**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Взаимодействие воды и твердых веществ: ОФС**

**определение изотерм сорбции-десорбции**

**и активности воды Вводится впервые**

Настоящая общая фармакопейная статья содержит информацию о взаимодействии воды и твердых веществ, применяемых в фармацевтической практике.

Твердые вещества, используемые в фармацевтической практике, включая материалы, сырье, фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственные препараты в виде твердых лекарственных форм (порошки, гранулы и др.), чаще всего контактируют с водой во время обработки и производства или хранения и применения. В первом случае это может произойти, например, во время кристаллизации, лиофилизации, влажного гранулирования или распылительной сушки; во втором − из-за воздействия атмосферных водяных паров (влаги) или воздействия других веществ в лекарственной средстве, содержащем воду, способную распределяться по другим ингредиентам. Известно, что при взаимодействии твердых веществ с водой изменяются некоторые их свойства, включая скорость химической деградации в «твердом состоянии», рост и растворение кристаллов, диспергируемость и смачивание, течение порошка, смазываемость, компактуемость (уплотнение) порошка, компактную твердость, микробиологическую чистоту.

Когда вода воспринимается как проблема, то принимаются различные меры предосторожности, например, устранение любой влаги, уменьшение контакта с атмосферой или контроль относительной влажности атмосферы, что не всегда гарантирует сохранение качества лекарственного средства в течение срока годности. Вместе с тем, существует много ситуаций, когда для надлежащего процесса необходим определенный уровень воды в твердом веществе, например, при уплотнении порошка. Поэтому по обеим указанным причинам важно получить как можно больше информации о воздействии влаги на твердые вещества с целью последующего использования этих данных при производстве, хранении, применении лекарственных средств.

К некоторым наиболее важным элементам необходимой информации, касающейся взаимодействии воды и твердого вещества, относят:

- общее количество присутствующей воды;

- степень, в которой происходит адсорбция и абсорбция;

- образуются ли гидраты или нет;

- удельная площадь поверхности твердого вещества, а также такие свойства, как степень кристалличности, степень пористости, температура стеклования и температура плавления;

- место взаимодействия воды, степень связывания и степень молекулярной подвижности;

- влияние температуры и относительной влажности воздуха;

- необратимое увлажнение (гидратация);

- кинетика поглощения влаги;

- различные факторы, которые могут влиять на скорость поглощения водяного пара твердым веществом;

- для водорастворимых твердых веществ, способных растворяться в сорбированной воде: при каких условиях будет происходить растворение.

**Физические состояния сорбированной воды**

Физическое взаимодействие воды и твердого вещества может быть в виде адсорбции − взаимодействие на поверхности твердого вещества, или в виде абсорбции (поглощения) −− взаимодействие при проникновении воды в объемную твердую структуру вещества. Когда происходит и адсорбция и абсорбция, как правило, используют термин «сорбция». Особенно важно учитывать адсорбцию при взаимодействии воды с твердыми веществами, характеризующимися большим значением удельной площади поверхности, например, имеющих очень мелкие частицы или высокую степень внутриклеточной пористости. Абсорбция характеризуется количеством сорбированной воды на грамм твердого вещества и, как правило, не зависит от удельной площади поверхности.

Большинство кристаллических твердых веществ не будут поглощать воду в свою объемную внутреннюю структуру из-за плотной упаковки и высокой степени упорядоченности кристаллической решетки. Степень поглощения в твердых веществах, имеющих частичную кристалличность и частичную аморфную структуру, часто обратно пропорциональна степени кристалличности. Однако в некоторых кристаллических твердых веществах могут образовываться кристаллогидраты, которые могут демонстрировать стехиометрическую зависимость, выраженную в количестве молекул воды, связанных с одной молекулой твердого вещества, или быть нестехиометрическими. При дегидратации кристаллогидраты либо сохраняют свою первоначальную кристаллическую структуру, либо теряют свою кристалличность и переходят в аморфное состояние, либо превращаются в новую безводную или менее гидратированную кристаллическую форму.

Аморфные или частично аморфные твердые вещества способны поглощать значительное количество воды, поскольку в твердом веществе имеется достаточный молекулярный беспорядок, позволяющий воде проникать, набухать или растворяться. Такое взаимодействие происходит с большинством аморфных полимеров и с твердыми веществами с низкой молекулярной массой, ставшими аморфными во время производства, например, при лиофилизации или после измельчения. Введение дефектов в высококристаллические твердые вещества также приведет к такому взаимодействию. Чем больше химическое сродство воды к твердому веществу, тем больше общее количество воды, которое может быть поглощено. Когда вода поглощается аморфными твердыми веществами, объемные свойства твердого вещества могут быть значительно изменены. Известно, например, что аморфные твердые вещества, в зависимости от температуры, могут существовать по крайней мере в одном из двух состояний: «стеклянном» или «жидком»; температура, при которой одно состояние переходит в другое, является температурой стеклования, обозначаемой Tg.

Вода, поглощенная в объемную твердую структуру, в силу своего влияния на свободный объем твердого вещества, может выступать в качестве эффективного пластификатора и снижать величину температуры стеклования. Реологические свойства «жидкого» и «стекловидного» состояний различны («жидкое» состояние проявляет гораздо меньшую вязкость), поэтому, если реологические свойства важны для твердого вещества, необходимо учитывать содержание влаги. Поскольку аморфные твердые вещества метастабильны по отношению к кристаллической форме, то при использовании веществ с малой молекулярной массой поглощенная влага может инициировать реверсию твердого вещества в кристаллическую форму, особенно если твердое вещество преобразуется сорбированной водой в «жидкое» состояние. Это необходимо учитывать при лиофилизации. Дополнительным явлением, характерным для водорастворимых твердых веществ, является их склонность к разрыхлению, разжижению, то есть способность растворяться в собственной сорбированной воде при относительной влажности атмосферы, превышающей относительную влажность насыщенного твердого раствора. Такое взаимодействие возникает из-за высокой растворимости твердого вещества в воде и значительного влияния, которое оно оказывает на коллигативные свойства воды. Это динамический процесс, который продолжается до тех пор, пока относительная влажность атмосферы будет больше, чем относительная влажность насыщенного раствора твердого вещества.

Влияние воды на свойства твердых веществ, и наоборот, определяется местоположением молекулы воды и ее физического состояния, то есть вода, связанная с твердыми веществами, может существовать в состоянии, непосредственно связанном с твердым веществом или в состоянии подвижности, приближающемся к состоянию объемной воды. Это различие в подвижности воды в твердых веществах было установлено при определении таких испытаний, как теплота сорбции, температура замерзания, ядерный магнитный резонанс, диэлектрические свойства, диффузия. Выявленные изменения в подвижности воды были интерпретированы, как возникающие из-за изменения термодинамического состояния воды по мере того, как все больше и больше воды сорбируется твердым веществом. Таким образом, вода, связанная непосредственно с твердым веществом, часто считается недоступной для воздействия на свойства твердого вещества, в то время как большее количество сорбированной воды может стать более сгруппированной и образовать воду, более похожую на ту, которая обладает свойствами растворителя. В случае кристаллогидратов сочетание межмолекулярных сил (водородная связь) и кристаллической упаковки могут привести к очень сильным взаимодействиям воды и твердого вещества. Признавая, что присутствие воды в аморфном твердом веществе может влиять на температуру стеклования и, следовательно, на физическое состояние твердого вещества, при низких уровнях воды большинство полярных аморфных твердых веществ находятся в высоковязком стеклообразном состоянии из-за их высоких значений температуры стеклования. Следовательно, вода «замораживается» в твердую структуру и становится неподвижной из-за высокой вязкости, например 1013 Па с. По мере того, как количество сорбируемой воды увеличивается, а температура стеклования уменьшается, приближаясь к температуре окружающей среды, стекловидное состояние приближается к состоянию «жидкой» среды и подвижность воды вместе с подвижностью самого твердого вещества значительно увеличивается. При высокой относительной влажности степень пластификации твердого вещества водой может быть достаточно высокой, так что вода и твердое вещество теперь могут достигать значительных подвижностей.

Таким образом, в целом такая природа сорбированной воды помогает объяснить довольно значительное влияние влаги на ряд объемных свойств твердых веществ, таких как химическая реакционная способность и механическая деформация. Это убедительно свидетельствует о том, что методы оценки химической и физической стабильности твердых веществ и твердых лекарственных форм должны учитывать воздействие, которое вода может оказывать на твердое вещество при его сорбции, особенно когда она входит в твердую структуру и действует как пластификатор.

*Скорость поглощения воды.* Скорость и степень, с которой твердые вещества, подвергающиеся воздействию атмосферы, могут сорбировать или десорбировать водяной пар, могут быть критическим фактором при обращении с твердыми веществами. Даже простое взвешивание образцов твердого вещества на аналитических весах и, следовательно, выдержка тонкого слоя порошка в атмосфере в течение нескольких минут, может привести к значительной ошибке, например, при оценке потери в массе при высушивании. Хорошо известно, что водорастворимые твердые вещества, подвергшиеся воздействию относительной влажности выше той, которая наблюдается в насыщенном растворе этого твердого вещества, будут самопроизвольно растворяться в течение длительного периода времени. Скорость поглощения воды в целом зависит от ряда параметров, которые, как установлено, не являются критическими в равновесных измерениях, поскольку скорости сорбции в основном контролируются массопереносом с некоторым участием механизмов теплопередачи. Таким образом, такие факторы, как коэффициенты диффузии пара в воздухе и в твердом веществе, конвективный поток воздуха, а также площадь поверхности и геометрия твердого слоя и окружающей среды, могут играть важную роль. Поэтому, учитывая влияние указанных факторов, метод, используемый для проведения измерений, часто может быть фактором, определяющим скорость поглощения воды.

**Определение изотерм сорбции-десорбции**

*Принцип.*Тенденцию поглощения водяного пара лучше всего оценивать путем измерения сорбции или десорбции, как функции относительной влажности, при постоянной температуре и в условиях, когда сорбция или десорбция по существу происходят независимо от времени, то есть в условиях равновесия. Относительная влажность воздуха (RH), определяется следующим выражением:

где:

Рс - давление водяного пара в системе;

Ро- давление насыщения водяного пара при тех же условиях.

Отношение Pc/Pо − это относительное давление. Сорбцию или поглощение воды лучше всего оценивать, начиная с высушенных образцов и подвергая их известной относительной влажности. Десорбцию изучают начиная с системы, уже содержащей сорбированную воду, снижая относительную влажность. Изотерма сорбции-десорбции действительна только для эталонной температуры, поэтому для каждой температуры существует специальная изотерма. Обычно в равновесном состоянии содержание влаги при определенной относительной влажности должно быть одинаковым, независимо от того, определяется ли оно с помощью измерений сорбциии или десорбции. Однако часто наблюдается гистерезис сорбции-десорбции.

*Методы.* Для определения сорбции воды твердым веществом используют оборудование, приборы различных конструкций. Пример устройства для определения сорбции воды приведен на рисунке.

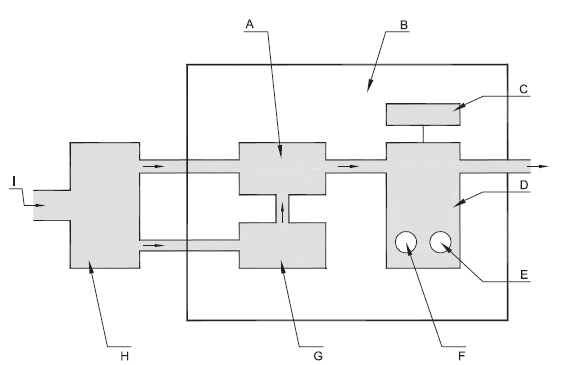


Рисунок1 – Схема прибора для определения сорбции воды

A- регулятор влажности, B-камера с регулируемой температурой,

C- модуль баланса, D- модуль регулировки влажности воздуха,

E- ссылка, F- образец, G- увлажнитель пара,

H - модуль управления потоком, I- сухой газ.

Образцы твердого вещества могут храниться в камерах используемого прибора при различной относительной влажности. Масса, полученная или потерянная для каждого образца, затем измеряется. Основным преимуществом этого метода является удобство, в то время как основными недостатками являются медленная скорость достижения постоянной массы, особенно при высоких значениях относительной влажности, и погрешность, вносимая при открытии и закрытии камеры для взвешивания.

Динамические гравиметрические системы сорбции воды позволяют в режиме реального времени взвешивать образец в контролируемой системе, чтобы оценить взаимодействие твердого вещества с влагой при различных программируемых уровнях относительной влажности при постоянной температуре. Основным преимуществом контролируемой системы является то, что изотермические условия могут быть установлены более надежно и что можно отслеживать и контролировать динамический отклик образца на изменяющиеся условия. Точки данных для определения изотермы сорбции, например, от 0% до приблизительно 95% относительной влажности (без конденсации), принимаются только после того, как достаточно постоянный сигнал указывает на то, что образец достиг равновесия при заданном уровне относительной влажности. В некоторых случаях, например при разрушении (разрыхлении, расплавлении) твердого вещества, максимальное время может быть ограничено, хотя уровень равновесия еще не достигнут. Устройство должно надлежащим образом регулировать температуру, чтобы обеспечить хорошую базовую стабильность, а также точный контроль за генерацией относительной влажности. Требуемая относительная влажность может быть получена, например, путем точного смешивания сухого и насыщенного парообразного газа с регуляторами потока. Необходимо также учитывать электростатическое поведение твердого вещества. Проверка температуры и относительной влажности должна соответствовать спецификации прибора. Баланс должен обеспечивать достаточное массовое разрешение и долгосрочную стабильность.

Количество поглощаемой воды, не обнаруживаемое гравиметрическим методом, можно определить, используя объемные методы. В некоторых случаях для определения воды можно использовать такие методы, как температура кипения, метод дистилляции, потеря в массе при высушивании, а также определение воды методом газовой хроматографии. В случае адсорбции для повышения чувствительности можно увеличить удельную площадь поверхности образца, уменьшив размер частиц или используя более крупные образцы для увеличения общей площади. Вместе с тем, важно, чтобы такое измельчение твердого вещества не изменяло его поверхностную структуру и не делало его более аморфным или менее упорядоченным по кристалличности. Для абсорбции, где поглощение воды не зависит от удельной площади поверхности, только увеличение размера образца способствует более точному определению. Вместе с тем, увеличение объема выборки приведет к увеличению времени установления определенного типа равновесия. Чтобы установить точные значения, важно как можно тщательнее получить десольватацию образца. Более высокие температуры и более низкие давления (вакуум) облегчают этот процесс; однако следует помнить о любых неблагоприятных воздействиях, которые это может оказать на твердое вещество, таких как дегидратация, химическая деградация или сублимация. Использование более высоких температур для индукции десорбции, как в термогравиметрическом приборе, также должно быть заранее проверено.

*Анализ данных*. Данные о сорбции обычно представляют в виде графика видимого изменения массы в процентах от массы сухого образца в зависимости от относительной влажности или времени. Изотермы сорбции представляют как в виде таблицы, так и в виде графика. Метод измерения должен быть прослеживаемым вместе с данными.

Гистерезис адсорбции-десорбции можно анализировать, например, с точки зрения пористости образца, его состояния агломерации (капиллярной конденсации), образования гидратов, полиморфного изменения или разжижения образца. Некоторые типы систем, особенно системы с микропористыми и аморфными твердыми веществами, способны сорбировать большие количества водяного пара. В этом случае количество воды, связанной с твердым веществом при уменьшении относительной влажности, больше того количества, которое первоначально сорбировалось при увеличении относительной влажности. Для микропористых твердых веществ гистерезис адсорбции-десорбции пара представляет собой равновесное явление, связанное с процессом капиллярной конденсации. Это происходит из-за высокой степени нерегулярной кривизны микропор и того факта, что они «заполняются» (адсорбция) и «высвобождаются» (десорбция) при различных равновесных условиях. Для непористых твердых веществ, способных поглощать воду, гистерезис возникает из-за изменения степени взаимодействия пара с твердым веществом из-за изменения равновесного состояния твердого вещества, например пространственной формой расположения полимерных цепей, или из-за того, что временная шкала структурного равновесия больше временной шкалы десорбции воды. Поэтому при измерении изотерм сорбции-десорбции важно установить, что было достигнуто что-то близкое к равновесному состоянию. В частности, для гидрофильных полимеров при высоких значениях относительной влажности установить значения сорбции или десорбции воды независимо от времени довольно сложно, поскольку обычно речь идет о полимере, пластифицированном в свое «жидкое» состояние, где твердое вещество претерпевает значительные изменения.

В случае образования кристаллогидрата график поглощения воды в зависимости от давления или относительной влажности в этих случаях будет демонстрировать резкое увеличение поглощения при определенном давлении, а количество поглощенной воды обычно будет демонстрировать стехиометрическое отношение моль/моль воды к твердому веществу. Однако в некоторых случаях кристаллогидраты не будут подвергаться фазовому переходу или безводная форма будет аморфной. Следовательно, сорбция или десорбция воды могут выглядеть более похожими на те, которые наблюдаются при адсорбционных процессах. Для изучения таких систем, как правило, применяют рентгеновский кристаллографический анализ, термический анализ. Для ситуаций, когда преимущественно происходит адсорбция водяного пара, применяют определение удельной площади поверхности твердого вещества независимым методом и выражают адсорбцию как массу сорбированной воды на единицу площади твердой поверхности вещества. Полученные данные могут быть использованы при оценке важности влияния сорбции воды на свойства твердых веществ. Например, поглощение 0,5% м/м едва ли могло бы покрыть оголенную поверхность в 100 м2/г, в то время как для 1,0 м2/г это в 100 раз больше поверхностного покрытия. В случае фармацевтических твердых веществ, имеющих удельную площадь поверхности в диапазоне от 0,01 м2/г до 10 м2/г, то, что представляется низким содержанием воды, может представлять собой значительное количество воды для доступной поверхности. Поскольку «сухая площадь поверхности» не является фактором поглощения, сорбция воды аморфными или частично аморфными твердыми веществами может быть выражена на основе единицы массы с поправкой на кристалличность, когда кристаллическая форма не сорбирует значительные количества воды относительно аморфных областей.

**Определение активности воды**

*Принцип.* Активность воды (Aw), представляет собой отношение давления водяного пара в продукте (P) к давлению насыщения водяного пара (P0) при той же температуре. Численно активность воды равна 1/100 от относительной влажности (RH), создаваемой продуктом в замкнутой системе. Относительная влажность (RH) может быть рассчитана на основе прямых измерений парциального давления пара, или точки росы, или косвенных измерений датчиками, физические или электрические характеристики которых изменяются в зависимости от значения относительной влажности, которой они подвергаются. Игнорируя коэффициенты активности, соотношение между Aw и равновесной относительной влажностью (ERH, в процентах) представлено следующими уравнениями:

ERH = Aw·100

*Метод.*Активность воды определяют путем помещения образца в небольшую герметичную емкость, внутри которой можно установить равновесие между водой в твердом веществе и свободным пространством. Объем свободного пространства должен быть небольшим по отношению к объему образца, чтобы не изменять состояние сорбции образца во время испытания. Уравновешивание, как термодинамический процесс, требует времени, но может быть ускорено принудительной циркуляцией внутри герметической емкости. Полученное значение активности воды действительно только для одновременно определенной температуры. Это требует наличия в составе оборудования точного прибора для измерения температуры, гарантированную постоянную температуру во время испытания. Датчик, измеряющий влажность воздуха в свободном пространстве над образцом, является ключевым компонентом. Теоретически можно использовать все типы гигрометров, но для аналитических целей обязательным условием является миниатюризация и надежность.

Измерение активности воды может быть проведено с использованием метода точки росы. В качестве конденсирующей поверхности используют полированное охлажденное зеркало. Система охлаждения электронно соединена с фотоэлементом, в который отражается свет от конденсирующего зеркала. Воздушный поток, находящийся в равновесии с испытуемым образцом, направляется на зеркало, которое охлаждается до тех пор, пока на зеркале не образуется конденсат. Температура, при которой начинается эта конденсация, является точкой росы, из которой определяется равновесная относительная влажность (ERH). Приборы для использования метода точки росы/охлажденного зеркала или другие технологии, должны быть оценены на пригодность, квалифицированы и калиброваны при использовании для определения активности воды. Эти приборы обычно калибруются в достаточном диапазоне, например, с использованием некоторых насыщенных солевых растворов при температуре 25° C, указанных в таблице .

Таблица – Стандартные насыщенные растворы солей при температуре 25°С

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование  насыщенного раствора соли, формула | Равновесная относительная влажность (ERH), % | Активность воды, Aw |
| Калия сульфат (K2SO4) | 97,3 | 0,973 |
| Бария хлорид (BaCl2) | 90,2 | 0,902 |
| Натрия хлорид (NaCl) | 75,3 | 0,753 |
| Магния нитрат (Mg (NO3)2 | 52,9 | 0,529 |
| Магния хлорид (MgCl2) | 32,8 | 0,328 |
| Лития хлорид (LiCl) | 11,2 | 0,112 |