**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Взаимодействие воды и твёрдого вещества с водой: построение изотерм сорбции-десорбции и определение активности воды** |  | **ОФС.1.1.1.0001** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Твёрдые фармацевтические вещества в качестве сырья или компонентов лекарственных форм чаще всего вступают в контакт с водой во время обработки и хранения. Это может происходить (а) во время кристаллизации, лиофилизации, влажной грануляции или распылительной сушки; и (б) из-за воздействия атмосферы, содержащей водяной пар, при обработке и хранении, или воздействия других материалов в лекарственной форме, содержащей воду, способную распределяться среди других ингредиентов. В результате контакта твёрдых веществ с водой изменяется ряд свойств: скорость химического распада в «твёрдом состоянии», рост и растворение кристаллов, дисперсность и смачиваемость, текучесть порошка, смазываемость, уплотняемость порошка, твёрдость и микробное загрязнение.

Хотя, когда вода нежелательна, можно принять предупредительные меры, например, устранить всю влагу, уменьшить контакт с атмосферой или контролировать её относительную влажность, это обычно увеличивает затраты без гарантии избегания дальнейших проблем, связанных с влагой, в течение срока годности продукта. Также важно понимать, что существует множество ситуаций, когда для правильной работы требуется определённый уровень содержания воды в твёрдом веществе, например, при уплотнении порошка. Поэтому по обеим причинам важно как можно больше знать о влиянии влаги на твёрдые вещества до того, как будут разработаны стратегии по их обработке, хранению и использованию.

К числу наиболее важных частей необходимой информации о взаимодействии воды и твёрдого тела относятся:

- общее количество присутствующей воды;

- степень адсорбции и абсорбции;

- образуются ли гидраты;

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

- участок взаимодействия с водой, степень связывания и степень молекулярной подвижности;

- влияние температуры и относительной влажности;

- принципиально необратимая гидратация;

- кинетика поглощения влаги;

- различные факторы, которые могут повлиять на скорость поглощения водяного пара твёрдым телом;

- для водорастворимых твёрдых веществ, способных растворяться под действием сорбированной воды, при каких условиях будет происходить растворение.

**Физические состояния сорбированной воды**

Физическое взаимодействие воды с твёрдым веществом может быть в виде адсорбции − взаимодействия с его поверхностью, или в виде абсорбции (поглощения) − проникновения воды в структуру твёрдого тела. Когда происходит как адсорбция, так и абсорбция, часто используют термин «сорбция». Особенно важно учитывать адсорбцию при взаимодействии воды с твёрдыми веществами, характеризующимися большим значением удельной площади поверхности, например, имеющих очень мелкие частицы или высокую степень внутриклеточной пористости. Абсорбция характеризуется ассоциацией такого количества воды на грамм твёрдого вещества, которое, во-первых, намного превосходит количество воды, способное образовать мономолекулярный слой на поверхности, и, во-вторых, не зависит от удельной площади поверхности.

Большинство кристаллических твёрдых веществ не будут поглощать воду в свою внутреннюю структуру из-за плотной упаковки и высокой степени упорядоченности кристаллической решетки. И наоборот, степень поглощения в твёрдых веществах, имеющих частичную кристалличность и частичную аморфную структуру, часто обратно пропорциональна степени кристалличности. Однако в некоторых кристаллических твёрдых веществах могут образовываться кристаллогидраты. Эти гидраты могут иметь определённое стехиометрическое количество молекул воды, связанных с одной молекулой твёрдого 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 твёрдые вещества способны поглощать значительное количество воды, поскольку в твёрдом веществе имеется достаточный молекулярный беспорядок, допускающий проникновение воды, набухание или растворение. Такое взаимодействие происходит с большинством аморфных полимеров и с твёрдыми веществами с низкой молекулярной массой, ставшими аморфными во время производства, например, при лиофилизации или после измельчения. Введение дефектов в высококристаллические твёрдые вещества также приводит к такому свойству. Чем больше химическое сродство воды к твёрдому веществу, тем большее её количество может быть им поглощено. Когда вода поглощается аморфным твёрдым веществом, объёмные свойства твёрдого вещества могут значительно измениться. Хорошо известно, например, что аморфные твёрдые вещества в зависимости от температуры могут существовать по крайней мере в одном из двух состояний: «стеклообразном» или «текучем»; температура, при которой одно состояние переходит в другое, называется температурой стеклования ***Tg***.

Вода, поглощённая в объёмную твёрдую структуру, в силу своего влияния на свободный объём твёрдого вещества может действовать в качестве эффективного пластификатора и снижать значение температуры стеклования. Поскольку реологические свойства «текучего» и «стеклообразного» состояний сильно отличаются, т.е. «текучее» состояние обладает гораздо меньшей вязкостью при увеличении температуры стеклования, неудивительно, что содержание влаги влияет на ряд важных объёмных свойств, зависящих от реологии твёрдого тела. Поскольку аморфные твёрдые вещества метастабильны по сравнению с кристаллической формой материала, в случае веществ с малой молекулярной массой поглощённая влага может инициировать возврат твёрдого вещества в кристаллическую форму, особенно если твёрдое вещество переводится сорбированной водой в «текучее» состояние. Это часто происходит при лиофилизации. Дополнительным явлением, характерным для водорастворимых твёрдых веществ, является их склонность к «разжижению», то есть к растворению в собственной сорбированной воде при относительной влажности воздуха, превышающей относительную влажность насыщенного раствора твёрдого вещества. Такое «разжижение» происходит из-за высокой растворимости твёрдого вещества в воде и оно оказывает значительное влияние на коллигативные свойства воды. Это динамический процесс, продолжающийся до тех пор, пока относительная влажность атмосферы превышает относительную влажность насыщенного раствора твёрдого вещества.

Ключ к пониманию того, как вода может влиять на свойства твёрдых тел и наоборот, лежит в понимании расположения молекулы воды и её физического состояния. Вода, связанная с твёрдыми веществами, может существовать в состоянии, непосредственно связанном с твёрдым веществом или в состоянии подвижности, приближающейся к подвижности объёмной воды. Это различие в подвижности воды в твёрдых веществах наблюдалось в измерениях теплоты сорбции, температуры замерзания, ядерного магнитного резонанса, диэлектрических свойств и диффузии. Выявленные изменения в подвижности воды были интерпретированы как происходящие из-за изменения её термодинамического состояния по мере сорбции всё большего количества воды твёрдым веществом. Таким образом, вода, связанная непосредственно с твёрдым веществом, часто считается недоступной для влияния на свойства твёрдого вещества, в то время как возрастающее количество сорбированной воды может стать более кластерным и образовать воду, более похожую на таковую, проявляющую свойства растворителя. В случае кристаллогидратов сочетание межмолекулярных сил (водородная связь) и кристаллической упаковки может привести к очень сильным взаимодействиям воды и твёрдого вещества. Признавая, что присутствие воды в аморфном твёрдом веществе может влиять на температуру стеклования и, следовательно, на физическое состояние твёрдого вещества, при низком содержании воды большинство полярных аморфных твёрдых веществ находится в высоковязком стеклообразном состоянии из-за высоких значений их температуры стеклования. Таким образом, вода «вмораживается» в твёрдую структуру и становится неподвижной при высокой вязкости порядка 1013 Па·с. По мере увеличения количества сорбированной воды и уменьшения температуры стеклования, при приближении к температуре окружающей среды стеклообразное состояние стремится к состоянию «жидкости» и подвижность воды вместе с подвижностью самого твёрдого тела значительно увеличивается. При высокой относительной влажности степень пластификации твёрдого вещества водой может быть достаточно высокой, так что вода и твёрдое вещество достигают значительной подвижности. В целом, таким образом, представленное описание природы сорбированной воды помогает объяснить довольно значительное влияние влаги на ряд объёмных свойств твёрдых веществ, таких как химическая реакционная способность и механическая деформация. Это убедительно свидетельствует о том, что методы оценки химической и физической стабильности твёрдых веществ и твёрдых лекарственных форм должны учитывать влияние, которое вода может оказывать на твёрдое вещество при её сорбции, особенно когда она проникает в твёрдую структуру и действует как пластификатор.

***Скорость поглощения воды.*** Скорость и степень, с которой твёрдые вещества, подверженные воздействию атмосферы, могут сорбировать или десорбировать водяной пар, могут быть критическим фактором при обращении с твёрдыми веществами. Даже простое взвешивание образцов твёрдого 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 твёрдые вещества, подвергающиеся воздействию относительной влажности, превышающей влажность насыщенного раствора этого вещества, самопроизвольно растворяются в сорбируемой воде в течение длительного периода времени. Скорость поглощения воды в целом зависит от ряда параметров, не являющихся критическими при равновесных измерениях, поскольку скорость сорбции в основном контролируется массопереносом с некоторым вкладом механизмов теплопередачи. Таким образом, важную роль могут играть такие факторы, как коэффициенты диффузии пара в воздухе и в твёрдом веществе, конвективный поток воздуха, а также площадь поверхности и геометрия твёрдого слоя и окружающей среды. Поэтому, учитывая влияние указанных факторов, определяющим фактором скорости часто может быть метод, используемый для проведения измерений.

**Определение изотерм сорбции-десорбции**

***Принцип.*** Тенденцию поглощения водяного пара лучше всего оценивать путём измерения сорбции или десорбции в качестве функции относительной влажности, при постоянной температуре и в условиях, когда сорбция или десорбция не зависят от времени, то есть в условиях равновесия.

Относительная влажность воздуха (RH), определяется следующим выражением:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Рс* | – | давление водяного пара в системе; |
|  | *Р0* | – | давление насыщения водяного пара при тех же условиях. |

Отношение *P*c/*P*0 называется относительным давлением. Сорбцию или поглощение воды лучше всего оценивать, начиная с высушенных образцов и подвергая их воздействию известной относительной влажности. Десорбцию изучают начиная с системы, уже содержащей сорбированную воду, снижая относительную влажность. Как следует из названия, изотерма сорбции-десорбции действительна только для соответствующей температуры, поэтому для каждой температуры существует своя изотерма. Обычно при равновесии содержание влаги при определенной относительной влажности должно быть одинаковым, независимо от того, определяется ли оно измерением сорбции или десорбции. Однако часто наблюдается гистерезис сорбции-десорбции.

***Методы.*** Образцы выдерживаются в камерах при различной относительной влажности (см. рис. 1). Затем измеряется прирост или убыль массы каждого образца.

Основным преимуществом этого метода является удобство, а основными недостатками – медленная скорость достижения постоянной массы, особенно при высоких значениях относительной влажности, и погрешность, вносимая при открытии и закрытии камеры для взвешивания.

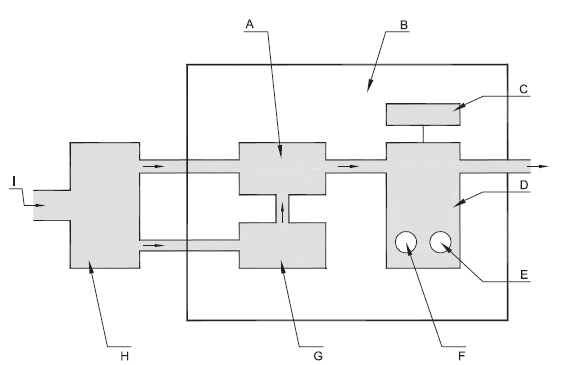


Рисунок 1 – Схема прибора для определения сорбции воды

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

C – весы, D – модуль регулировки влажности воздуха,

E – стандартный образец, F – испытуемый образец,

G – увлажнитель пара, H – модуль управления потоком, I – сухой газ.

Динамические гравиметрические системы сорбции воды позволяют взвешивать образец в контролируемой системе в режиме реального времени для оценки взаимодействия материала с влагой при различных программируемых уровнях относительной влажности при постоянной температуре. Основным преимуществом контролируемой системы является то, что более надёжно могут быть установлены изотермические условия и что можно следить за динамическим откликом образца на изменяющиеся условия. Точки данных для определения изотермы сорбции (например, от 0 % до примерно 95 % относительной влажности, без конденсации) берутся только после того, как достаточно постоянный сигнал указывает на то, что образец достиг равновесия при данном уровне влажности. В некоторых случаях, например при расплывании вещества от атмосферной влаги, максимальное время может быть сокращено, хотя уровень равновесия не достигается. Устройство должно надлежащим образом регулировать температуру для обеспечения стабильности базовой линии, а также точно контролировать создание относительной влажности. Требуемая относительная влажность может быть создана, например, путём точного смешивания сухого и насыщенного паром газа с помощь регуляторов потока. Необходимо также учитывать электростатическое поведение порошка. Проверка температуры и относительной влажности (контролируемых, например, с помощью сертифицированного гигрометра, сертифицированных солевых растворов или точек расплывания сертифицированных солей в соответствующем диапазоне), должна соответствовать спецификации прибора. Весы должны обеспечивать достаточное разрешение по массе и долговременную стабильность.

Количество поглощаемой воды, не обнаруживаемое гравиметрическим методом, можно определить также, используя объёмные методы. В некоторых случаях предпочтительным может быть прямой анализ содержания воды различными методами, такими как определение температуры кипения, определение воды путём дистилляции, потери в массе при высушивании или газовой хроматографией. 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 твёрдого вещества не изменяло его поверхностную структуру и не делало его более аморфным или иным образом менее упорядоченным по кристалличности. Для абсорбции, когда поглощение воды не зависит от удельной площади поверхности, полезным является только увеличение размера образца. Увеличение размера образца, однако, увеличивает и время установления равновесия. Для установления точных значений важно как можно тщательнее провести 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 твёрдое вещество, таких как дегидратация, химическая деградация или сублимация. Использование более высоких температур для вызова десорбции, как в термогравиметрическом приборе, также должно проводиться с осторожностью из-за этих возможных проблем.

***Обработка результатов*.** 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 интерпретировать, например, с точки зрения пористости образца, его состояния агломерации (капиллярной конденсации), образования гидратов, полиморфного изменения или разжижения образца. Некоторые типы систем, особенно с микропористыми и аморфными твёрдыми веществами, способны сорбировать большое количество водяного пара. В этом случае количество воды, связанной с твёрдым веществом при уменьшении относительной влажности, больше того количества, которое первоначально сорбировалось при увеличении относительной влажности. Для микропористых твёрдых веществ гистерезис адсорбции-десорбции пара является равновесным явлением, связанным с процессом капиллярной конденсации. Это происходит из-за высокой степени неравномерности кривизны микропор и того факта, что они «заполняются» (адсорбция) и «опустошаются» (десорбция) при различных равновесных условиях. В случае непористых твёрдых веществ, способных поглощать воду, гистерезис возникает из-за изменения степени взаимодействия пара с твёрдым веществом вследствие изменения равновесного состояния твёрдого вещества, например, конформации полимерных цепей, или из-за того, что временная шкала структурного равновесия длиннее временной шкалы десорбции воды. Поэтому при измерении изотерм сорбции-десорбции важно установить, что достигнуто состояние, близкое к равновесному. Особенно для гидрофильных полимеров при высокой относительной влажности установить значения сорбции или десорбции воды, не зависящие от времени, довольно сложно, поскольку обычно приходится иметь дело с полимером, пластифицированным до «жидкого» состояния, когда твёрдое вещество претерпевает значительные изменения.

В случае образования кристаллогидрата график зависимости поглощения воды от давления или относительной влажности демонстрирует резкое увеличение поглощения при определённом давлении, а количество поглощённой воды обычно соответствует определённому стехиометрическому соотношению моль/моль. В некоторых случаях, однако, кристаллические гидраты не претерпевают фазовых изменений или безводная форма выглядит аморфной. В результате сорбция или десорбция воды могут выглядеть более похожими на те, которые наблюдаются при адсорбционных процессах. Для изучения таких систем особенно полезны рентгеновский кристаллографический анализ и термический анализ.

Для ситуаций, когда преимущественно происходит адсорбция водяного пара, целесообразно независимым методом измерить удельную площадь поверхности твёрдого вещества и выразить адсорбцию как массу сорбированной воды на единицу площади поверхности вещества. Это может быть очень полезно для выявления насколько сорбция воды влияет на свойства твёрдого вещества. Например, при поглощении 0,5% м/м воды едва ли можно достичь покрытия поверхности в 100 м2/г, в то время как для 1,0 м2/г степень покрытия будет в 100 раз больше. В случае фармацевтических твёрдых веществ, имеющих удельную площадь поверхности в диапазоне от 0,01 м2/г до 10 м2/г, кажущегося низким содержания воды может быть достаточно для покрытия доступной поверхности. Поскольку при абсорбции не актуально понятие «площадь сухой поверхности», сорбция воды аморфными или частично аморфными твёрдыми веществами может быть приведена к единице массы с поправкой на кристалличность, если кристаллическая форма не сорбирует значительное количество воды относительно аморфных областей.

**Определение активности воды**

***Принцип.*** Активностью воды (Aw) называется отношение давления водяного пара в продукте (P) к давлению насыщенного водяного пара (P0) при той же температуре. Численно активность воды равна 1/100 относительной влажности (RH), создаваемой продуктом в закрытой 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 величины относительной влажности, которой они подвергаются.

Если пренебречь коэффициентами активности, то взаимосвязь между Aw и равновесной относительной влажностью (ERH, в процентах) выражается следующими уравнениями:

***Метод.*** Активность воды определяют путём помещения образца в небольшую герметичную ёмкость, внутри которой можно установить равновесие между водой в твёрдом веществе и свободном пространстве. Объём свободного пространства должен быть небольшим по отношению к объёму 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 устройства для измерения температуры. Кроме того, образец должен быть теплоизолирован, чтобы гарантировать постоянную температуру во время испытания. Ключевым компонентом является датчик, измеряющий влажность воздуха в свободном пространстве над образцом. Теоретически можно использовать гигрометры любого типа, но для аналитических целей необходимы миниатюризация и надёжность. Измерение активности воды может быть проведено с использованием метода точки росы/охлаждённого зеркала. В качестве конденсирующей поверхности используют полированное охлаждённое зеркало. Система охлаждения соединена с фотоэлементом, на 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 эта конденсация начинается, является точкой росы, из которой определяется равновесная относительная влажность (ERH). Коммерчески доступные приборы, использующие метод точки росы/охлаждённого зеркала или другие технологии, должны быть оценены на пригодность, квалифицированы и откалиброваны при использовании для определения активности воды. Эти приборы обычно калибруются в соответствующем диапазоне при температуре 25° C, например, с использованием насыщенных солевых растворов, приведённых в табл. 1.

Таблица 1 – Стандартные насыщенные растворы солей при температуре 25 °С

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Насыщенный раствор соли | 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 |