



Медицинский университет Караганды

Школа фармации

Тема: **Термодинамика фазовых равновесий. Правило фаз Гиббса. Диаграмма состояния однокомпонентных и бинарных систем лекарственных веществ.**

Дисциплина: Физическая и коллоидная химия

Специальность: Фармация, ТФП

Курс: 2

Время (продолжительность): 1 академический час

Лектор: ассоциированный профессор
Мамбетерзина Г.К.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Основные понятия теории фазовых равновесий.
2. Правило фаз Гиббса. Фазовые диаграммы однокомпонентных и двухкомпонентных систем
3. Уравнение Клаузиуса-Клайперона и его использование для анализа фазового равновесия.

В фармацевтической химии важным фактором является чистота веществ.

Для очистки веществ используются такие методы, как **возгонка**, **экстракция**, **перегонка** и т.д. В этих методах осуществляются фазовые переходы веществ.

Термодинамическая теория фазовых равновесий, основанная на экспериментальных данных, позволяет оптимизировать условия получения различных веществ, в том числе лекарственных средств, путем испарения, кристаллизации, экстракции и других фазовых переходов.

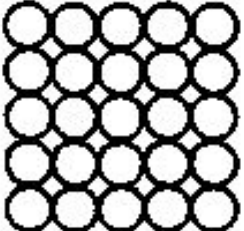
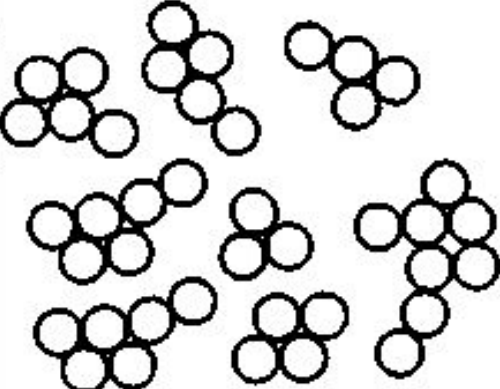
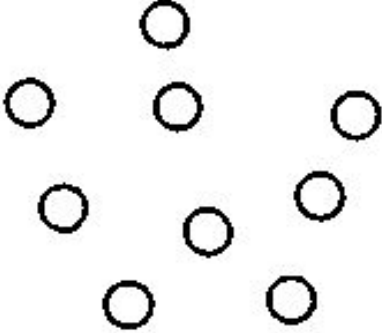
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕОРИИ ФАЗОВЫХ РАВНОВЕСИЙ

Основными понятиями теории фазовых равновесий являются: фаза, компонент и степень свободы.

Фаза (Ф) - однородная часть системы, обладающая одинаковым составом, физическими и химическими свойствами, которая может быть удалена из системы чисто механическим путем.

При $\Phi=1$ – отсутствуют поверхности раздела, поэтому систему называют гомогенная, при $\Phi=2, >2$ – система гетерогенная, т.к. *будет иметь поверхности раздела фаз.*

В случае однокомпонентных систем понятие «фаза» совпадает с понятием « агрегатное состояние вещества»

	Твердое вещество	Жидкость	Газ
Притяжение между частицами	Сильное	Умеренное	Слабое
Движение частиц	Отсутствует	Умеренное	Сильное
Расстояние между частицами	Пренебрежимо малое	Малое	Большое
Упорядоченность структуры	Высокая (кристаллическая упаковка)	Низкая (кластеры частиц)	Отсутствует
			

ФАЗОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

По ощущениям, которые производят различные вещества на органы чувств человека, они могут быть разделены на газообразные, жидкие и твердые.

Каждая из этих групп указывает на определенное фазовое состояние вещества.

Фаза представляет собой термодинамическое равновесное состояние веществ – фазовое состояние.

ФАЗОВЫЕ ПЕРЕХОДЫ

Переход вещества из одного фазового состояния в другое - **фазовый переход** – сопровождается скачкообразным изменением свойств.

Фазовые переходы разделяются на 2 класса.

К фазовым переходам I рода относятся испарение, возгонка и плавление, сопровождающиеся выделением или поглощением тепла и изменением объема фазы.

К фазовым переходам II рода не обладают этими свойствами. Например, переход железа из ферромагнитного состояния в парамагнитное $\alpha \text{ Fe} \rightarrow \beta \text{ Fe}$ при 769° C без изменения кристаллической структуры металла и при сохранении объемов масс; переход металла в сверхпроводящее состояние; переход жидкого гелия в сверхтекучее состояние.

Фазовое равновесие

Равновесие, при котором происходят процессы перехода вещества из одной фазы в другую без изменения химического состава - **фазовое равновесие**

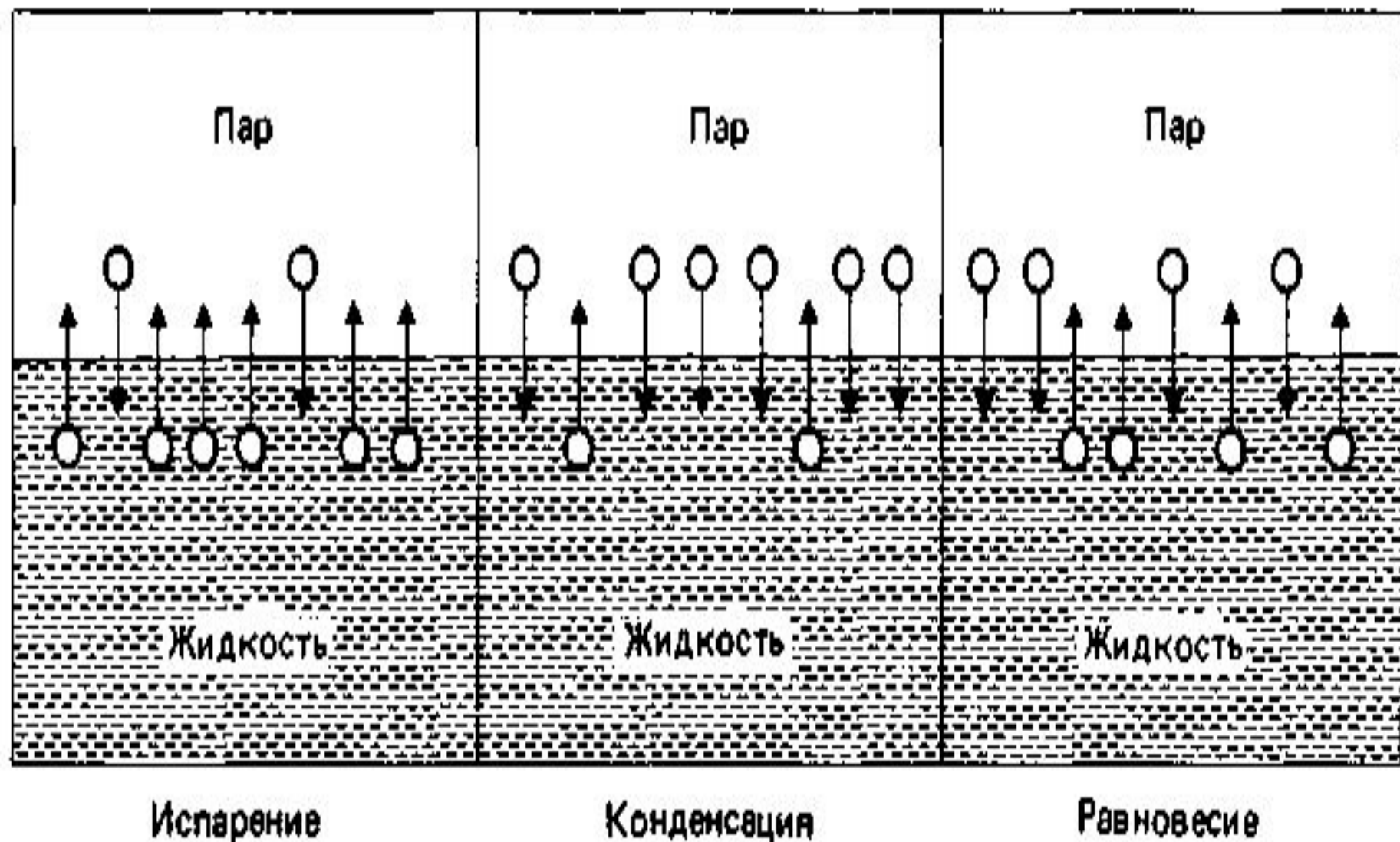
Твердое вещество $\xleftarrow{\text{кристаллизация}}$ Жидкость
 $\xrightarrow{\text{плавление}}$

Жидкость $\xleftarrow{\text{конденсация}}$ Пар
 $\xrightarrow{\text{испарение}}$

Твердое вещество (I) $\xleftarrow{\substack{\text{полиморфный переход} \\ \text{(II)} \rightarrow \text{(I)}}}$ Твердое вещество (II)
 $\xrightarrow{\substack{\text{полиморфный переход} \\ \text{(I)} \rightarrow \text{(II)}}}$

Условием **фазового равновесия** является равенство энергии Гиббса нулю **$\Delta G=0$**

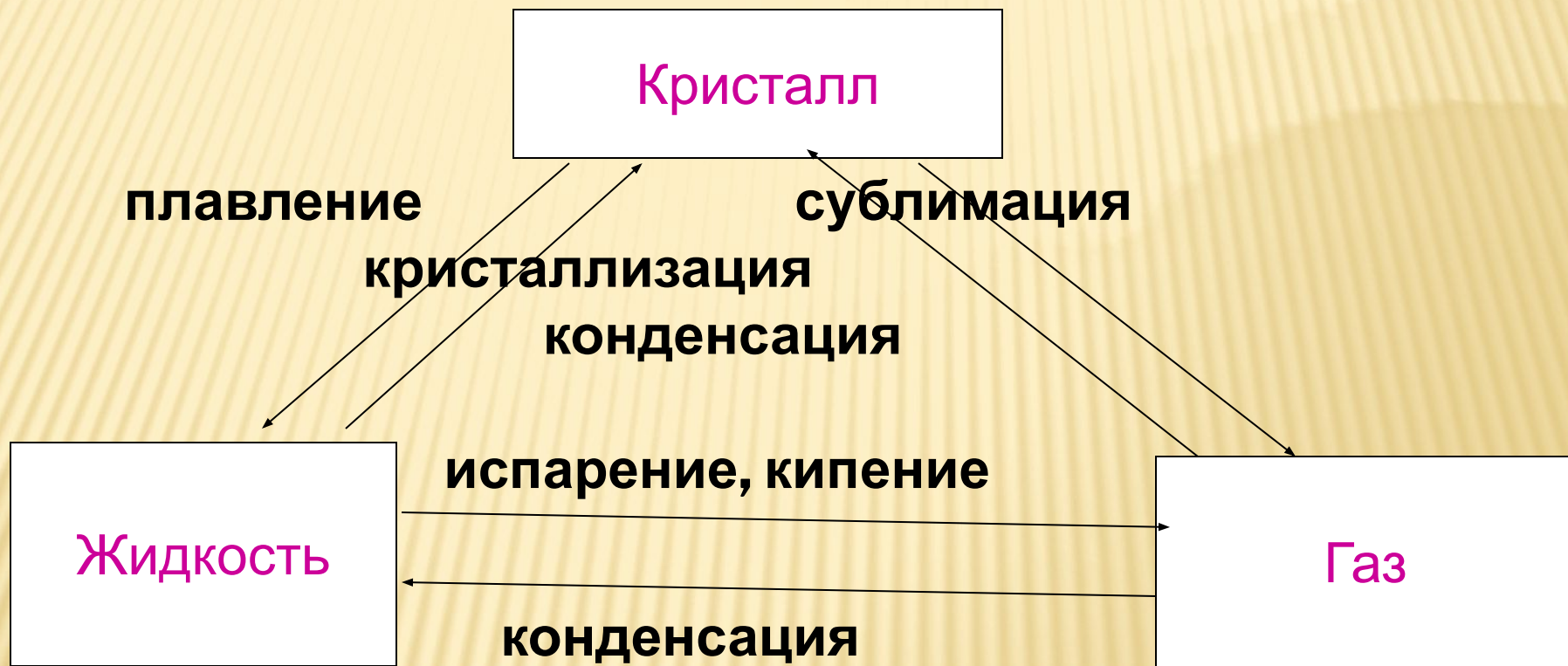
Для фазового равновесия соблюдается принцип Ле Шателье



- **Температура плавления $T_{пл}$, К** - температура, которая соответствует фазовому равновесию $T \rightleftharpoons Ж$, при постоянном давлении она устанавливается от появления первой капли жидкости до полного перехода вещества в жидкое состояние
- **Температура кипения $T_{кип}$, К** - температура, которая соответствует фазовому равновесию $Ж \rightleftharpoons Г$, при постоянном давлении она устанавливается при появлении первых пузырьков газа, до полного перехода жидкости в газ.
- **Давление насыщенного пара P , кПа** - давление пара, при котором при данной температуре в системе $Ж \rightleftharpoons Г$ или $T \rightleftharpoons Г$ наступает динамическое равновесие.

Существование вещества в том или ином фазовом состоянии зависит от температуры и давления.

Повышение температуры всегда приводит к переходу кристалл → жидкость → газ и росту степени беспорядка в системе. Увеличение давления оказывает на вещество обратное влияние:



Фазовые переходы сопровождаются выделением или поглощением теплоты и значительным изменением энтропии.

Если фазовый переход вещества совершается при повышении температуры (**возгонка, плавление, испарение**), то он сопровождается поглощением теплоты, и для него характерно увеличение энтропии

$$\Delta S > 0,$$

$$\Delta H > 0.$$

Если переход совершается при понижении температуры (**конденсация, сжижение, отвердевание**), то он сопровождается выделением теплоты и для него характерно $\Delta H < 0$. Энтропия при таком переходе понижается, $\Delta S < 0$.

Принято при символе изменения H и S указывать название ф.п. $\Delta H_{\text{исп}}$, $\Delta S_{\text{пл}}$. Кристаллическое состояние одного и того же вещества могут различаться по свойствам и строению, и тогда говорят, что данное вещество существует в различных модификациях.

Явление существования нескольких кристаллических модификаций называется **полиморфизмом**, а переход из одной модификации в другую – **полиморфным превращением**.

Компонент – это составная часть системы, включающая одно простое или сложное вещество.

Наименьшее число компонентов системы, достаточное для образования всех ее фаз, будем называть числом независимых компонентов.

Частицы, из которых построена система, - составляющие; их число n. Если их концентрации связаны m-уравнениями, то $k = n - m$ – независимые составляющие, или просто компоненты.



$$n = 3; \quad m = 1 \quad \text{и} \quad k = n - m = 3 - 1 = 2$$

В общем случае число независимых компонентов равно общему числу компонентов минус число уравнений, связывающих их.

Так в системе, в которой происходит реакция



общее число компонентов **3**, а число независимых компонентов **$3 - 1 = 2$** .

Степень свободы – это число термодинамических параметров (t, p, c), определяющих состояние системы, которые можно произвольно менять в известных пределах без изменения числа фаз системы. Обозначается число степени свободы буквой \underline{C} .

Число степеней свободы – число независимых параметров состояния системы, которые можно изменять независимо друг от друга, не изменяя природы и числа фаз, находящихся в равновесии.

- Обычно независимые параметры состояния системы – это температура, давление, концентрация (парциальные давления, активности...). Однако, если система находится «в поле действия» каких – либо сил (поверхностное натяжение, электрическое, магнитное поле), которые оказывают существенное воздействие, то они становятся параметром состояния системы.

ПРАВИЛО ФАЗ ГИББСА

Число степеней свободы равновесной термодинамической системы, на которую из внешних факторов влияют только температура и давление, равно числу независимых компонентов системы минус число фаз плюс два.

$$C = K - \Phi + n$$

n – число внешних факторов, влияющих на равновесие в системе.

Правило фаз показывает, что число степеней свободы возрастает с увеличением числа компонентов и уменьшается с увеличением числа фаз системы.

Правило фаз Гиббса позволяет

- определить максимальное число фаз в момент равновесия;
- определить наименьшее число параметров, необходимых для описания любого состояния системы.

Системы принято классифицировать

По числу фаз:

↓
однофазные

↓
двухфазные

По числу компонентов:

↓
однокомпонентные

↓
двухкомпонентные

По числу степени свободы:

↓ ↓ ↓
C=0 инвариантные C=1 моновариантные C=2 дивариантные
и т.д.

Фазовые диаграммы

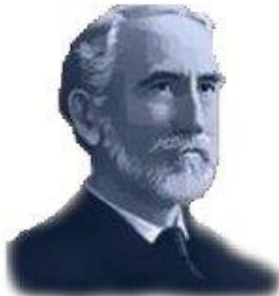
От химического индивида к фазе



Клод Луи Бертолле



Джон Дальтон



Джозайя Уиллард Гиббс



Анри Луи Ле Шателье



Николай Семёнович Курнаков

Фаза - однородная по составу и свойствам часть системы, отделенная от других частей поверхностью раздела, на которой скачком изменяются свойства системы

Наличие единого уравнения состояния - необходимый признак отдельной фазы

Физико-химический анализ - экспериментальный инструмент построения геометрической или аналитической модели функции состояния системы

СОСТАВ – СВОЙСТВО



Хенрик Розебом



Якоб Вант-Гофф



Д.П. Коновалов



Герман Минковский



Дж У. Грейг



Р. Рой



А. Муан



Н. А. Торопов



В. Юм-Розери



Ф. Я. Галахов



Р. Кан

ПОНЯТИЕ О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ. ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Учение о зависимости свойств многокомпонентных систем (давление пара, температура плавления, структура, твердость, электрическая проводимость и др.) от состава получило название физико-химического анализа.

*Начало и основное развитие это учение получило в работах **Курнакова и его школы**, хотя отдельные случаи применения физических методов для определения природы веществ известны давно. Так сам Курнаков приводил пример применения такого метода исследования за 240 лет до нашей эры. Царь Гиерон поручил Архимеду определить из чистого ли золота сделана царская корона. Для решения этой задачи Архимед применил определение удельного веса по вытеснению объема воды он измерил удельный вес золота и материала, из которого сделана корона и установил, что она сделана не из чистого золота, из сплава.*

ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

раздел физико-химического анализа, который изучает зависимость температуры кристаллизации или плавления исследуемой системы от ее состава.

Данные ТА оформляются в виде диаграммы плавкости.

Умение работать с фазовой диаграммой необходимо будущим фармацевтам для оценки влияния изменения температуры и давления на агрегатное состояние лекарственных веществ.

*Физико-химический метод анализа основан на построении диаграмм «состав-свойство». Курнаковым сформулированы принципы построения таких диаграмм: **принцип соответствия и принцип непрерывности.***

Принцип соответствия Согласно принципу соответствия, на диаграмме состояния системы каждой фазе соответствует часть плоскости – поле фазы. Линии пересечения плоскостей отвечают равновесию между двумя фазами. Всякая точка на диаграмме состояния (т. н. фигуративная точка) отвечает некоторому состоянию системы с определенными значениями параметров состояния.

Принцип непрерывности. Согласно этому принципу при непрерывном изменении параметров свойства отдельных фаз изменяются непрерывно. Так, например, при изменении концентрации раствора непрерывно изменяется температура кристаллизации.

Важнейшим методом физико-химического анализа является термический метод.

Существует две разновидности термического анализа:

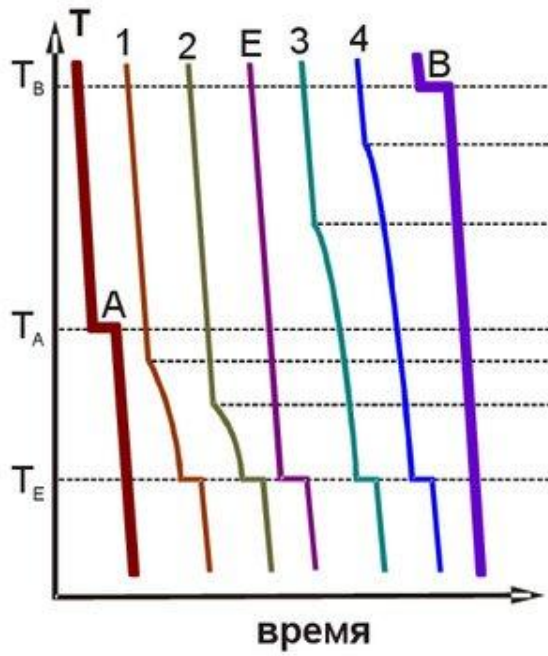
Визуальный метод и метод построение кривых время-температура.

Визуальный метод применяется, если система состоит из прозрачных компонентов и температура не слишком низкая и не слишком высокая. Сущность состоит в том, что производится медленное охлаждение раствора известной концентрации и отмечается температура при которой выпадают первые кристаллы.

Метод кривых, заключается в определении температур фазовых переходов на основании построения кривых нагревания или охлаждения веществ. Т.е. построение зависимостей температура-время. Если в исследуемой системе при непрерывном нагревании или охлаждении **не происходит фазовых превращений**, сопровождающихся поглощением или выделением тепла, то **температура** изменяется **непрерывно**. Если же в системе при достижении определенной температуры **происходит фазовый переход**, то на кривой температура-время появляются **излом или горизонтальный участок по положению**, которого можно установить температуру фазового перехода.

Фазовые диаграммы

Термический анализ



Кривые охлаждения

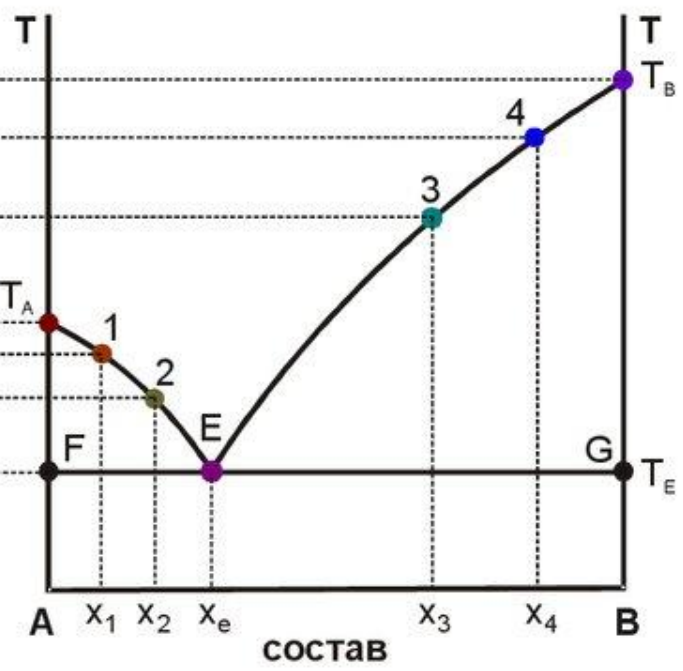
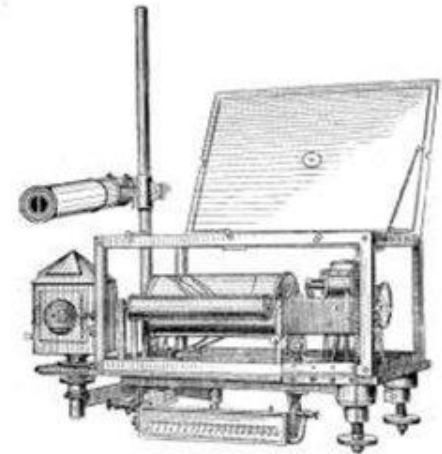
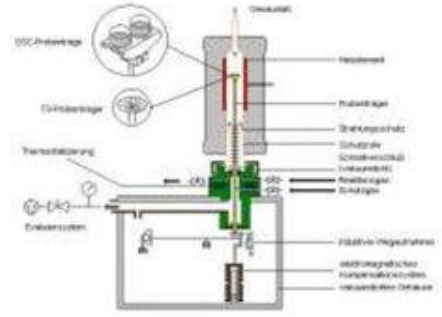


Диаграмма состояния (плавкости)



Пирометр Курнакова



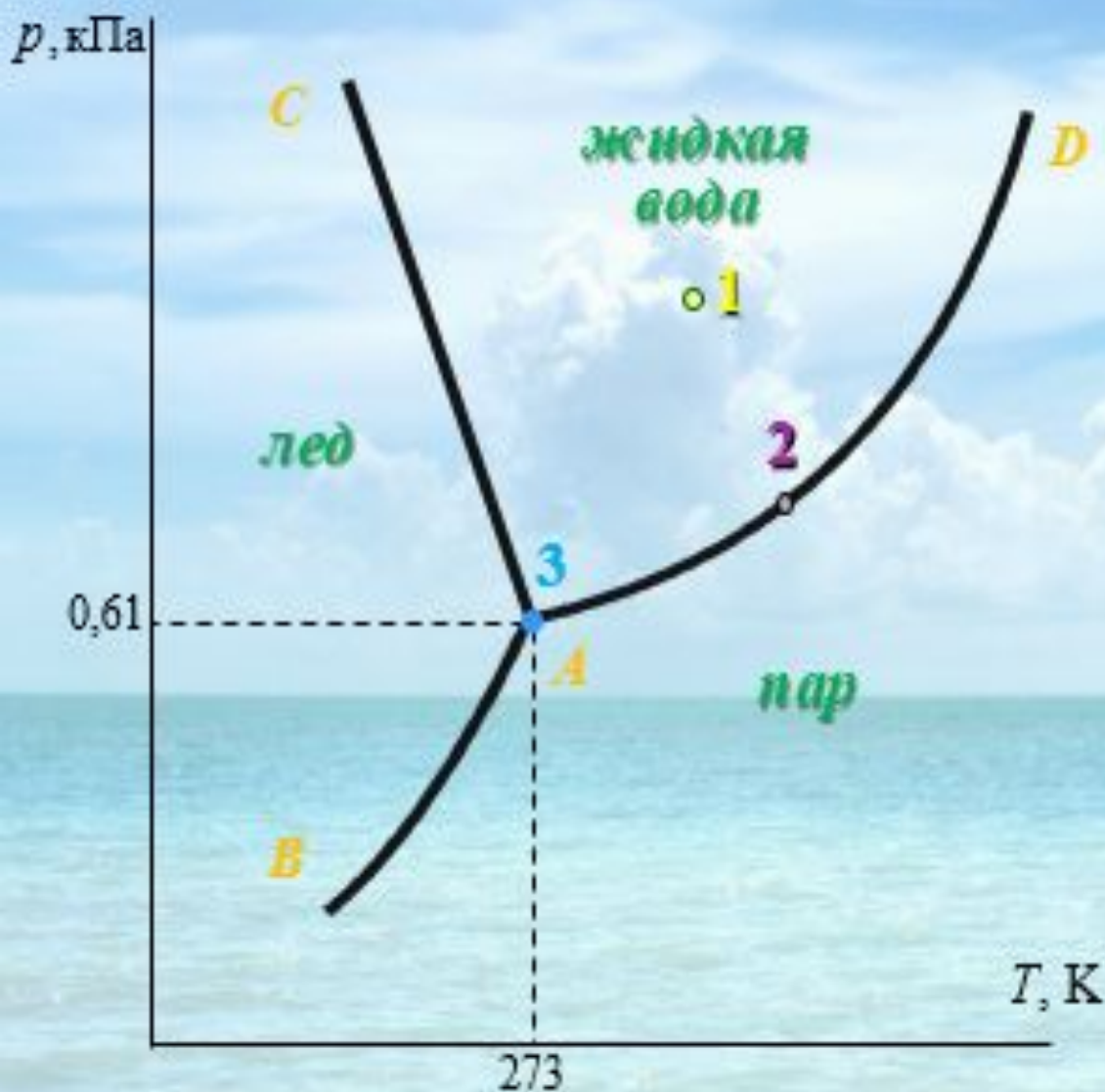
Современный термоанализатор

- Примером однокомпонентной системы может служить простое вещество или химическое соединение, обладающее строго определенным составом во всех агрегатных состояниях (H_2O , S , CO_2).
- $K=1$, $n=2$, следовательно $C = 3 - \Phi$.
- Если **$\Phi=1$** , то $C = 2$, то в такой системе можно произвольно менять любые два параметра, при этом фазовое состояние системы изменяться не будет.
- Если **$\Phi=2$** , то $C = 1$, следовательно для сохранения фазового равновесия можно менять либо T , либо только p , а второй параметр будет принимать некоторое зависимое значение.
- Если **$\Phi=3$** , то $C=0$, следовательно изменение любого параметра выводит систему из такого состояния.

Диаграмма состояния воды при небольших давлениях



Диаграмма состояния воды ($k=1$)



$$C = K - \Phi + n$$

$$K = 1$$

$$n = 2$$

$$\Phi_1 = 1, \Phi_2 = 2, \Phi_3 = 3$$

$$C_1 = 1 - 1 + 2 = 2$$

$$C_2 = 1 - 2 + 2 = 1$$

$$C_3 = 1 - 3 + 2 = 0$$

$$C = K - \Phi + 2 = 1 - \Phi + 2 \\ = 3 - \Phi$$

Диаграмма состояния серы



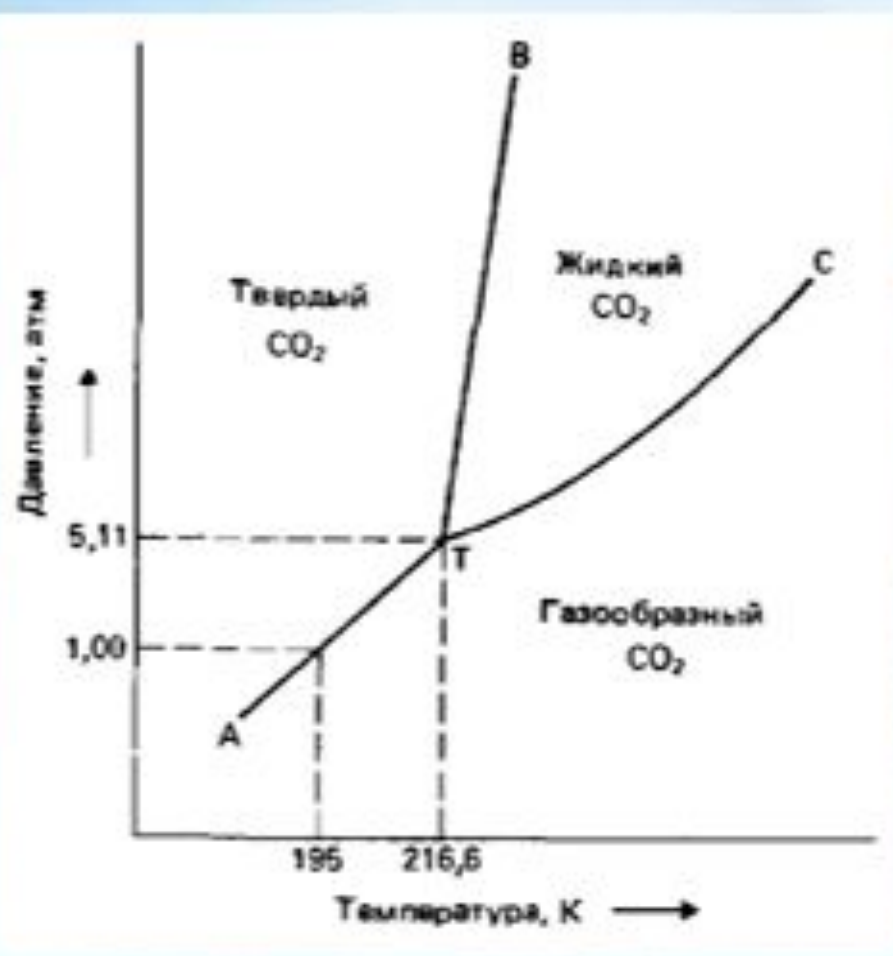
Кривая AB показывает, как изменяется температура превращения ромбической серы в моноклинную с изменением давления.

Кривая CB характеризует изменение температуры плавления моноклинной серы с изменением давления

Кривые AD , AC и CE характеризуют равновесия: переход ромбической серы в парообразную, моноклинной серы в парообразную и жидкой серы в парообразную.

ABC - устойчивая область серы.

Диаграмма диоксида углерода



- CO₂ в жидком состоянии может быть получен только при высоких давлениях.
- При атмосферном давлении твердый диоксид углерода переходит в газообразное состояние, минуя жидкую фазу.
- Этот процесс протекает достаточно медленно, что позволяет использовать двуокись углерода в качестве хладагента (сухого льда)

Анализ на основе правила фаз Гиббса:

- Если фигуративная точка лежит в плоскости между линиями, то система однофазна: $K=1; \Phi=1$.
 $C=1-1+2=2$
- Если фигуративная точка лежит на линии, то система двухфазна (равновесие тех двух фаз, которые разделяются этой линией): $K=1; \Phi=2$.
 $C=1-2+2=1$
- Если фигуративная точка лежит в точке O — тройной точке, то система трехфазна: $K=3; \Phi=3; C=1-3+2=0$.

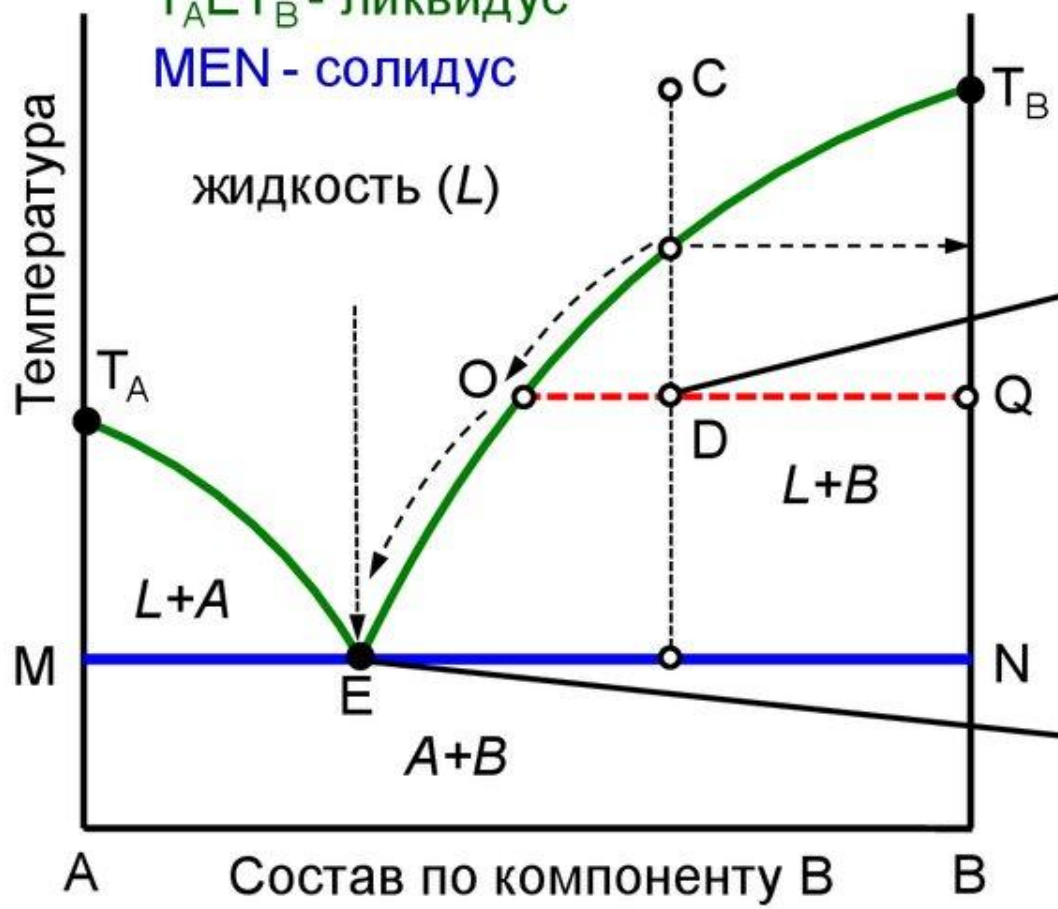
Фазовые диаграммы

Эвтектический тип

Двухкомпонентные системы

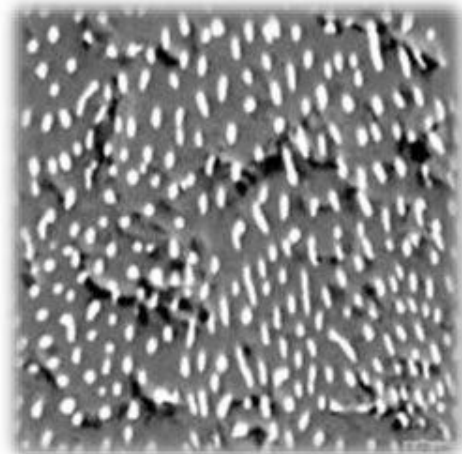
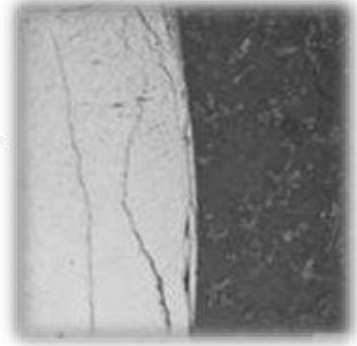
T_AET_B - ликвидус

MEN - солидус



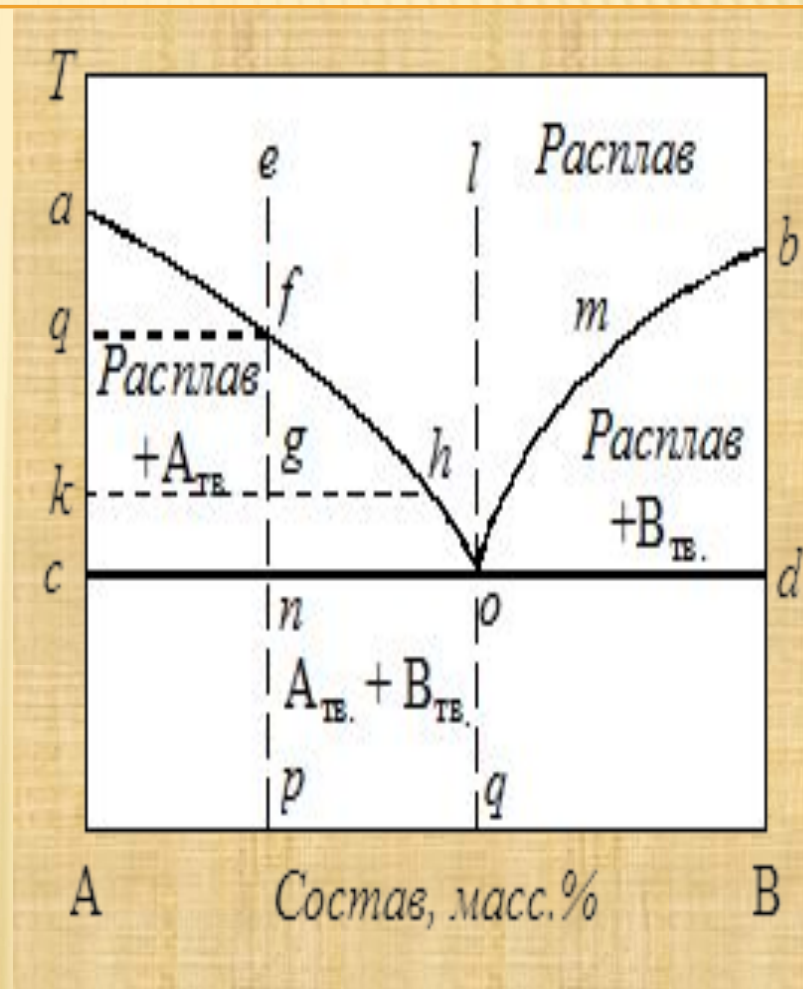
Правило рычага

$$\frac{OD}{DQ} = \frac{x_B}{x_L}$$

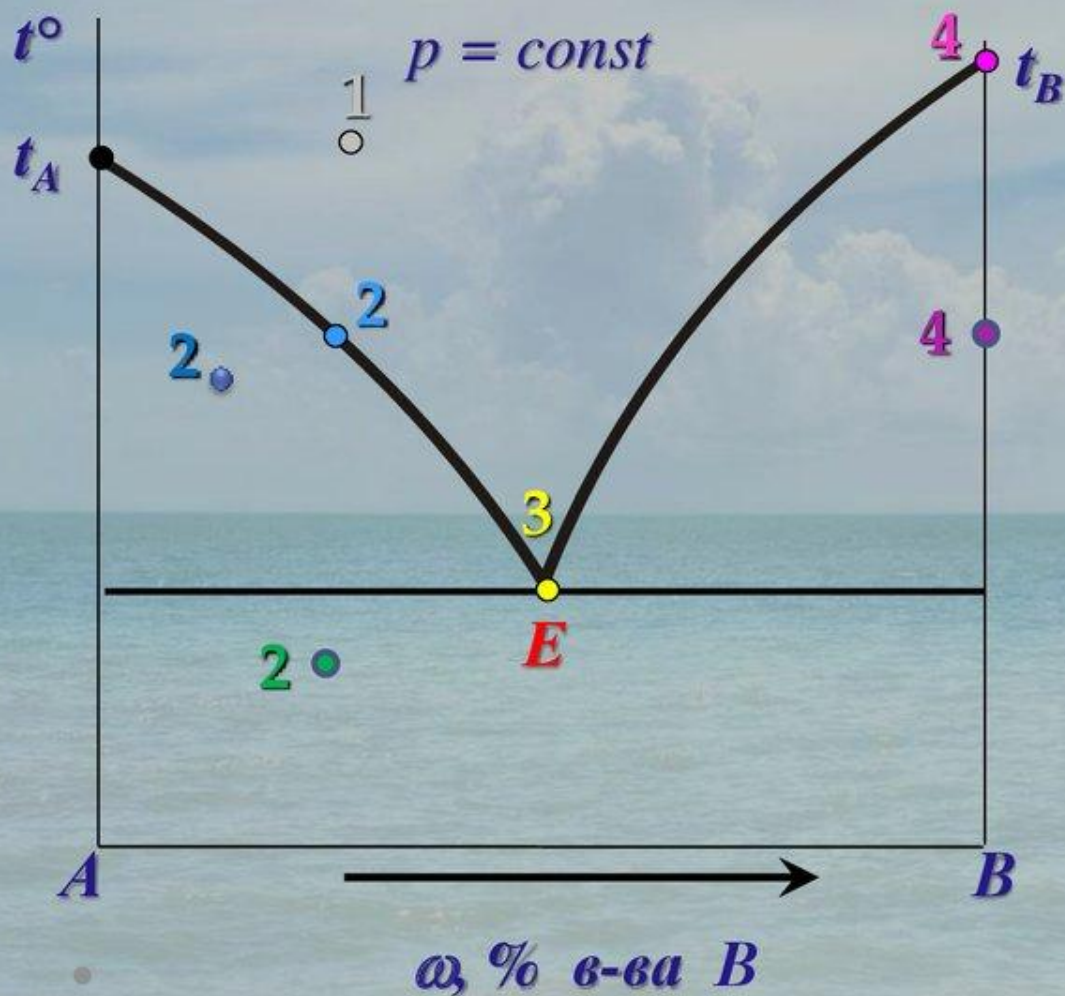


- ▣ **Линия ликвидуса** (или линия жидкости) – линия, изображающая зависимость от состава температуры начала выделения из жидкой фазы твёрдого компонента (начала равновесной кристаллизации). Выше линии ликвидуса находится область жидкости **L**.
- ▣ **Линия солидуса** (или линия твёрдой фазы, или эвтектическая прямая) – линия, изображающая зависимость от состава температуры окончания равновесной кристаллизации при охлаждении (или начала плавления при нагревании).
- ▣ **Эвтектика** – это смесь веществ, имеющая минимальную температуру замерзания.

Линии *ao* и *bo* называется линиями **ликвидуса**. **Выше** этих линий смесь находится **в жидком состоянии**, **ниже** этих линий начинается **выпадение кристаллов** вещества **ниже** линии *ao* выпадают **кристаллы вещества A**, **ниже** линии *ob* – **кристаллы вещества B**. Выпадающие кристаллы продолжают находится в контакте с жидкой фазой состава (A и B), т.е. в плоскостях *aoc* и *bod* находятся две фазы: **твердая и жидкая**. Линия *cd*, называется линией **солидуса**. **Ниже** этой линии смесь находится только в **твердом состоянии** в виде кристаллов A и B (две фазы). Характерной точкой графика является **точка O – точка эвтектики**. В этой точке соприкасаются три фазы: две твердые A и B и одна жидкая (A+B). В точках A и B диаграммы происходит **плавления чистых компонентов A и B**.



Анализ диаграммы плавкости с простой эвтектикой



$$C = K - \Phi + n$$

$$n = 1$$

$$\Phi_1 = 1, \Phi_2 = 2,$$

$$\Phi_3 = 3, \Phi_4 = 2$$

$$C_1 = 2 - 1 + 1 = 2$$

$$C_2 = 2 - 2 + 1 = 1$$

$$C_3 = 2 - 3 + 1 = 0$$

$$C_4 = 1 - 2 + 1 = 0$$

Практическое применение диаграмм плавкости

Определение состава бинарных смесей твердых лекарственных веществ

Диаграмму плавкости, построенную одним из методов, использую для определения состава контрольной смеси.

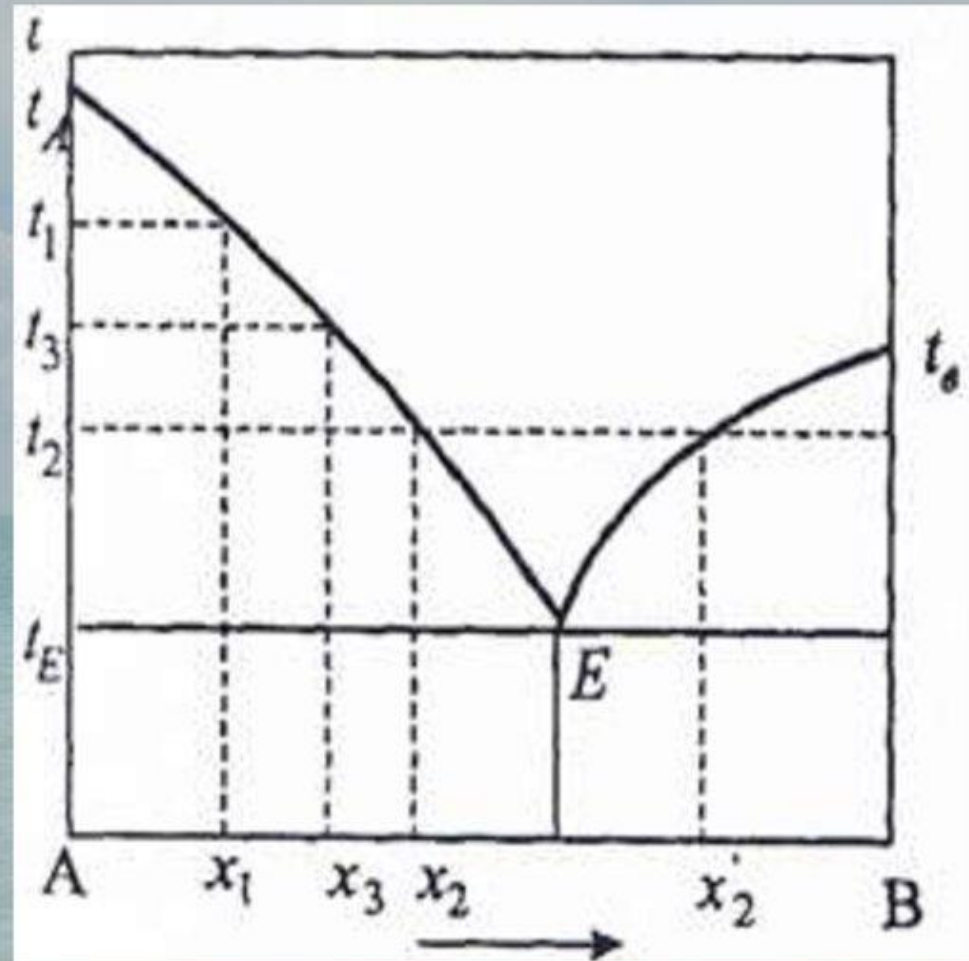
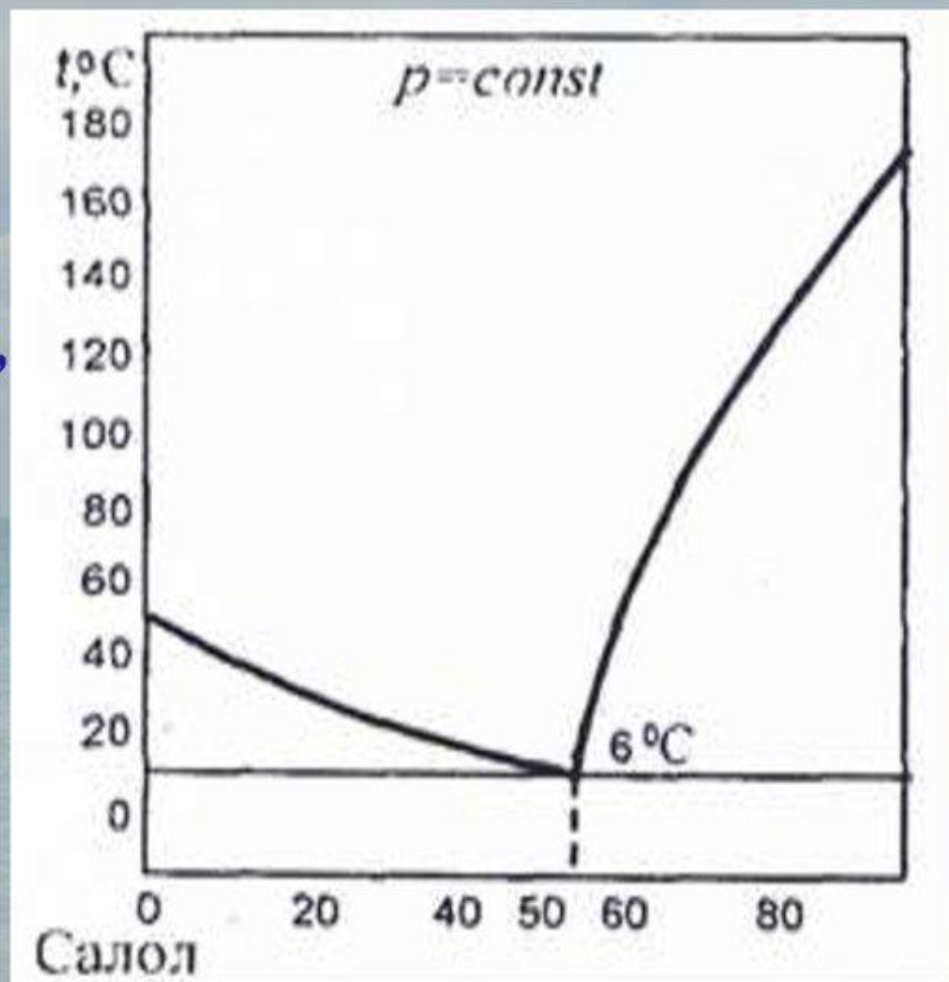


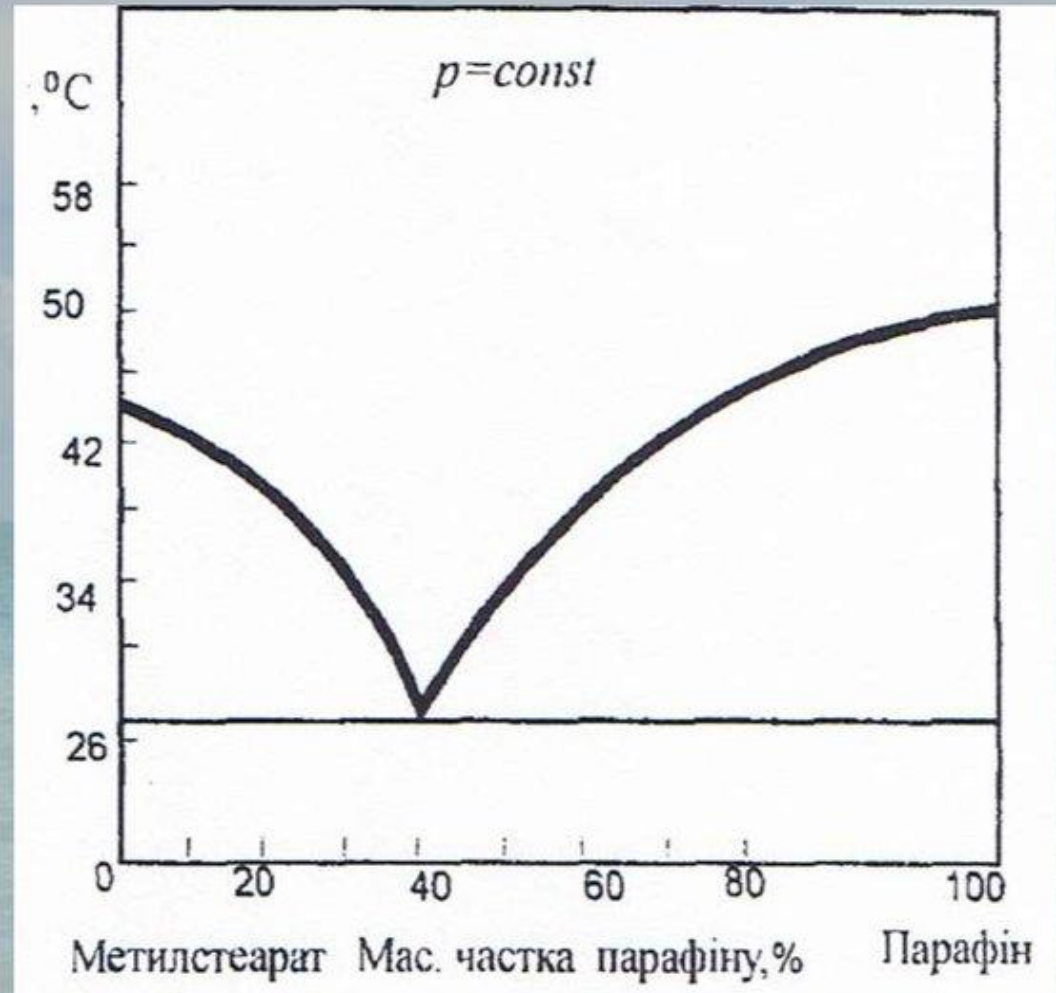
ДИАГРАММА ПЛАВКОСТИ СИСТЕМЫ САЛОЛ-КАМФОРА.

Состав которой отвечает эвтектической точке (47 % салола, 53 % камфоры), имеет самую низкую температуру плавления 6 °С.



Рациональный метод подбора состава суппозиториев

Для приготовления свечей пригодна, например, смесь, состоящая из 60% парафина и 40% метилстеарата.



Экстракция — это процесс извлечения одного или нескольких веществ из сложных систем (жидких или твердых) селективным растворителем (экстрагентом).

Экстракция представляет собой извлечение из раствора одного или нескольких растворённых веществ при помощи другого растворителя, не смешивающегося с первым.

Если взять две несмешивающиеся жидкости и добавить третий компонент, то он будет растворяться в разной степени в том и другом растворителе.

Закон распределения третьего вещества между двумя несмешивающимися растворителями лежит в основе процесса **ЭКСТРАКЦИИ**.

organic phase

Закон распределения Нернста

S_{org}
 K_D
 S_{aq}

$$K = \frac{c_1}{c_2}$$

aqueous phase

□ *Отношение равновесных концентраций вещества в органическом растворителе и в воде есть величина постоянная при данной температуре.*

□ *При встряхивании вещества с двумя несмешивающимися растворителями, в которых оно растворимо, происходит распределение этого вещества между обоими слоями в определённом соотношении, зависящем от температуры. Согласно закону распределения Нернста отношение концентраций C_1 и C_2 третьего компонента в двух равновесных жидких фазах является постоянной величиной при данной температуре и называется коэффициентом распределения.*

Уравнение Клаузиуса-Клайперона

Кривые на фазовой диаграмме описываются с помощью уравнения Клайперона–Клаузиуса. Каждый фазовый переход — процесс изобарный и изотермический

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta H_{\text{ф.н.}}}{T_{\text{ф.н.}} \Delta V} = \frac{\Delta H_{\text{ф.н.}}}{T_{\text{ф.н.}} (V_2 - V_1)}$$

где ΔH — теплота фазового перехода при температуре T и давлении p ; V_2 и V_1 — мольные объемы сосуществующих фаз.

ПРИМЕНЕНИЕ УРАВНЕНИЯ КЛАУЗИСА –КЛАЙПЕРОНА К РАВНОВЕСИЯМ Ж⇌Г, Т⇌Г

- При изучении процессов испарения и возгонки в первую очередь возникает вопрос: как влияет повышение температуры на давление насыщенного пара над конденсированной фазой.

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta H_{\text{исп}}}{T_{\text{исп}} \Delta V}$$

ПРИМЕНЕНИЕ УРАВНЕНИЯ КЛАУЗИСА – КЛАЙПЕРОНА К РАВНОВЕСИЯМ Т \rightleftharpoons Ж

В этом случае уравнение Клаузиуса-Клайперона примет вид:

$$dp/dT \approx \Delta p/\Delta T \approx \Delta H_{пл} / (T \cdot \Delta V_{мпл})$$

$\Delta V = V_{ж} - V_{тв}$, где V - мольные объемы

$\Delta H_{пл} > 0$, $\Delta T_{пл} > 0$, $\Delta V > 0$ (для большинства веществ), $\Delta V < 0$ (для воды)

**Спасибо
за Ваше внимание!**