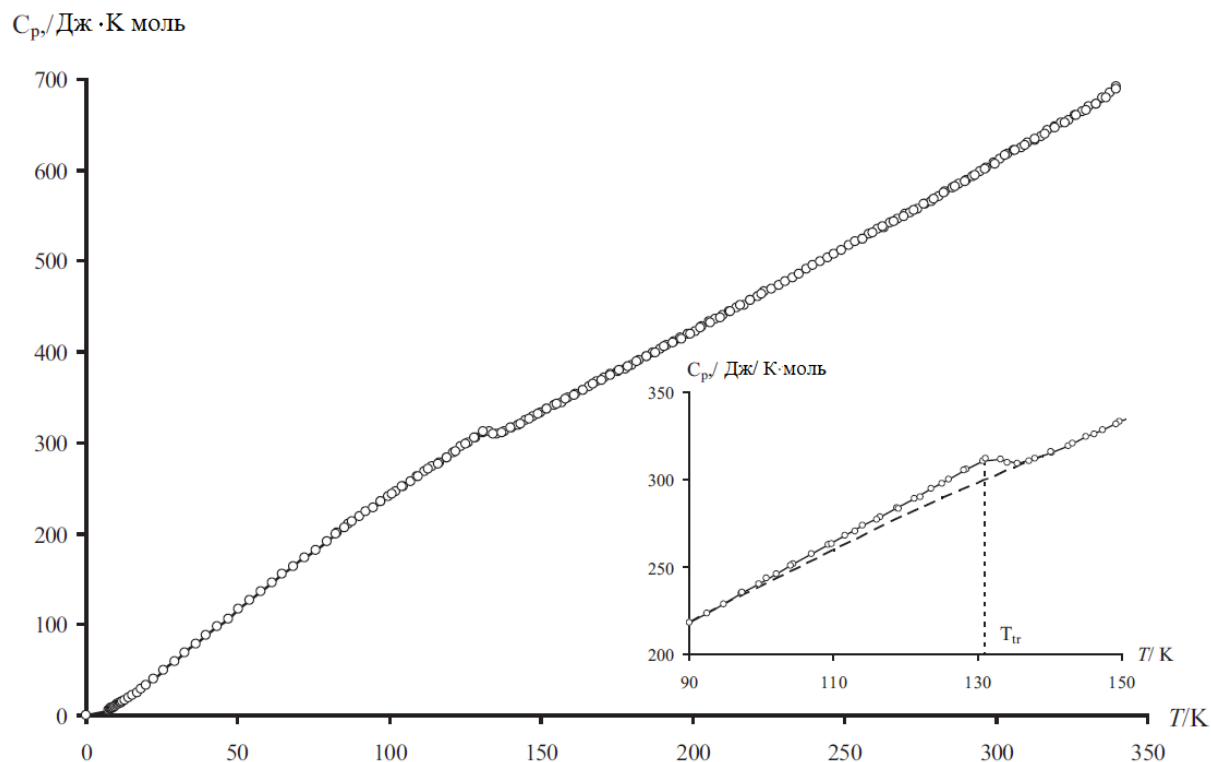


Рис. 8. Температурная зависимость теплоемкости метилпреднизолона ацепоната

Авторами были рассчитаны стандартные термодинамические функции метилпреднизолона ацепоната, экспериментальные значения от температуры начала измерений до $T \rightarrow 0$ были экстраполированы по функции теплоемкости

Дебая. Расчет значений энтальпий и энтропий нагревания произведен интегрированием кривых $C_p = f(T)$ и $C_p = f(\ln T)$, соответственно. Функции Гиббса рассчитывали по уравнению Гиббса-Гельмгольца. Погрешность вычисленных значений функций составляет около $\pm 2\%$ при $T < 20$ К, $\pm 0.5\%$ в интервале 20–40 К, $\pm 0.2\%$ в интервале 40–350 К. Значения стандартных термодинамических функций приведены в табл. 2.

Таблица 2

Стандартные термодинамические функции метилпреднизолона ацепоната

$M(C_{22}H_{30}O_5) = 472.5347$ г/моль, $p^\circ = 0.1$ МПа

T, K	$C_p^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$[H^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль	$S^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$-[G^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль
0	0	0	0	0
5	1.870	0.00235	0.628	0.000786
10	11.0	0.0325	4.44	0.0119
15	21.09	0.1126	10.80	0.0494
20	33.51	0.2479	18.50	0.1220
25	47.69	0.4506	27.49	0.2365
30	61.69	0.7243	37.43	0.3985
40	89.06	1.477	58.90	0.8787
50	115.0	2.498	81.57	1.581
60	142.6	3.787	105.0	2.513
70	167.5	5.339	128.9	3.682
80	193.1	7.141	152.9	5.091
90	218.2	9.200	177.1	6.741

100	241.2	11.50	201.3	8.633
110	264.5	14.03	225.4	10.77
120	286.4	16.78	249.3	13.14
130	309.4	19.76	273.2	15.75
140	315.4	22.87	296.3	18.60
150	333.0	26.12	318.6	21.68
160	351.0	29.54	340.7	24.97
170	368.7	33.13	362.5	28.49
180	386.3	36.91	384.1	32.22
190	404.0	40.86	405.4	36.17
200	421.8	44.99	426.6	40.33
210	439.9	49.30	447.6	44.70
220	458.2	53.79	468.5	49.28
230	476.5	58.46	489.3	54.07
240	494.9	63.32	509.9	59.07

Таблица 2 (окончание)

T, K	$C_p^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$[H^\circ(T)-H^\circ(0)],$ кДж/моль	$S^\circ(T),$ Дж/(К·моль)	$-[G^\circ(T)-H^\circ(0)],$ кДж/моль
250	513.6	68.36	530.5	64.27
260	532.3	73.59	551.0	69.68
270	550.2	79.00	571.5	75.29
280	568.6	84.60	591.8	81.11
290	588.2	90.38	612.1	87.12
298.15	604.8	95.24	628.6	92.18
300	608.6	96.36	632.4	93.35
310	628.6	102.5	652.6	99.77
320	647.5	108.9	672.9	106.4
330	666.6	115.5	693.1	113.2
340	691.3	122.3	713.4	120.3
346	713.9	126.5	725.6	124.6

3. Полиморфизм бетаметазона валерата

Авторами статьи [8] был изучен полиморфизм и псевдополиморфизм бетаметазона валерата. Обнаружены три полиморфные модификации (I-III) и одна сольватная (растворитель – метанол).

С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что сольватированная форма кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12_1$ с четырьмя молекулами в элементарной ячейке. К кристаллической структуре молекулы расположены в виде столбиков, вытянутых вдоль кристаллографической оси a .

Формы I и II имеют орторомбическую сингонию с четырьмя молекулами в каждой ячейке (пространственная группа $P2_12_12_1$). Тогда как форма III имеет моноклинную сингонию (пространственная группа $P2_1$).

В форме I и сольвате метанола присутствуют водородные связи. Кристаллические структуры форм приведены на рис. 9.

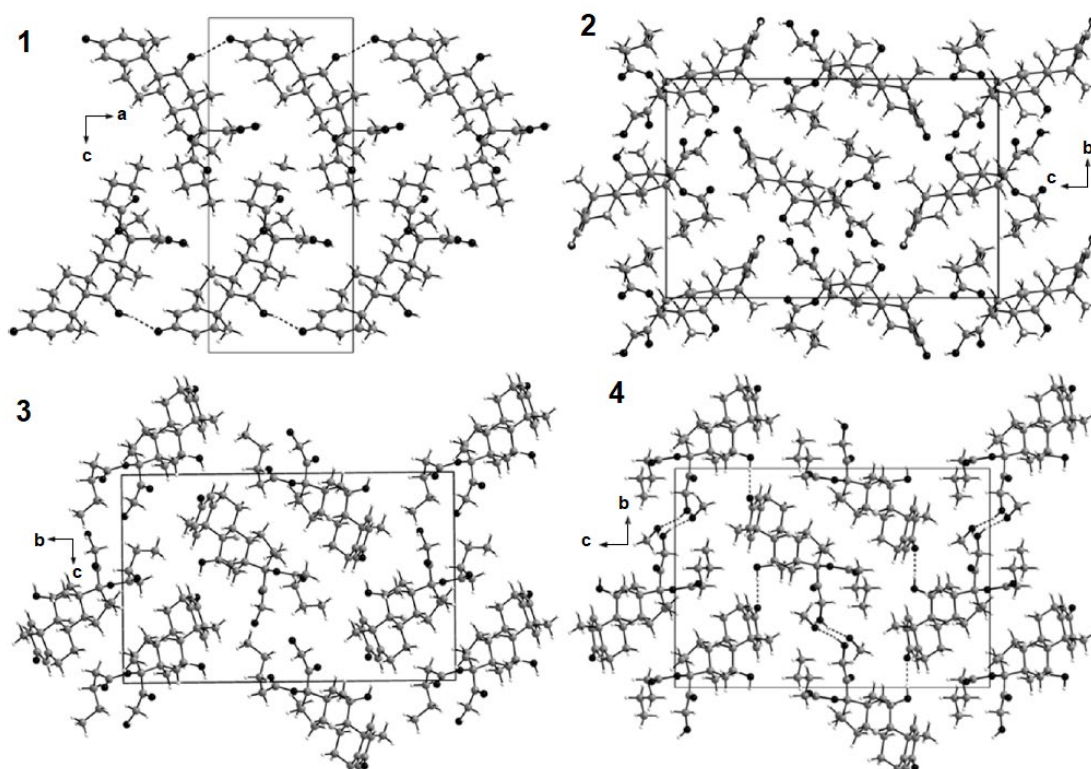


Рис. 9. Кристаллические структуры (форма I (1), форма II (2), форма III (3) и сольватная форма (4))

Все модификации и сольватированная форма имеют различные конформации бетаметазона валерата, приведенные на рис. 10.

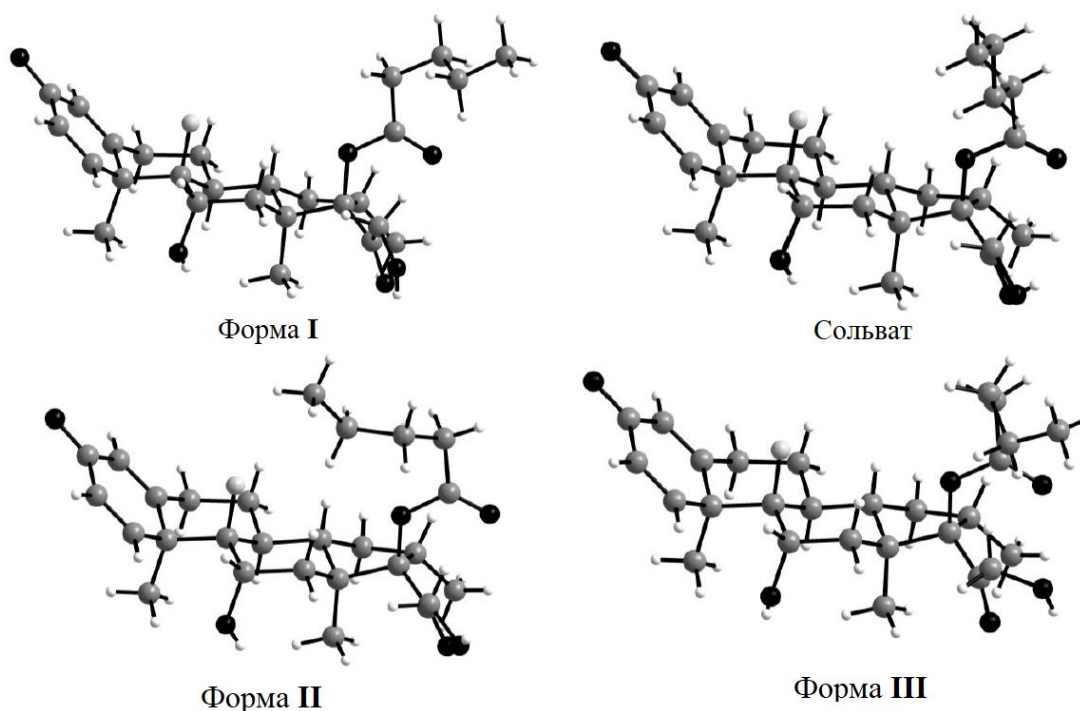


Рис. 10. Конформации бетаметазона валерата в трех полиморфных модификациях и сольватированной форме

Термодинамические и кинетические свойства полиморфных модификаций и сольвата были изучены при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии. Были проведены несколько измерений в атмосфере азота. Температура плавления и энтальпия плавления были определены из нескольких измерений ДСК, данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

Температуры начала (T_n) и скачка пика (T_p) и энтальпии плавления трех форм бетаметазона валерата

	T_n , °C	T_p , °C	ΔH_f , кДж/моль
Форма I	192.6 (192.7)	195.0 (196.6)	32.9 ± 1.1 (31.5 ± 1.0)
Форма II	182.3 (186.4)	182.6 (187.4)	27.0 ± 1.4 (27.0 ± 1.7)
Форма III	107.6	113.1	9.0 ± 0.2

Общий характер поведения бетаметазона валерата при нагревании схематично приведен на рис. 11.

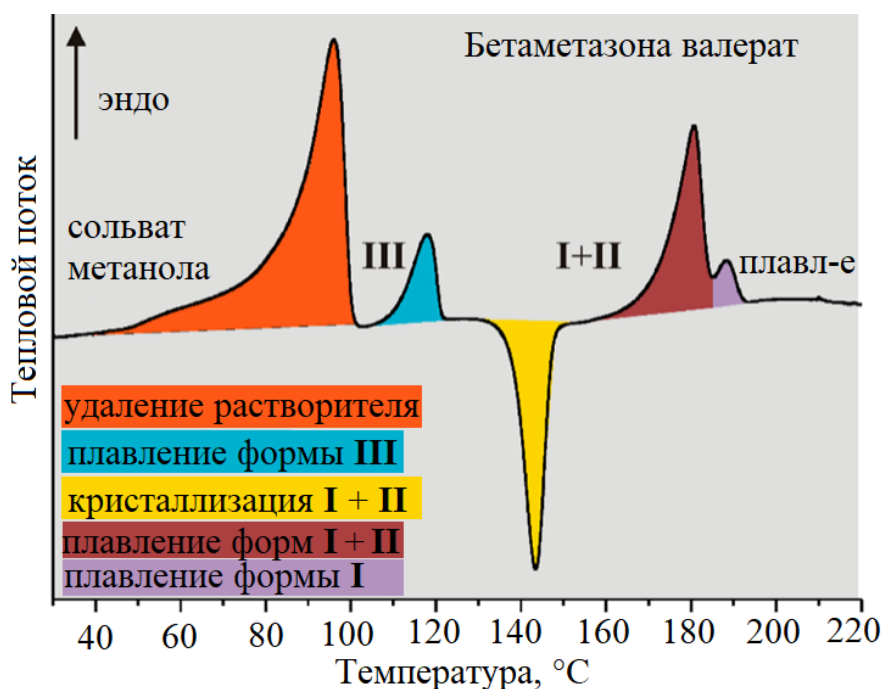
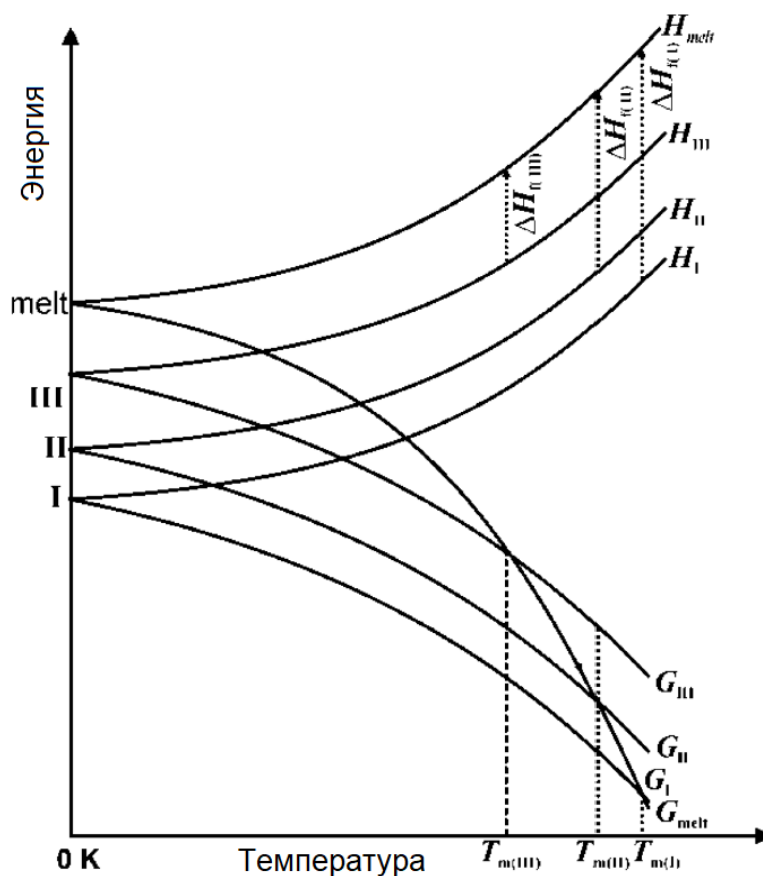


Рис. 11. Общая схема поведения бетаметазона валерата при нагревании

Полиморфных превращений из одной твердой формы в другую между различными модификациями не наблюдалось. Чтобы установить



термодинамическую взаимосвязь между различными формами, была построена энергетическая температурная диаграмма (см. рис. 12). Если полиморфная модификация с более высокой температурой плавления имеет более высокую

энтальпию плавления, то модификации связаны монотропно. В обратном случае – энантиотропно. Форма I, стабильная во всем температурном интервале, имеет самую высокую температуру и энтальпию плавления и связана с другими формами монотропно. Форма II имеет более высокую температуру плавления и энтальпию перехода, чем форма III, соответственно, эти формы также связаны монотропно. Термодинамически стабильной является форма I, остальные формы метастабильны.

Рис. 12. Энергетическая температурная диаграмма для полиморфных форм бетаметазона валерат (прим. melt – плавление; T_m – температура плавления)

Экспериментальная часть

1. Калориметрическая аппаратура и методики экспериментальных измерений

Для исследования температурной зависимости теплоемкости, температур и энтальпий превращений бетаметазона дипропионата, была использована следующая аппаратура: адиабатический вакуумный калориметр БКТ-3 и дифференциально сканирующий калориметр.

1.1 Адиабатический вакуумный калориметр БКТ-3

Для исследования температурной зависимости теплоемкости, температур и энтальпий превращений бетаметазона дипропионата в области 6–350 К использовалась установка БКТ-3 (АОЗТ «Термис» пос. Менделеево, Московская обл.) (рис. 10). Измерения проходят в адиабатичных условиях: в калориметре ампула окружена ширмой (экраном), и температура этой ширмы поддерживается равной температуре ампулы, то между ампулой и его окружающей средой не будет происходить теплообмена.

Установка представляет собой адиабатический вакуумный калориметр с дискретным нагревом. Подробное описание конструкции установки опубликовано в работах [9,10].

Измерительный прибор включает в себя следующие основные элементы:

- миникриостат погружного типа (рис 13);
- блок аналогового регулирования – отвечает за поддержание заданной разности температур;
- компьютерно-измерительная система КИС, работающая со скоростью 10 измерений в секунду и автоматически управляющая измерениями, с возможностью регулирования нужных параметров, отвечает за такие характеристики, как мощность нагревателя калориметра, время протекания тока и температура ампулы.

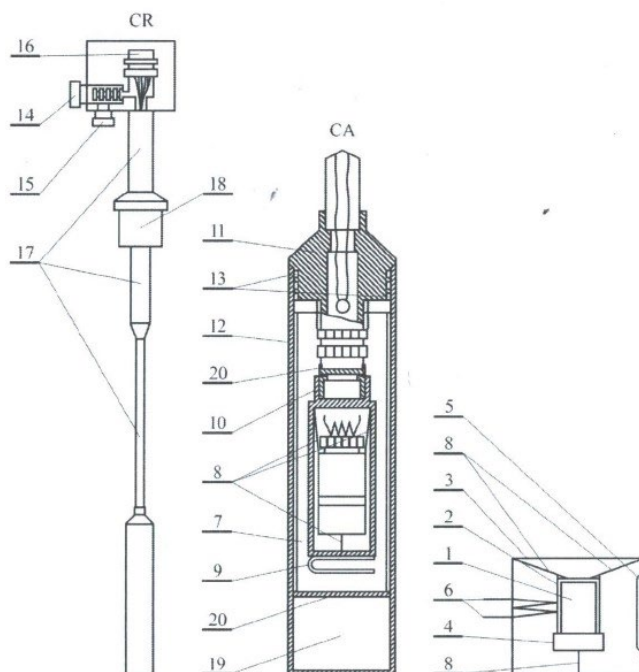


Рис. 13. Калориметрическое устройство и криостат (CR) БКТ-3:

1 – титановая калориметрическая ампула, 2 – медный экран, 3 – медный адиабатический экран, 4 – бронзовая крышка, 5 – железо-родиевый термометр сопротивления, 6 – железо-медная термопара, 7 – экран, покрытый лавсановой пленкой и полированным алюминием, 8 – нейлоновая нить, 9 – стальная пружина, 10 – текстолитовая трубка, 11 – втулка, 12 – вакуумный стакан, 13 – канавки на втулке, 14 – вентиль, 15 – патрубок для соединения с системой предварительного вакуумирования, 16 – разъем-колодка соединительных проводов, 17 – стальная трубка, 18 – гайка, 19 – угольный адсорбер, 20 – алюминиевые диски

Методика эксперимента

1. Закрытие ампулы:

Калориметрическая ампула изготовлена из титана, по форме представляет цилиндр с тонкими стенками, имеет массу ~ 1.8 г и объем 1.5 см³. Сверху ампула герметично закрывается крышкой из бронзы с дополнительным уплотнителем из индия.

Промываем ампулу ацетоном, для того чтобы убрать загрязнения и просушиваем на воздухе не менее 15 минут. Вырезаем индиевую прокладку и измеряем ее массу и массу пустой ампулы ($m_{\text{п}}$, $m_{\text{лп}}$), затем индий вставляем в ступеньку внутри ампулы. Загружаем исследуемое вещество с помощью воронки из кальки до $\frac{3}{4}$ размера ампулы. Измеряем массу ампулы с веществом ($m_{\text{а}}$).

Помещаем ампулу в камеру заполнения, закрепив ее нижним и верхним цанговыми зажимами. Подсоединяем шланг форвакуумного насоса и подушку, заполненную сухим гелием. Включаем насос, откачиваем воздух и в камере происходит разряжение. Затем сравниваем давление в ампуле и камере заполнения (5-7 раз открываем ампулу и клапан). Оставляем на 5-10 минут. Потом впускаем гелий (3-4 раза). Достаем ампулу из камеры заполнения и измеряем ее массу. Затем, считаем разность между первоначальной массой ампулы и уже откаченной. При $\Delta m = (m_a - m_3) \in [0,0004 - 0,001]$ г ампула будет закрыта. Ампулу с исследуемым образцом плотно вставляем в гильзу (медный экран), на боковую поверхность которой намотан нагреватель.

2. Установка ампулы в криостат, предварительная откачка:

Предварительно смазываем бороздку внешнюю сторону втулки пастой КПТ-8 для поддержания вакуумного уплотнения. Затем, надеваем стакан и немного поворачиваем влево и вправо, остатки пасты должны распределиться по границам ширмы. Подключаем криостат к форвакуумному насосу. Открываем вакуумный вентиль, откачиваем установку в течение 5-6 часов до вакуума $10^{-3} - 10^{-5}$ мм. рт. ст., потом закрываем вентиль.

3. Охлаждение криостата:

Для исследования в температурной области $T \leq 80$ К хладагентом является жидкий гелий, а при $T \geq 80$ К – жидкий азот.

Опускаем криостат до дна сосуда Дьюара с жидким азотом и оставляем охлаждаться до температуры жидкого азота (77.35 К), обычно данная процедура занимает 6-8 часов.

4. Измерение теплоемкости:

Далее производится снятие температурной зависимости теплоемкости при помощи программного обеспечения. Измерение теплоемкости происходит в адиабатичном режим в равновесных условиях.

Калориметр калибровали посредством измерения изобарной теплоемкости пустой ампулы. Для проверки надежности работы БКТ-3 нами перед началом

эксперимента были измерены теплоемкости эталонной бензойной кислоты («NIST39J»). Калибровка осуществлялась аналогичным образом

Установлено, что отклонения полученных нами экспериментальных значений образцов от их значений, согласно паспортным данным, составляют:

- $\pm(1.5-2) \%$ в интервале 5-17 К,
- $\pm 0.5\%$ в области 17-40 К,
- $\pm (0.2-0.3) \%$ в области $T > 40$ К.

Отклонения были рассчитаны по уравнению:

$$\Delta = [(C_{\text{эталон}} - C_{\text{изм}}) / C_{\text{эталон}}] \cdot 100\% \quad (1)$$

где $C_{\text{эталон}}$ – теплоемкость в паспорте вещества при данной температуре, $C_{\text{изм}}$ – измеренная теплоемкость.

Аналоговый регулятор температуры отвечает за поддержание адиабатического режима. Нагрев калориметра в течении эксперимента длится от 2 до 8 минут, при этом температура поднималась на 0.3–1.0 К в интервале 5–50 К и на 1.5–3.0 К при $T > 50$ К. Тепловое равновесие достигалось за 6–15 минут и за 15–30 минут в области физических превращений веществ.

Молярную теплоемкость исследуемого вещества рассчитывали по уравнению:

$$C_p^\circ = \{[\int_0^t U I dt / (T_2 - T_1)] - C_k\} \cdot M/m, \quad (2)$$

где C_k – теплоемкость пустого калориметра, $\int_0^t U I dt$ – количество введенной энергии, U – падение напряжения в нагревателе, I – сила тока, t – время пропускания тока через нагреватель, T_1 и T_2 – температуры калориметра до и после его нагрева, соответственно, m и M – масса образца исследуемого вещества и его молекулярная масса, соответственно.

1.2 Дифференциальный сканирующий калориметр DSC 204 F1 Phoenix

Для изучения термического поведения и снятия экспериментальных значений удельной теплоемкости в диапазоне 350 – 570 К был использован высокочувствительный калориметр DSC 204 F1 Phoenix с μ -сенсором (NETZSCH, Германия).

Внешний вид дифференциального сканирующего калориметра DSC 204 *F1 Phoenix* показан на рис. 14. Схема измерительной ячейки прибора представлена на рис. 15. Полностью автоматизированный прибор позволяет проводить классические ДСК-измерения, а также измерения удельной теплоемкости веществ в конденсированном состоянии в температурном интервале от 90 до 1000 К с погрешностью в среднем $\pm 2\%$. Для калориметрического эксперимента достаточно всего несколько мг вещества, что является одной из основных особенностей прибора.



Рис. 14. Внешний вид калориметра DSC 204 *F1 Phoenix*

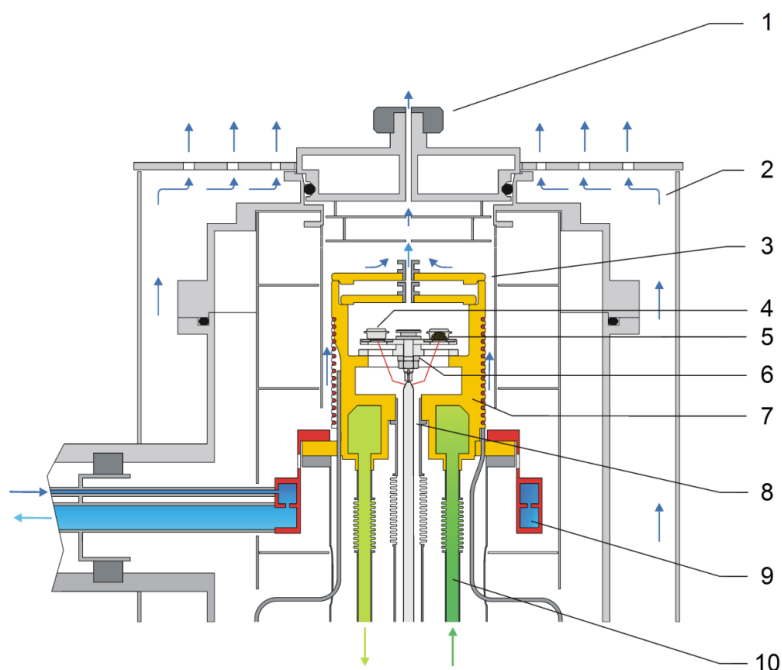


Рис. 15. Схема измерительной ячейки калориметра DSC 204 *F1 Phoenix*: 1 – выходное отверстие для газа; 2 – система воздушного охлаждения; 3 – защитный газ; 4 – стандарт; 5 – образец; 6 – сенсор постоянного теплового потока; 7 – печной блок; 8 – продувочный газ; 9 – циркулирующее охлаждение; 10 – система охлаждения жидким/газообразным азотом

Конструкция калориметра DSC 204 *F1 Phoenix* и методика работы описаны в работах [11,12]. Перед началом эксперимента был проведен ряд стандартных калибровочных экспериментов по измерению термодинамических характеристик плавления *n*-гептана, ртути, индия, олова, свинца, висмута и цинка для проверки надежности работы калориметра. В результате было сделано заключение, что аппаратура и методика измерений позволяют измерять температуры фазовых превращений с погрешностью ± 0.5 K, энтальпий переходов – $\pm 1\%$.

Для расчета удельной теплоемкости требуются величины из трех разных кривых: базовая линия, стандарт, образец. В течение эксперимента сохранялись идентичными следующие параметры эксперимента: поток аргона, скорость потока аргона, начальная температура, скорость нагрева и скорость сканирования, масса тигля и крышки, положение тигля на сенсоре. При измерении теплоемкости образец выдерживался при постоянной температуре (293 K) в течение 30 минут в токе аргона; после этого проводилось нагревание с постоянной скоростью (5 K/мин) до 460 K. Измерения завершались последующим охлаждением системы до

комнатной температуры. Базовая линия и стандартный образец были измерены в том же режиме.

Теплоемкость определялась методом отношений ("Ratio method"); индивидуальные значения C_p° при разных температурах определялись согласно уравнению (3):

$$C_p^\circ = \frac{m_{std}}{m_s} \cdot \frac{DSC_s(T) - DSC_{bl}(T)}{DSC_{std}(T) - DSC_{bl}(T)} \cdot C_{p, std}^\circ, \quad (3)$$

где C_p° – удельная теплоемкость образца при температуре T , $C_{p, std}^\circ$ – удельная теплоемкость стандарта (корунда) при температуре T , m_{std} – масса стандарта, m_s – масса исследованного образца, DSC_s – величина ДСК-сигнала при температуре T из кривой образца (мкВ), DSC_{std} – величина ДСК-сигнала при температуре T из кривой стандарта (мкВ), DSC_{bl} – величина ДСК-сигнала при температуре T из базовой линии (мкВ). Погрешность определения теплоемкости описанным методом составляет около $\pm 2\%$.

С помощью программного обеспечения можно узнать такие характеристики плавления:

1. Максимум температуры
2. Температуры начала и конца плавления (определяется пересечением двух прямых параллельных выбранным осям)
3. Энтальпию плавления (определяется площадью под кривой)

1.3 Термогравиметрический анализатор TG 209 F1 Iris

Для изучения термического поведения и снятия экспериментальных значений температур разложения использовался термогравиметрический анализатор TG 209 F1 Iris (NETZSCH, Германия). Внешний вид термогравиметрического анализатора и схема измерительной ячейки прибора показаны на рис. 16, 17.



Рис. 16. Внешний вид термогравиметрического анализатора TG 209 F1 Iris

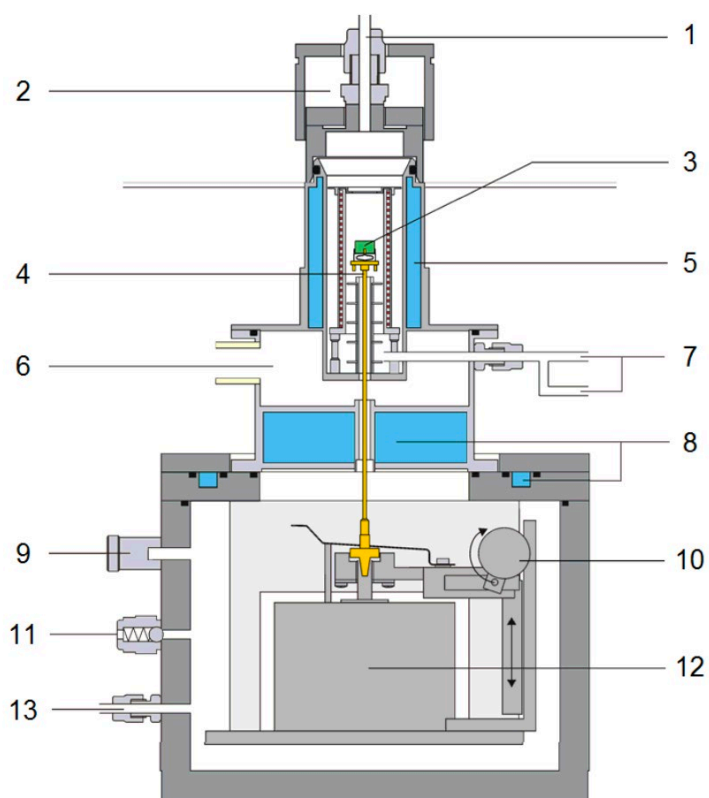


Рис. 17. Схема измерительной ячейки термогравиметрического анализатора TG 209 F1 Iris:

1 – выходное отверстие для газа; 2 – крышка; 3 – образец; 4 – держатель; 5 – система охлаждения; 6 – вакуум; 7 – входное отверстие для продувочного газа; 8 – система термостатирования; 9 – датчик давления; 10 – подъемник держателя; 11 – предохранительный клапан; 12 – термомикровесы; 13 – входное отверстие для защитного газа

Термогравиметрический анализ исследуемого образца был проведен в температурном интервале 25–400 °С со скоростью нагревания 5 К/мин. В качестве продувочного газа был использован аргон высокой чистоты; скорость потока газа – 25 мл/мин.

Термомикровесы TG 209 F1 Iris позволяют фиксировать изменение массы веществ с точностью до ± 0.1 мкг в широком диапазоне температур. Согласно стандартной методике термогравиметрического анализа [13–15] за температуру начала разложения вещества принимается температура, соответствующая потере массы около 2%.

2. Методы обработки экспериментальных данных

2.1 Теплоемкость

Теплоемкость – это скалярная величина равная количеству теплоты, увеличивающему температура тела на один градус.

Средняя теплоемкость гомогенной системы в интервале температур T_2 – T_1 определяется соотношением:

$$C_{\text{ср}} = \frac{Q}{T_2 - T_1} \quad (4)$$

Теплоемкость, соответствующая бесконечно малому, изменению температуры, называется истинной теплоемкостью:

$$C = \left(\frac{\delta Q}{\delta T} \right) \quad (5)$$

При изобарном процессе справедливо уравнение:

$$C_p^\circ = \left(\frac{\delta H}{\delta T} \right) \quad (6)$$

Сглаживание экспериментальных значений теплоемкости проводили с использованием степенных и полулогарифмических полиномиальных уравнений (7–9):

$$C_p^\circ = \sum_{i=0}^n A_i \cdot \left(\frac{T}{30} \right)^i, \quad (7)$$

$$C_p^o = \sum_{i=0}^n B_i \cdot \left(\ln \left(\frac{T}{30} \right) \right)^i, \quad (8)$$

$$\ln C_p^o = \sum_{i=0}^n C_i \cdot \left(\ln \left(\frac{T}{30} \right) \right)^i, \quad (9)$$

где A_i , B_i , C_i – полиномиальные коэффициенты, n – количество коэффициентов в соответствующих полиномиальных уравнениях.

Полиномы были подобраны по принципу, чтобы относительное отклонение экспериментальных значений C_p^o от усредненной кривой $C_p^o = f(T)$ не превышало экспериментальной ошибки определения теплоемкости.

2.2 Расчет стандартных термодинамических функций

Энтальпия – это функция состояния системы, превращение которой равно теплоте полученной системой при постоянном давлении.

Энтропия – мера изменения рассеивания энергии при переходе из одного состояния в другое; дифференциал данной функции состояния системы равен отношению бесконечно малого количества теплоты, сообщенной системе в равновесном процессе к абсолютной температуре.

Функция Гиббса – функция состояния термодинамической системы, равная изменению ее внутренней энергии.

Подробные методы расчета стандартных термодинамических функций опубликованы, например, в работе [17]. Отметим, что расчет стандартных энтальпии, энтропии и функции Гиббса нагревания веществ проводили по соответствующим уравнениям (10-12):

$$H^o(T) - H^o(0) = \int_0^T C_p^o(T) dT, \quad (10)$$

$$S^o(T) = S^o(0) + \int_0^T C_p^o(T) d \ln T, \quad (11)$$

$$G^o(T) - H^o(0) = [H^o(T) - H^o(0)] - T S^o(T), \quad (12)$$

где C_p^o – температурная зависимость теплоемкости вещества.

Экстраполяцию от температуры начала измерений (6–7) К до 0 К проводили по функции теплоемкости Дебая [16] (13):

$$C_p^{\circ} = nD(\theta_D/T), \quad (13)$$

где D – функция теплоемкости Дебая; n и θ_D – специально подобранные параметры.

Подбор параметров производили таким образом, чтобы с ними указанные уравнения описывали экспериментальные значения теплоемкости веществ в интервале от (6–7) К до 18 К с погрешностью в пределах $\sim 1.5\%$. При расчете функций принимали, что при $T < (6-7)$ К уравнение (10) воспроизводит C_p° веществ с той же погрешностью. Погрешность вычисленных значений функций составляет около $\pm 2\%$ при $T < 20$ К, $\pm 0.5\%$ в интервале 20–40 К, $\pm 0.2\%$ в интервале 40–330 К и $\pm (0.5-1.5)\%$ в области 330–550 К.

2.3 Мультифрактальная обработка

В мультифрактальной модели обработки низкотемпературной теплоемкости показатель степени при T в функции теплоемкости обозначается за D и называется мультифрактальной размерностью. Она позволяет делать заключение о типе типологии структуры. Согласно теории теплоемкости Тарасова, зависимость $C_p^{\circ} = f(T)$ в области пониженных температур для тел цепочной структуры пропорциональна T^1 , твердых тел слоистой структуры – T^2 , тел пространственной структуры – T^3 ; в таких случаях D принимает значения 1, 2 и 3 соответственно. Значения мультифрактальной размерности D могут быть дробными, и в этом случае твердые тела имеют структуры «смешанного» типа: цепочно-слоистую, пространственно-слоистую и другие [18-20].

Так значение D позволяет делать некие заключения о характере топологии структуры твердых тел, и его можно получить из графика $\ln C_v$ от $\ln T$ для соответствующего вещества. В частности, это следует из формулы уравнения:

$$C_v = 3D(D+1)kN\gamma(D+1)\xi(D+1)(T/\theta_{\max})^D, \quad (14)$$

здесь k – постоянная Больцмана, N – число атомов в молекуле, $\gamma(D+1)$ – гамма-функция, $\xi(D+1)$ – ξ -функция Римана, θ_{\max} – характеристическая температура.

Для конкретного твердого тела $3D(D + 1)kN\gamma(D + 1)\xi(D + 1)(1 / \theta_{\max})^D = A -$ постоянная величина и уравнение (1) можно записать в виде выражения:

$$\ln C_v = \ln A + D \cdot \ln T. \quad (15)$$

Экспериментальные значения C_p° без заметной погрешности для $T < 50$ К можно считать равными C_v . Используя соответствующие экспериментальные данные о теплоемкости в интервале 20 – 50 К и уравнение (15), можно получить значение D по наклону прямолинейных участков графика $\ln C_v = f(\ln T)$ [21].

3. Характеристики изученных образцов

3.1 Бетаметазон дипропионат

Образец бетаметазона дипропионата был синтезирован и охарактеризован фармацевтической компанией «Акрихин».

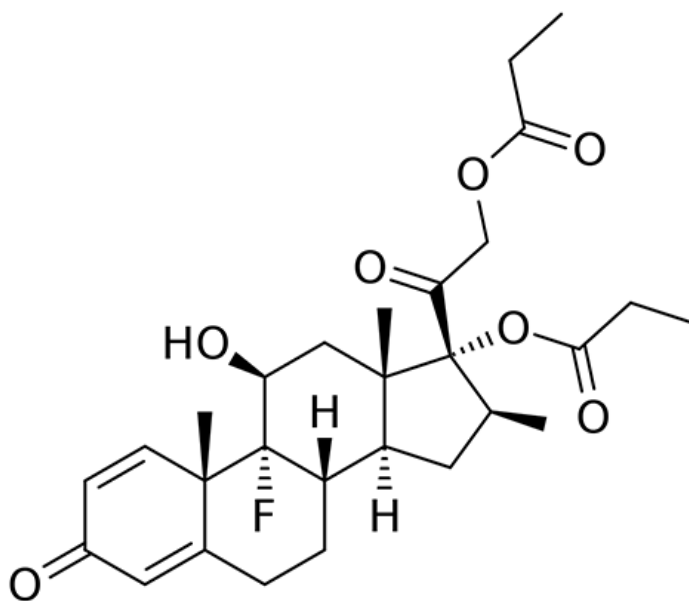


Рис. 18. Структурная формула бетаметазона дипропионата

Состав и структура бетаметазона дипропионата были подтверждены методами элементного и рентгеноструктурного анализа, ^1H , ^{13}C и ^{29}Si ЯМР-спектроскопии. По результатам элементного анализа рассчитанные (найденные) процентные содержания атомов составили:

C – 66.59 (66.26), H – 7.33 (7.45). Содержание основного вещества составляет более 99 мол.%. Согласно литературным данным, бетаметазона дипропионат не имеет полиморфных модификаций.

Внешне бетаметазона дипропионат представлял собой белый кристаллический порошок. Нерастворим в воде, хорошо растворим в таких органических растворителях, как хлороформ и ацетон и умеренно растворим в этаноле.

Молярная масса бетаметазона дипропионата была рассчитана по таблице стандартных атомных масс, рекомендованной ИЮПАК [23]:

$$M(C_{28}H_{37}FO_7) = 504.585 \text{ г/моль.}$$

3.2 Бетаметазон валерат

Бетаметазона валерат был предоставлен компанией «Sinoway Industrial» (Шанхай, Китай).

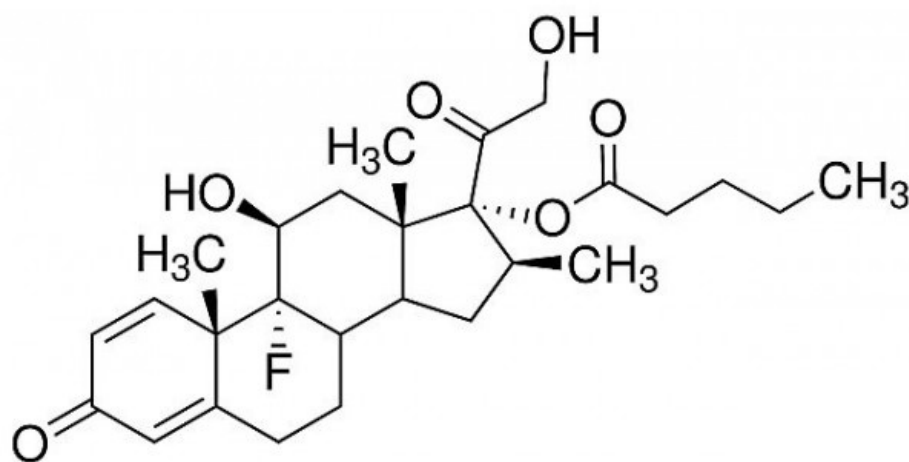


Рис. 19. Структурная формула бетаметазона валерата

Согласно сертификату, содержание примесей в образце составляло не более 1.0 мол. %, поэтому был сделан вывод, что исследуемый образец бетаметазона валерата представлял собой индивидуальное кристаллическое соединение. Согласно литературным данным, бетаметазона валерат имеет три полиморфных модификаций и одну сольватную форму [8].

Внешне бетаметазона валерат представлял собой белый кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, хорошо растворим в таких органических растворителях, как хлороформ, ацетон и этанол, слабо растворим в бензоле.

Молярная масса бетаметазона валерата была рассчитана по таблице стандартных атомных масс, рекомендованной ИЮПАК [23]:

$$M(C_{27}H_{37}FO_6) = 476.2089 \text{ г/моль.}$$

4. Результаты и обсуждение

На рис. представлены термогравиметрические кривые образцов бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата. Согласно стандартной методике ТГ-эксперимента, была определена температура начала разложения изученных образцов, которая составила $498.9 \pm 0.5 \text{ K}$ и $499.5 \pm 0.5 \text{ K}$ соответственно.

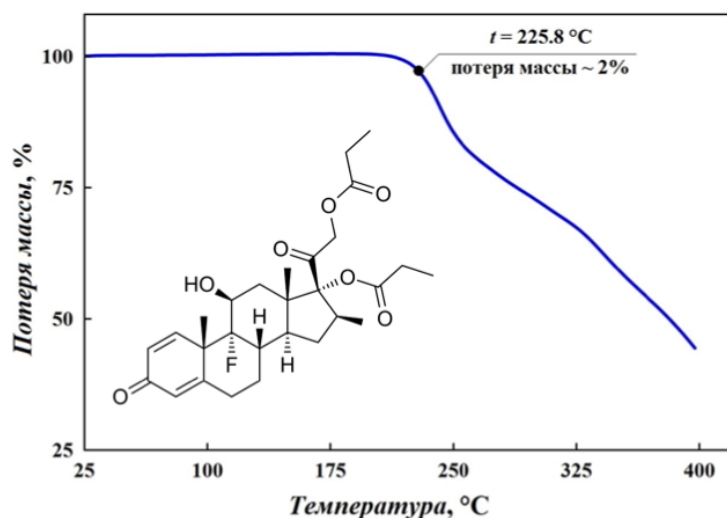


Рис. 20. Термогравиметрическая кривая бетаметазона дипропионата

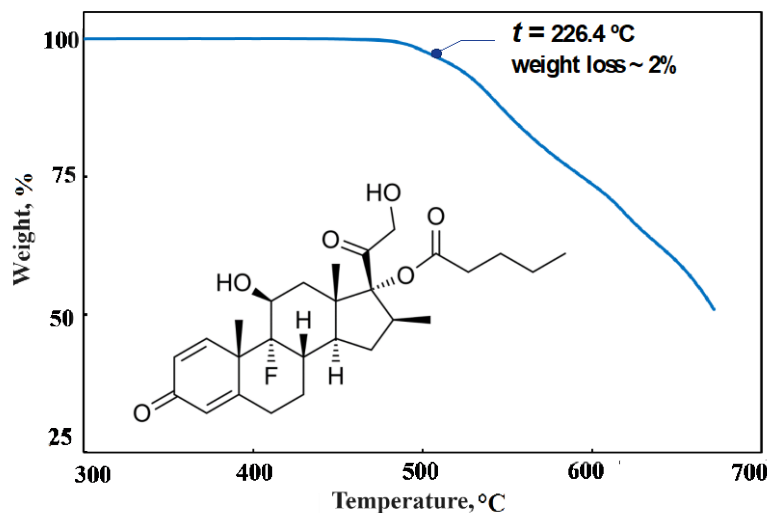


Рис. 21. Термогравиметрическая кривая бетаметазона валерата

В литературе [22] имеются данные о процессе термического распада бетаметазона дипропионата в температурном интервале 200–500 °C и описывается двумя стадиями. Первая стадия – деструкция дипропионатных групп, а вторая – пиролиз бетаметазонового фрагмента.

В литературе отсутствуют данные о низкотемпературных значениях теплоемкости бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата. Нами впервые

были определены температурные зависимости теплоемкостей $C_p^\circ = f(T)$ в области температур 6–350 К методами прецизионной адиабатической вакуумной калориметрии и 320–520 К дифференциальной сканирующей калориметрии, соответственно.

При проведении калориметрического опыта образец бетаметазона дипропионата охлаждался от комнатной температуры до ~ 6 К – температуры старта калориметрического опыта, скорость охлаждения составляла около 0.02 К/с. При увеличении температуры в процессе измерения его теплоемкость плавно и вполне закономерно увеличивалась с ростом температуры (см. рис. 22).

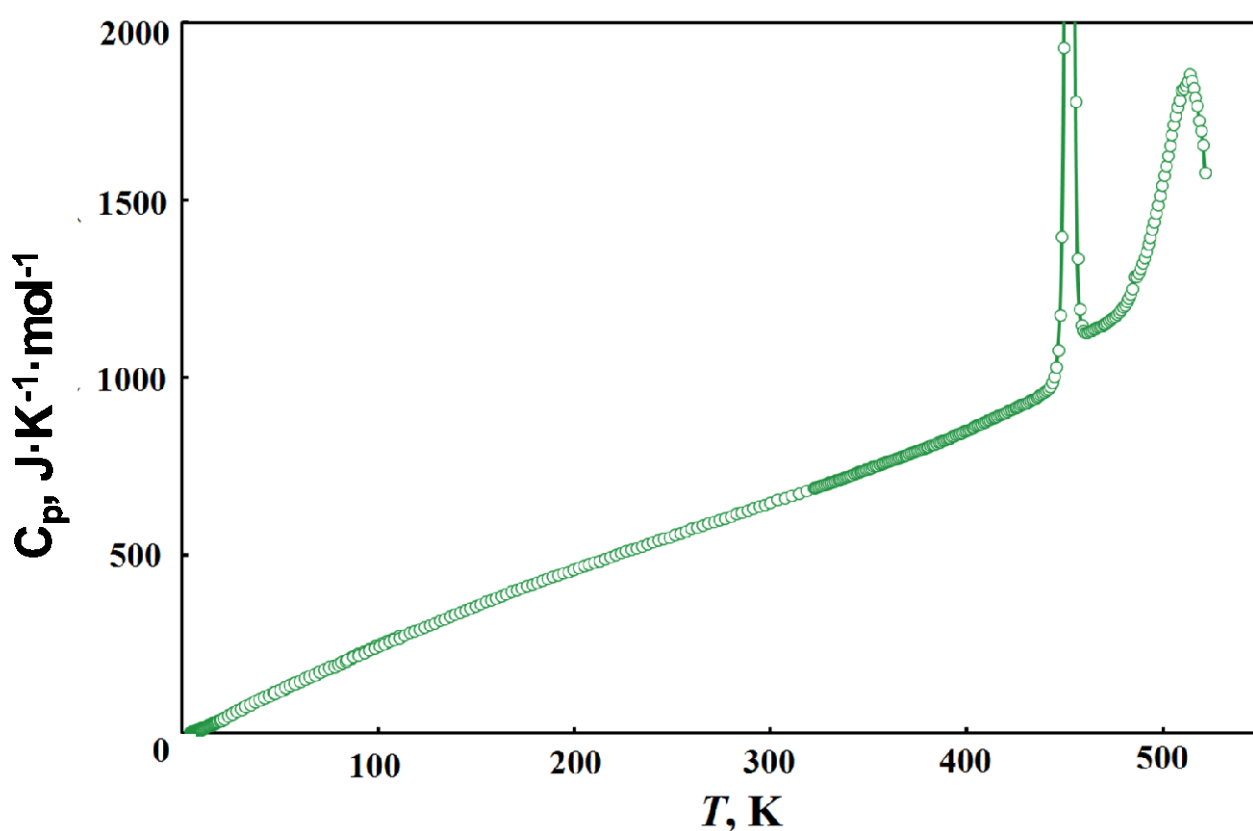


Рис. 22. Кривая температурной зависимости теплоемкости бетаметазона дипропионата

Далее на кривой теплоемкости выявлен переход, связанный с плавлением образца. Нами были рассчитаны стандартные термодинамические характеристики плавления (табл. 4) и сравнены с литературными данными [22,24]. За температуру плавления принимали значение, соответствующее максимальному значению кажущейся теплоемкости в интервале плавления.

Для расчета стандартных термодинамических функций бетаметазона дипропионата были использованы экспериментальные значения теплоемкостей, экстраполяцию которых от температуры начала измерений к $T \rightarrow 0$ проводили с использованием функции теплоемкости Дебая.

Стандартные термодинамические функции бетаметазона дипропионата приведены в табл. 5. Погрешность вычисленных значений функций составляет $\pm 2\%$ при $T < 15$ К, $\pm 0.6\%$ – в интервале 15–80 К, $\pm 0.3\%$ – в области 80–350 К, $\pm 2\%$ – в интервале 350–480 К. Термодинамические функции были рассчитаны только в данном диапазоне, так как при $T > 500$ К вещество разлагается.

Таблица 4

Стандартные термодинамические функции бетаметазона дипропионата

 $M(C_{28}H_{37}FO_7) = 504.585$ г/моль, $p^\circ = 0.1$ МПа

T, K	$C_p^\circ(T),$ Дж/(моль·К)	$[H^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль	$[S^\circ(T)],$ Дж/(моль·К)	$-[G^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль
Кристалл				
5	1.28	0.0016	0.426	0.000532
10	9.65	0.0248	3.31	0.00831
15	21.48	0.1027	9.458	0.03922
20	34.63	0.2420	17.39	0.1058
25	49.54	0.4520	26.69	0.2153
30	64.58	0.7374	37.06	0.3743
40	92.23	1.524	59.51	0.8562
50	118.2	2.577	82.89	1.568
60	143.7	3.887	106.7	2.515
70	168.4	5.448	130.7	3.702
80	192.8	7.254	154.8	5.130
90	218.2	9.308	179.0	6.799
100	244.5	11.62	203.3	8.710
150	358.6	26.71	324.1	21.91
200	461.4	47.27	441.7	41.07
250	555.8	72.71	554.8	66.00
298.15	645.2	101.6	660.4	95.27
300	648.6	102.8	664.4	96.49
350	744.9	137.6	771.5	132.4
400	853	177	878	174
450	982	223	986	220
452.56	989	226	991	223
Жидкость				
452.56	1099	261	1069	223
460	1122	270	1088	231
470	1153	281	1112	242
480	1202	293	1137	253

При проведении калориметрического опыта образец бетаметазона валерата охлаждался от комнатной температуры до ~ 5.5 К – температуры старта калориметрического опыта, скорость охлаждения составляла около 0.02 К/с. На рис. 23 представлена полученная температурная зависимость теплоемкости.

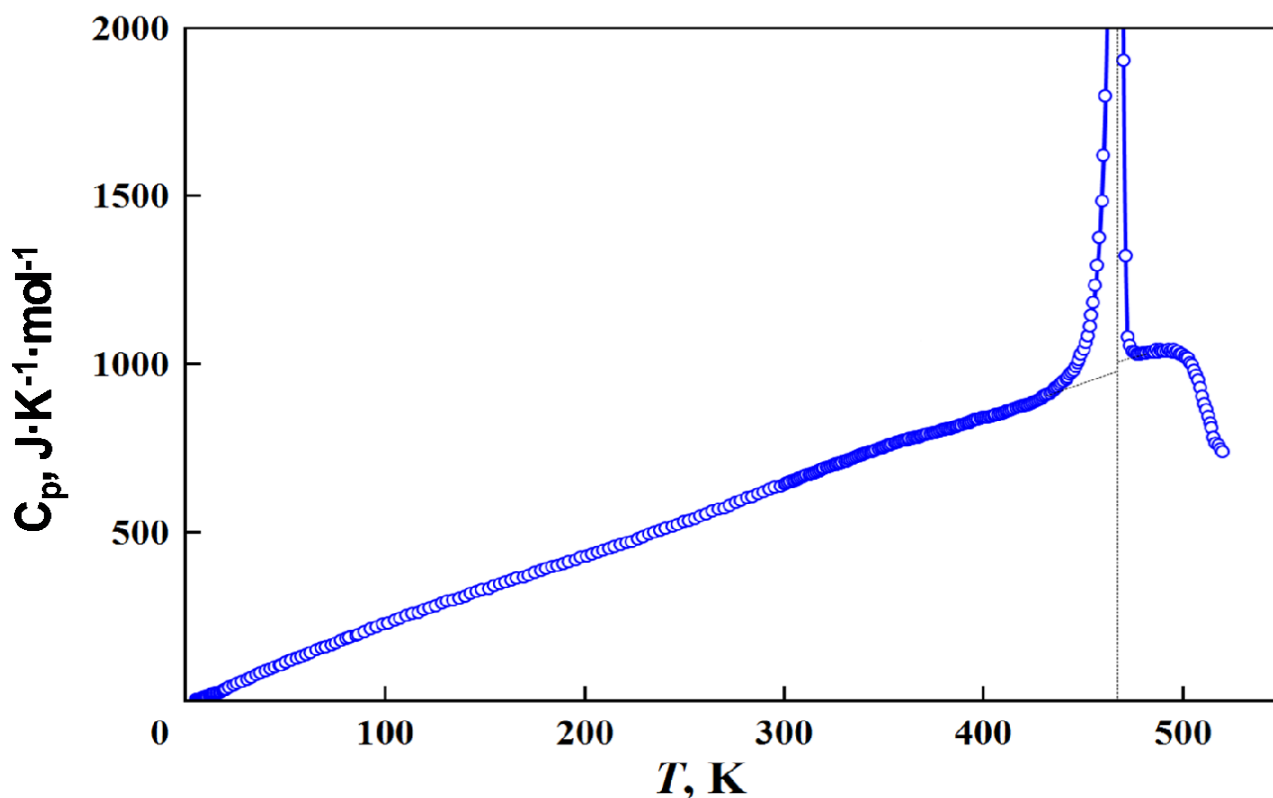


Рис. 23. Кривая температурной зависимости теплоемкости бетаметазона валерата

При нагревании наблюдается плавное увеличение теплоемкости соединения в области 5-450 К без каких-либо фазовых и полиморфных превращений. В интервале 450-480 К выявлен эндотермический эффект – плавление бетаметазона валерата. Дальнейшее уменьшение теплоемкости при $T > 500$ К связано с процессом разложения вещества, что соответствует данным ТГ-анализа.

Так же были рассчитаны стандартные термодинамические характеристики плавления бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата, к которым относится температура плавления (значение, соответствующие максимальному значению кажущийся теплоемкости в интервале плавления), энтальпия (рассчитывалась как площадь под пиком и определялась по трем независимым ДСК-измерениям) и энтропия перехода, рассчитанная по второму началу

термодинамики. Данные представлены в табл. 5. Значения были сравнены с литературными данными. В таблице для бетаметазона дипропионата приведены характеристики для полиморфной формы I, согласующиеся с экспериментальными результатами. Различия в погрешностях определения энтальпии и энтропии, обусловлены методикой проведения ДСК-анализа.

Таблица 5

Термодинамические характеристики плавления бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата

вещество	T_{tr}	$\Delta_{tr}H$, кДж/моль	$\Delta_{tr}S$, Дж/(К·моль)	ссылка
$C_{28}H_{37}FO_7$	(452.56 ± 0.50)	(35.44 ± 0.36)	(78.30 ± 1.18)	
	(448.19 ± 0.50)	(30.75 ± 0.78)	(68.61 ± 1.72)	[20]
	~ 448	—	—	[24]
$C_{27}H_{37}FO_6$	(467.6 ± 0.5)	(31.14 ± 3.11)	(66.59 ± 0.99)	
	(468.1 ± 0.5)	(32.9 ± 1.1)	(70.44 ± 1.00)	[8]

Стандартные термодинамические функции бетаметазона валерата приведены в табл. 6. Погрешность вычисленных значений функций составляет $\pm 2\%$ при $T < 15$ К, $\pm 0.6\%$ – в интервале 15–80 К, $\pm 0.3\%$ – в области 80–350 К, $\pm 2\%$ – в интервале 350–480 К. Термодинамические функции были рассчитаны только в данном диапазоне, так как при $T > 500$ К вещество разлагается.

Таблица 6

Стандартные термодинамические функции бетаметазона валерата

 $M(C_{27}H_{37}FO_6) = 476.2089$ г/моль, $p^\circ = 0.1$ МПа

T, K	$C_p^\circ(T),$ Дж/(моль·К)	$[H^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль	$[S^\circ(T)],$ Дж/(моль·К)	$-[G^\circ(T) - H^\circ(0)],$ кДж/моль
Кристалл				
5	1.204	0.00150	0.4010	0.000501521
10	9.09	0.0234	3.114	0.00778
15	20.45	0.0977	9.003	0.0374
20	33.25	0.2303	16.54	0.1005
25	47.05	0.4315	25.47	0.2052
30	61.12	0.7019	35.29	0.3567
40	87.29	1.447	56.53	0.8147
50	111.6	2.442	78.64	1.490
60	135.4	3.677	101.1	2.389
70	159.0	5.149	123.7	3.513
80	181.6	6.853	146.5	4.864
90	205.8	8.788	169.2	6.442
100	228.3	10.96	192.1	8.249
150	330.7	24.97	304.3	20.68
200	427.3	43.93	412.7	38.62
250	530.0	67.81	518.9	61.91
298.15	638.4	95.92	621.4	89.36
300	642.6	97.10	625.4	90.51
350	752.4	132.0	732.8	124.5
400	839	172	839	164
450	944	216	944	208
467.6	980	233	980	225
Жидкость				
467.6	1046	264	1047	225
470	1050	266	1051	228
480	1075	293	1105	260

При сравнении температурных зависимостей теплоемкостей метилпреднизолон ацепоната [7], бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата, изображенных на рис. 24, было выявлено, что синтетические глюкокортикостероиды имеют схожий характер зависимостей, за исключением полиморфного перехода для метилпреднизолон ацепоната.

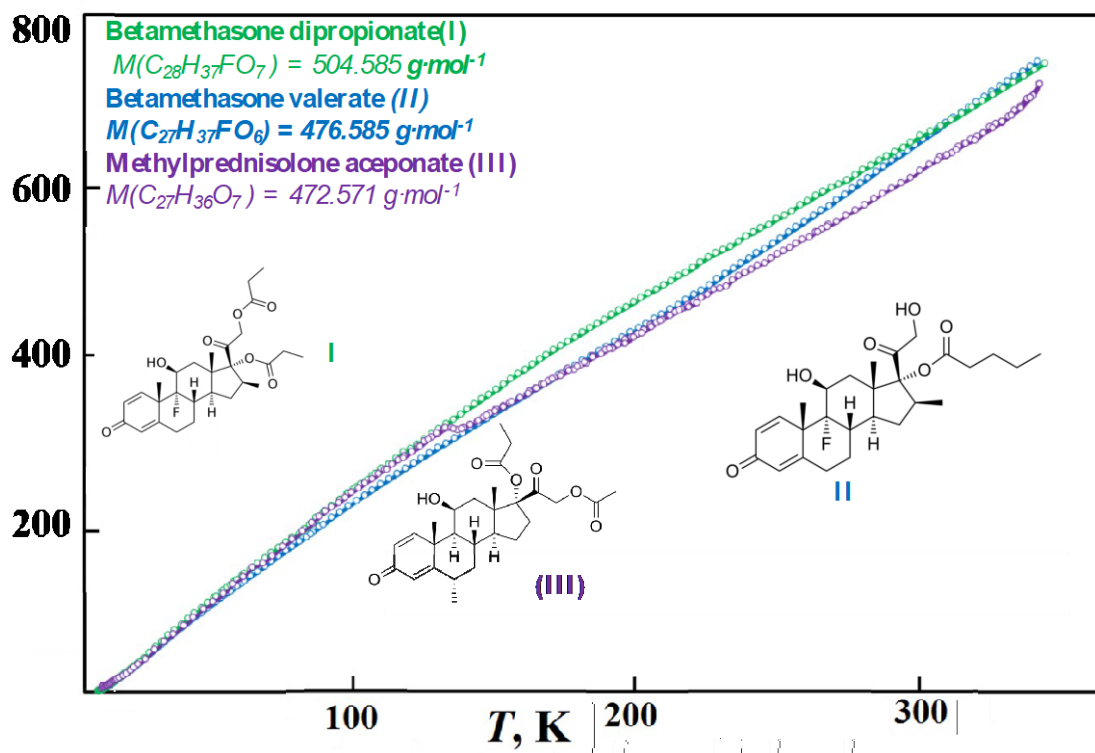


Рис. 24. Сравнение теплоемкостей синтетических люкокортикостероидов

Так же была проведена мультифрактальная обработка, при использовании соответствующих экспериментальных данных о теплоемкости в интервале 20 – 50 K и уравнение (15), для получения значений D . Рассчитанные фрактальные размерности представлены в табл. 7. Эти значения определены с погрешностью $\pm 0.6 - 0.5\%$ в зависимости от изучаемого вещества. Полученные близкие значение D указывают на линейно-слоистую топологию структуру бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата, что хорошо согласуется с рентгеноструктурными исследованиями.

Таблица 7

Данные мультифрактальной обработки бетаметазона дипропионата и
бетаметазона валерата

вещество	D	θ_{max}, K	$\delta, \%$
Бетаметазон дипропионат $C_{28}H_{37}FO_7$	1.6	211.9	0.6
Бетаметазон валерат $C_{27}H_{37}FO_6$	1.5	228.7	0.5

Выводы

1. С помощью термогравиметрического анализа в температурном диапазоне 300-670 К были получены температуры начала разложения бетаметазона дипропионата (498.9 ± 0.5 К) и бетаметазона валерата (499.5 ± 0.5 К);
2. Методами прецизионной калориметрии определена температурная зависимость теплоемкости бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата в кристаллическом и жидком состояниях в области 6–520 К; для обоих соединений в изученном температурном интервале выявлено плавление, были определены его термодинамические характеристики;
3. Проведена мультифрактальная обработка низкотемпературной теплоемкости изученных соединений ($T < 50$ К); установлено, что изученные стероидные соединения имеют линейно-слоистое строение;
4. Рассчитаны стандартные термодинамические функции: теплоемкость $C_p^0(T)$, энтальпия $H^\circ(T) - H^\circ(0)$, абсолютная энтропия $S^\circ(T)$ и функция Гиббса $G^\circ(T) - H^\circ(0)$ бетаметазона дипропионата и бетаметазона валерата в кристаллическом и жидком состояниях в области от $T \rightarrow 0$ до 480 К;
5. Осуществлен сравнительный анализ термодинамических свойств синтетических глюкокортикостероидов с литературными данными.

Список литературы

1. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. - 2-е изд. - М.: Мир, 2004. - 469 с.
2. Глюкокортикоиды // РЛС (Регистр Лекарственных Средств России)
URL: <https://www.rlsnet.ru/library/articles/dermatologiya/glyukokortikoidy-42#:~:text=Глюкокортикоиды%20оказывают%20выраженное%20влияние%20она,способствуют%20накоплению%20гликогена%20в%20печени.> (дата обращения: 25.11.2023).
3. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. – 1-е изд. - Благовещенск: Амурская Государственная Медицинская Академия Федерального Агентства по Здравоохранению и Социальному Развитию РФ, 2006. - 77 с.
4. Betamethasone // PubChem
URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone> (дата обращения: 29.11.2023).
5. Tada Y., Iversen L., Koo J Early efficacy and safety data with fixed-dose combination calcipotriol/betamethasone dipropionate foam attributed to mechanism of absorption and steroid potency // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2021. – №35. – P. 5-9.
6. Knyazev A.V., Emel'yanenko V.N., Smirnova N.N. et al. Comprehensive thermodynamic study of methylprednisolone // The Journal of Chemical Thermodynamics. – 2017. – №107. – P. 37-41.
7. Knyazev A.V., Emel'yanenko V.N., Smirnova N.N. et al. Thermodynamic properties of methylprednisolone aceponate // The Journal of Chemical Thermodynamics. – 2016. – №103. – P. 244-248.
8. Näther C., Jess I., Seyfarth L. et al. Trimorphism of betamethasone valerate: preparation, crystal structure, and thermodynamic relations // Crystal Growth & Design. – 2015. – №15. – P. 366-373

9. Малышев В.М., Мильнер Г.А., Соркин Е.Л. и др. Автоматический низкотемпературный калориметр // Приборы и техника эксперимента. – 1985. – № 6. – С. 195-197.
10. Varushchenko R.M., Druzhinina A.I., Sorkin E.L. Low-temperature heat capacity of 1-bromoperfluorooctane // The Journal of Chemical Thermodynamics. – 1997. – № 6. – P. 623-637.
11. Höhne G.W.H., Hemminger W.F., Flammersheim H.J. Differential Scanning Calorimetry // Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH, 2003. – P. 310.
12. Drebuschak V.A. Calibration coefficient of heat-flow DSC. Part II. Optimal calibration procedure // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2005. – V. 79. – № 1. – P. 213-218.
13. ISO 11358-1:2022. Plastics - Thermogravimetry (TG) of Polymers - Part 1: General Principles. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2022.
14. DIN 51006:2005-07. Thermal Analysis (TA) - Thermogravimetry (TG) - Principles. Beuth Verlag: Berlin, Germany, 2005.
15. ASTM E1131-20. Standard Test Method for Compositional Analysis by Thermogravimetry. ASTM International: West Conshohocken, PA, United States, 2020.
16. Lebedev B.V. Application of precise calorimetry in study of polymers and polymerization processes // Thermochimica. Acta. – 1997. – № 1-2. – С. 143-149.
17. Debye P. Zur theorie der spezifischen wärmen // Ann. Phys. – 1912. – № 14. – P. 789-839.
18. Lazarev V. B., Izotov A. D., Gavrichev K. S., Shebershneva O. V. Fractal model of heat capacity for substances with diamond-like structures // Thermochim. Acta. – 1995. – №269-270. – P. 109-116.
19. Шебершнева О. В.,Изотов А. Д., Гавричев К. С.,Лазарев В. Б. Метод обработки данных низкотемпературной калориметрии с учетом

- мультифрактальности колебательных состояний атомов / // Неорган. материалы. – 1996. – № 1. – С. 36-40.
20. Тарасов В. В. Теория теплоемкости цепных и слоистых структур // Журн. физ. химии. – 1950. – № 1. – С. 111-128.
21. Сармини Ю. А., Смирнова Н. Н., Степанова О. В., Маркин А. В. Термодинамические свойства бетаметазона дипропионата // В печати.
22. Perrier R., Chauvet A., Masse J. // *Thermochimica. Acta.* – 1981. – P. 189-201.
23. Meija J., Coplen T.B., Berglund M. et al. Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC Technical Report) // *Pure and Applied Chemistry.* – 2016. – V. 88. – № 3. – P. 265-291.
24. Ferrante M.G., Rudy B.C. // *Anal. Prof. Drug Subst.* – 1977. – V. 6. – P. 43-60.

Межрегиональная олимпиада школьников
«Будущие исследователи – будущее науки»

Финальный тур

Шифр

X-11-3

Предмет Химия

ФИО участника (полностью) Насова Мария Владимировна

Дата рождения (дд.мм.гггг) 16.08.2007

Город Нижний Новгород Область Нижегородская область

Образовательное учреждение МБОУ «Лицей №40»

Класс 11


Межрегиональная олимпиада школьников
«Будущие исследователи – будущее науки»

Финальный тур

ХИМИЯ

Шифр

X-11-3

Задача №1	Задача №2	Задача №3	Задача №4	Итоговый балл	Подписи членов комиссии
20	24	20	10	74	

N1

1) HCl: $PV = \nu RT$ (Менд.-Клапейрон) $\mu\text{м.рт.ст. Па}$
 $V = 0,95 \text{ л}$ $T = 289,5 \text{ К}$
 $\begin{matrix} 760 & - & x \\ 765 & - & 101325 \\ x & = & 100662,75 \text{ Па} \end{matrix}$

$$\nu(\text{HCl}) = \frac{PV}{RT} = \frac{100662,75 \cdot 0,95 \cdot 10^{-3}}{8,314 \cdot 289,5} = 0,04 \text{ моль}$$

2) $\text{KOH}(\text{H}_2\text{O})$:

$$m(\text{KOH}) = \nu \cdot M_{\text{р-ра}} = 0,04 \cdot 320 = 12,82$$

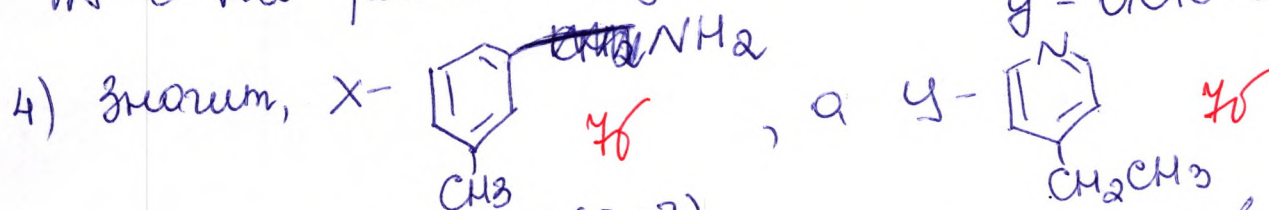
$$\nu(\text{KOH}) = 0,08 \text{ моль}$$



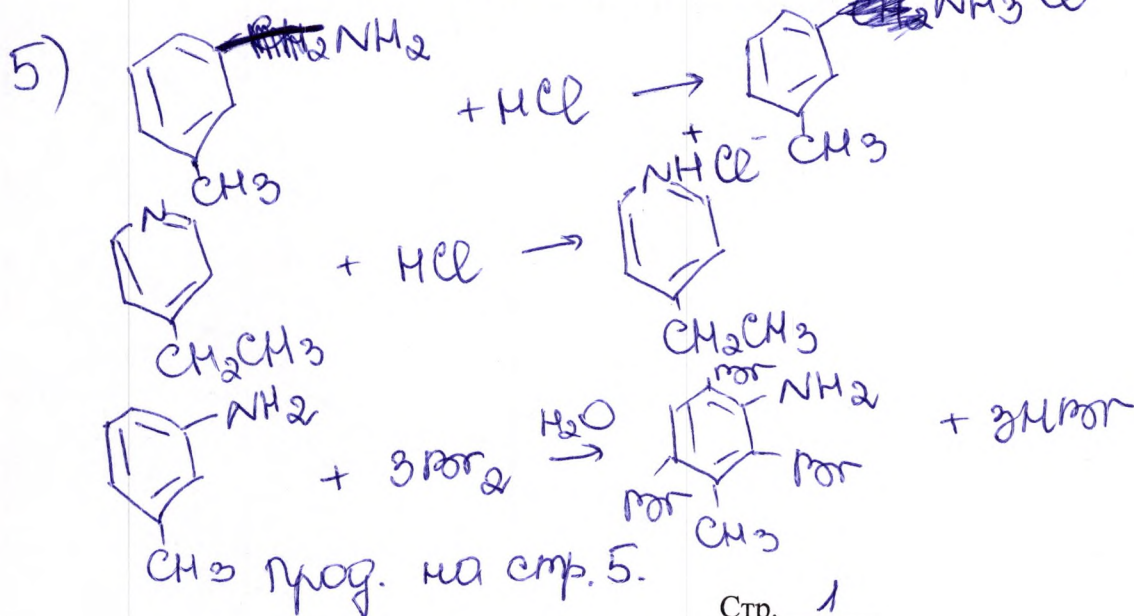
см. 5л. Т.к. изомер пиридина не реак. с $\text{KOH}(\text{H}_2\text{O})$, то:

$$3x = 0,08 \Rightarrow x = 0,027 \text{ моль}$$

А с HCl реак. 2 соедин. 1:1 $\Rightarrow x + y = 0,04$
 $y = 0,013 \text{ моль}$



Т.к. $\nu(\text{C}) = \frac{12(7+7)}{12(7+7) + 9 + 4 + 14 \cdot 2 + 3 + 2} = 0,785$ в смеси



Σ 205

Межрегиональная олимпиада школьников
«Будущие исследователи – будущее науки»

Финальный тур

- 1) N_2
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl} + 2\text{KOH} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + 2\text{KCl} + \text{H}_2\text{O}$ 4
- 2) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + 2[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH} \xrightarrow{\text{t}^\circ} \text{C}_6\text{H}_5\text{COONH}_4 + 2\text{Ag}\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ 4
- 3) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COONH}_4 + \text{HCl} \xrightarrow{+3\text{NH}_3, \text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} + \text{NH}_4\text{Cl}$ 4
- 4) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} + \text{HNO}_3 \xrightarrow{\text{H}_2\text{SO}_4(\text{к.})} \text{m-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$ 4
- 5) $\text{m-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH} + 3\text{Zn} + 7\text{HCl} \rightarrow \text{m-NH}_3^+\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH} + 3\text{ZnCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ 4
- 6) $\text{m-NH}_3^+\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH} + 2\text{NaOH} \rightarrow \text{m-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COONa} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$ 4

N3



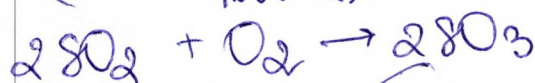
1) $K_p = \frac{p(SO_3)^2}{p(SO_2)^2 p(O_2)}$

Пусть объем смеси - V
 $V_1(SO_2) = 0,1V$ $V(N_2) = 0,79V$ $V(O_2) = 0,11V$
 $V_2(SO_2) = 0,03V$

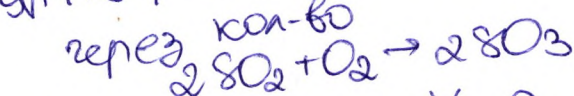
Тогда $V_1(SO_2) = 0,1V$ $V(N_2) = 0,79V$ $V(O_2) = 0,11V$

по числ. кол-во веществ. $pV = 2RT$ (мемг. - Клауверман)
 $2(SO_2) = \frac{pV}{RT} = \frac{120 \cdot 10^6 \cdot 0,1V}{8,314 \cdot (530+273)} = 1797,45V$ монб
 $2(O_2) = \frac{pV}{RT} = \frac{120 \cdot 10^6 \cdot 0,11V}{8,314 \cdot (530+273)} = 1977,19V$ монб
 $2(SO_2) = 539,23V$ монб

$p_1(SO_2) = \chi_1 \cdot p_0 = \frac{1797,45V}{1977,19V + 1797,45V} p_0 = 0,48 p_0$
 $p(O_2) = \chi_2 \cdot p_0 = \frac{1977,19V}{1977,19V + 1797,45V} p_0 = 0,52 p_0$



было	0,48 p ₀	0,52 p ₀	0
проп.	2a	a	2a
стало	0,48 p ₀ - 2a	0,52 p ₀ - a	2a



было 1797,45V 1977,19V 0

проп. 2a a 2a

стало 539,23V 1348,18V 1258,22V ?

$1797,45V - 2a = 539,23V \Rightarrow a = 629,11V$ монб
(знаю a, гор. мабн.)

$p_1(SO_2) = \chi_1 \cdot p_0 = \frac{539,23}{1797,45 + 1348,18 + 1258,22} p_0 = 0,17 p_0$

$p(O_2) = \chi_2 \cdot p_0 = 0,43 p_0$

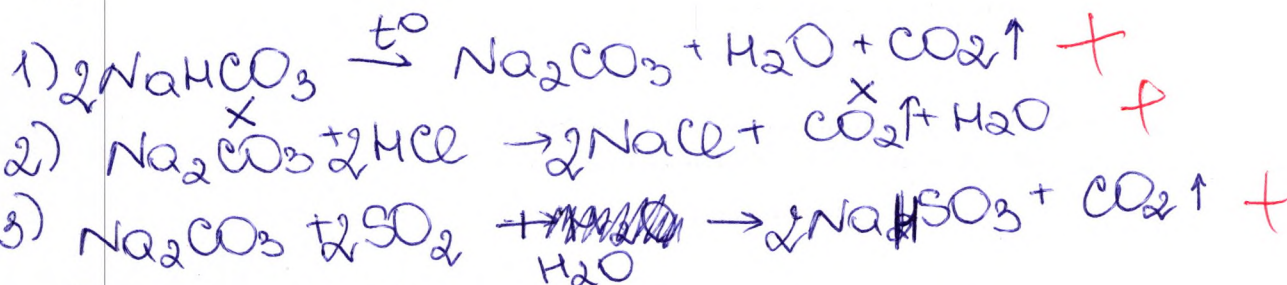
$p(SO_3) = 0,4 p_0$

$K_p = \frac{(0,4 p_0)^2}{(0,17 p_0)^2 \cdot (0,43 p_0)}$

$= \frac{0,4^2}{0,17^2 \cdot 0,43 \cdot 120 \cdot 10^6} = 1,073 \cdot 10^{-7}$

Σ 20 б.

N4



1. $\begin{matrix} \text{мр-ра} & \text{мком} \\ 106,9 & - 6,9 \\ 150 & - x \end{matrix} \Rightarrow m(\text{NaHCO}_3) = 9,682$
 $\frac{m_1}{m_2} = \frac{9}{1}; m_1 + m_2 = 9,682$
 $m_1 = 9,682$ 8,712
 $m_2 = 0,9682$ $m_1 = 8,712$

6 баллов -
уравн. хр.

N4

2. $2(\text{NaHCO}_3) = \frac{9,68}{84} = 0,115 \text{ моль}$ +
 $m(\text{CO}_2) = 0,058 \cdot 44 = 2,5522$
 $m_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = m_{\text{NaHCO}_3} - m(\text{CO}_2) = 150 - 2,5522 = 147,4478$
 $2(\text{CO}_2) = \frac{V}{V_m} = \frac{0,182}{22,4} = 8,125 \cdot 10^{-3} \text{ моль} = 2(\text{Na}_2\text{CO}_3) = x$
 $2(\text{NaHCO}_3) = \frac{2(\text{NaHCO}_3)}{2} = 0,0575 \text{ моль}$
 $\text{значит, } 2(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 0,0575 - 8,125 \cdot 10^{-3} = 0,0494 \text{ моль}$
 $2(\text{SO}_2) = \frac{V}{V_m} = \frac{2,24}{22,4} = 0,1 \text{ моль} - \text{изб.}$ +
 $2(\text{CO}) = 2(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 0,0494 \text{ моль}$
 $m(\text{CO}_2) = 0,0494 \cdot 44 = 2,17362$
 $m_1(\text{CO}_2) = 0,058 \cdot 44 = 2,5522$
 $m_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = m_{\text{NaHCO}_3} - m(\text{CO}_2) = 150 - 2,5522 = 147,4478$
 $\text{часть} - \frac{147,448}{10} = 14,7448$; $92: \frac{14,7448 \cdot 9}{132,70322}$

45 баллов
10 б.

N1 (прод.)

$$6) m_{см} = m(x) + m(y) = 0,027 \cdot 107 + 0,013 \cdot 107 = 4,282$$

$$\omega(x) = \frac{0,027 \cdot 107}{4,28} = 0,675 (67,5\%)$$

$$\omega(y) = \frac{0,013 \cdot 107}{4,28} = 0,325 (32,5\%)$$

N34

$$\nu_{осм.}(\text{SO}_2) = 0,1 - 2 \cdot 0,0494 = 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ моль}$$

$$m_{осм.}(\text{SO}_2) = 0,07682 = 1,2 \cdot 10^{-3} \cdot (32 + 16 \cdot 2)$$

$$m_{р-ра} = m(\text{Ca}) - m_{\text{CO}_2} = 132,7092 + 0,164 - 2,1736 = 136,92962$$

$$\omega(\text{SO}_2) = \frac{m_{осм.}(\text{SO}_2)}{m_{р-ра}} = \frac{0,07682}{136,9296} = 5,6 \cdot 10^{-4} (0,056\%)$$

$$n(\text{NaHSO}_3) = 2 \nu_3(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 0,0988 \text{ моль}$$

$$m(\text{NaHSO}_3) = 0,0988 \cdot 104 = 10,27522$$

$$\omega(\text{NaHSO}_3) = \frac{10,27522}{136,9296} = 0,075 (7,5\%)$$