

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кристалличность

ОФС.1.1.0018.15

Вводится впервые

Степень кристалличности фармацевтической субстанции является одним из важных ее показателей, от которой зависит качество лекарственных препаратов. Одна и та же субстанция может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии или представлять смесь кристаллической и аморфной форм.

Степень кристалличности – это отношение массы кристаллической части порошка испытуемой субстанции к ее общей массе, выраженное в процентах или долях.

Кристаллическое состояние – это устойчивое фазовое состояние твердого вещества, структура которого обладает пространственной трехмерной периодичностью в расположении молекул. Строгая трехмерная повторяемость в расположении молекул, распространяющаяся на бесконечное число периодов, называется кристаллической решеткой. Твердые кристаллические вещества, имеющие кристаллическую решетку без пространственных дефектов, обладают 100 % кристалличностью. Вследствие своей максимальной упорядоченности кристаллическое состояние вещества характеризуется минимальной внутренней энергией и является термодинамически равновесным состоянием при данных параметрах (давлении, температуре). На фазовой диаграмме однокомпонентных систем, которая строится в координатах давление – температура, кристаллы занимают определенную область, соответствующую более низким

температурам и более высоким давлениям. Одна из самых характерных особенностей кристаллического состояния – *анизотропия* физических и физико-химических свойств, заключающаяся в том, что свойства кристаллов различаются в зависимости от направления. Кристаллические вещества имеют постоянную температуру плавления.

Все реальные кристаллы обладают некоторыми дефектами кристаллической решетки, которые повышают как энтальпию, так и энтропию кристаллической решетки.

Если кристаллическая решётка содержит максимально возможную плотность пространственных дефектов различных порядков, вещество является аморфным. Полностью аморфные вещества соответствуют нулевой кристалличности. Аморфные вещества характеризуются беспорядочным расположением молекул, не имеют постоянной температуры плавления и обладают лишь ближним порядком в расположении молекул и *изотропией* формы и других физических свойств, т.е. их независимостью от направления. Аморфное состояние не является термодинамически устойчивым состоянием. Чем меньше степень кристалличности вещества, тем, соответственно, выше степень его аморфности, больше его растворимость, скорость растворения и реакционная способность, но тем меньше его стабильность. Эти важные свойства оказывают влияние на стабильность, биодоступность и технологические характеристики лекарственных средств.

Иногда аморфные субстанции, благодаря своей более высокой биодоступности, предпочтительнее для разработки лекарственной формы и лекарственного препарата. Однако, из-за своего метастабильного состояния, некоторые аморфные субстанции трудно использовать, так как они переходят в стабильное кристаллическое состояние.

Порошок субстанции может содержать не только частицы с различной степенью кристалличности, но и иметь частицы разной формы и размера. Чем меньше кристалличность частицы, тем больше ее энтальпия и энтропия.

При производстве лекарственных препаратов в фармакопейной статье или нормативной документации необходимо указывать степень кристалличности, размер частиц субстанции.

Для измерения степени кристалличности используют следующие методы.

1. Дифференциальная сканирующая калориметрия позволяет определить тепловой эффект растворения, который при постоянном атмосферном давлении соответствует изменению энтальпии и характеризует степень кристалличности вещества. Энтальпия растворения пропорциональна количеству растворенного вещества.

2. Оптическая микроскопия в поляризованном свете. Для определения состояния вещества (кристаллическое или аморфное) несколько частиц испытуемого вещества помещают на чистое предметное стекло в каплю минерального масла и исследуют с помощью поляризационного микроскопа. Кристаллические частицы обладают двойным лучепреломлением и свойством изменять направление оптических плоскостей при вращении столика микроскопа, что приводит к периодическому сверканию.

3. Рентгенодифракционный анализ порошков. Дифрактограммы позволяют оценить форму и размеры кристаллитов (0,005 – 0,0005 мм), а также соотношение кристаллической и аморфной фаз.

4. Ближняя инфракрасная спектрофотометрия, диапазон которой состоит из двух областей: коротковолновая область 750 – 1100 нм и длинноволновая – 1100 – 2500 нм.

5. Сканирование с помощью электронной микроскопии.

6. Ультразвуковая дифракция.