**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кристалличность** |  | **ОФС.1.1.0018** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0018.15** |

|  |
| --- |
|  |

Большинство органических и неорганических веществ, относящихся к субстанциям для фармацевтического применения, являются твёрдыми веществами, которые могут быть описаны структурами, находящимися в диапазоне от идеального кристалла до аморфного вещества.

Реальные кристаллы имеют структуры, занимающие положения между идеальным кристаллом и аморфным состоянием. Место кристалла на шкале, расположенной между этими двумя противоположными состояниями, называется кристалличностью.

Идеальный кристалл – это идеальное состояние вещества, которое достигается редко. Структурные единицы кристалла, называемые элементарными ячейками, равномерно и многократно повторяются в трёх измерениях пространства. Элементарная ячейка имеет определённую ориентацию и форму, которые определяются векторами трансляции a, b и c и углами α, β и γ, и, следовательно, она имеет определённый объём V, в котором находятся атомы и молекулы, необходимые для формирования кристалла. Кристаллическая система определятся тремя операторами симметрии дальнего порядка (трансляционным, ориентационным и конформационным); различные мезофазы (жидкие кристаллы, кристаллы и пластичные кристаллы) имеют один или два оператора симметрии дальнего порядка; а идеальное аморфное состояние определяется отсутствием всех трёх операторов.

Каждый кристалл может быть классифицирован как представитель одной из семи возможных кристаллических систем, которые определяются отношением между индивидуальными размерами a, b и c, а также между индивидуальными углами α, β и γ элементарной ячейки. Структура данного кристалла может быть классифицирована в соответствии с одной из семи систем, в соответствии с одной из 14 пространственных решёток Браве и в соответствии с одной из 230 пространственных групп. Все 230 возможных пространственных групп, видов их симметрии и симметрии их дифрактограмм собраны в Международных кристаллографических таблицах (International Tables for Crystallography).

При кристаллизации многие вещества могут иметь более чем один тип кристаллической решетки; это явление называется полиморфизмом.

Полиморфизм представляет собой общее явление среди органических молекул, обусловливая различие их физико-химических свойств. Кристаллические полиморфные модификации имеют тот же химический состав, но различную внутреннюю структуру кристаллов и, как следствие, обладают различными физико-химическими свойствами. Различие кристаллической структуры полиморфных модификаций обусловлено различным расположением атомов друг относительно друга (упаковкой атомов) и/или различными конформациями молекул (ОФС «Полиморфизм»).

Ещё одно крайнее кристаллическое состояние — это идеальное или истинное аморфное состояние, при котором отсутствует симметрия дальнего порядка. Для большинства органических систем сохраняется определённый ближний порядок, что, однако, не предполагает его продления намного дальше взаимодействия с ближайшим соседом или следующим ближайшим соседом, т.е. обычно на расстояние менее 2–2,5 нм в небольших органических молекулах.

Аморфное вещество характеризуется отсутствием отчётливых отражений на рентгеновских дифрактограммах порошка (РПД) (ОФС «Рентгеновская порошковая дифрактометрия»).

Кристалличность реальных порошков может быть рассмотрена с использованием двух моделей кристалличности. В однофазной модели все частицы имеют одинаковую кристалличность, а в двухфазной модели каждая частица может быть кристаллической либо аморфной, и, таким образом, реальная кристалличность порошка является средневзвешенным двух указанных крайних состояний. Такой порошок получают при физическом перемешивании чисто кристаллической и аморфной фаз. В действительности порошок может содержать частицы с различной степенью кристалличности, также как и частицы различных размеров и форм.

Степень неупорядоченности в кристаллическом твёрдом веществе может влиять на многие физико-химические свойства субстанций для фармацевтического применения. Большое значение указанных свойств обосновывает важность проведения оценки степени неупорядоченности или кристалличности твёрдого вещества подходящим количественным методом.

Для определения кристалличности твёрдых веществ используют различные методы. Многие методы не позволяют самостоятельно осуществить обнаружение или количественное определение указанного свойства, что обосновывает целесообразность комбинирования нескольких методов, описанных ниже. Эти методы часто не дают точных результатов и пределы количественного определения обычно значительно выше, чем в случае химических примесей. Кроме того, должны быть сделаны определённые допущения в отношении зависимости между стандартными образцами, используемыми для калибрования, обычно представляющими собой смеси кристаллических и аморфных частиц (двухфазная модель), и испытуемыми образцами, которые могут содержать небольшую часть вещества, ведущую себя в соответствии с однофазной моделью. В итоге, отсутствие вполне определённых стандартных образцов, состоящих на 100 % из кристаллического вещества или на 100 % из аморфного вещества, затрудняет валидацию таких методов. Таким образом, в твёрдом порошке существуют и сосуществуют различные аморфные и некристаллические фазы. Указанные различные некристаллические формы твёрдого вещества могут по-разному проявляться в зависимости от методик, используемых для определения степени кристалличности.

**Метод 1. Рентгеновская порошковая дифрактометрия**

Данный метод является наиболее часто используемым методом для определения степени кристалличности, хотя он имеет некоторые ограничения, связанные с уширением пиков, аморфным гало и предпочтительной ориентацией, что затрудняет интерпретацию и количественное определение.

Использование только рентгеновской порошковой дифрактометрии часто является недостаточным для того, чтобы различить отличающиеся некристаллические фазы. Дифрактограмма рентгеновского излучения чисто аморфной и нанокристаллической фазы представляет собой широкое диффузное гало. Тщательный анализ дифрактограммы рентгеновского излучения показывает, что диффузное гало на дифрактограмме нанокристаллического материала проявляет некоторую корреляцию с дифрактограммой родительской кристаллической фазой, тогда как в случае чистой аморфной фазы такой корреляции не существует. Для установления истинной природы материала, определённой с помощью рентгеновского излучения как аморфная, может потребоваться дополнительная процедура. (ОФС «Рентгеновская порошковая дифрактометрия»).

**Метод 2. Термический анализ**

Термический анализ кристаллических веществ показывает переходы при плавлении, сопровождающиеся разложением или испарением растворителей. В случае истинных аморфных веществ термический анализ обнаруживает переход в стеклообразное состояние, в то время как для нанокристаллических веществ будет наблюдаться только плавление (ОФС «Термический анализ»).

**Метод 3. Микрокалориметрия**

Микрокалориметрия представляет собой высокочувствительный метод, позволяющий проводить определение скорости и степени превращения химических реакций, изменения фаз или изменения структуры. Аморфные части вещества могут быть рекристаллизованы путём воздействия на образец высокой относительной влажности или атмосферы, содержащей пары органических веществ. Измерение теплоты рекристаллизации позволяет определить содержание аморфного вещества по величине энтальпии рекристаллизации. С помощью соотнесения данных микрокалориметра для испытуемого образца с данными, полученными для аморфного стандартного образца, можно рассчитать количественное определение аморфной части в испытуемом образце. Диапазон содержания аморфного вещества, охватываемый данным методом, зависит от испытуемого вещества; в благоприятных случаях могут быть достигнуты пределы обнаружения ниже 1 %. (ОФС «Определение характеристик кристаллических твёрдых веществ с помощью микрокалориметрии и калориметрии растворения»).

**Метод 4. Калориметрия растворов**

Кристалличность испытуемого твёрдого образца рассчитывают по разности энтальпии раствора твёрдого образца ($ΔΗ\_{x}^{s}$) и энтальпии раствора выбранного стандартного образца того же вещества ($ΔΗ\_{r}^{s}$), определённых в одинаковых условиях. Так как стандартный образец обычно выбирают в предположении его высокой кристалличности, энтальпия его раствора, как правило, алгебраически больше (более эндотермическая или менее экзотермическая), чем для испытуемого твёрдого образца в том же растворителе. Следовательно, определяемая кристалличность является отрицательной величиной, выраженной в единицах Международной системы кДж/моль или Дж/г (следует избегать использования единицы Дж/кг ввиду её громоздкости и возможности потенциальной ошибки). Предпочтительный выбор отрицательной величины в отношении высоко кристаллического стандартного образца подтверждает тот факт, что большинство образцов имеет более низкую кристалличность, чем данный стандартный образец (ОФС «Определение характеристик кристаллических твёрдых веществ с помощью микрокалориметрии и калориметрии растворения»).

**Метод 5. Cпектрометрия в ближней инфракрасной (БИК) области**

Другим методом, используемым для измерения степени кристалличности, является спектрометрия в БИК области, подтвердившая применимость также в исследованиях полиморфизма. БИК-спектр образца содержит и физическую, и химическую информацию. Метод используется для оценки изменений в аморфном и кристаллическом состояниях. Данный метод является неинвазивным, неразрушающим и проводится при комнатной температуре (ОФС «Cпектрометрия в ближней инфракрасной области»).

**Метод 6. Cпектрометрия в инфракрасной области и Рамановская спектрометрия**

Другими методами, используемыми для измерения степени кристалличности, являются спектрометрия в инфракрасной областии Рамановская спектрометрия, подтвердившие применимость также в исследованиях полиморфизма (ОФС «Cпектрометрия в средней инфракрасной области», ОФС «Рамановская спектрометрия»).

**Метод 7. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса**

Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) веществ в твёрдом состоянии может быть использована для получения информации о полиморфизме и родственных молекулярных конформациях. Однако интерпретация результатов требует соблюдения определённой осторожности, так как не всегда просто установить различие между образцами, которые включают смесь различных физических форм (двухфазная модель) и теми из них, которые включают кристаллы, имеющие неупорядоченность и замещённость, медленно проявляющиеся на шкале времени ЯМР. Подобно этому, образцы, содержащие дефекты, возникающие из-за различных молекулярных конформаций или немного отличающихся молекулярных упаковок (однофазная модель), могут давать дополнительные сигналы. ЯМР веществ в твёрдом состоянии может быть достаточно чувствителен к указанным явлениям, даже если параметры кристаллической решётки едва подверглись воздействию и, следовательно, с помощью дифракции рентгеновского излучения на порошке изменения не наблюдаются или наблюдаются очень слабо. Очевидно, что кристалличность субстанций для фармацевтического применения может быть сложной, при этом кристаллические дефекты и аморфное вещество могут присутствовать одновременно (ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»).

**Метод 8. Оптическая микроскопия**

Метод обнаружения кристалличности частиц заключается в применении поляризационного микроскопа, при этом частицы проявляют двойное лучепреломление и положения экстинкции при вращении предметного столика микроскопа (ОФС «Оптическая микроскопия»).