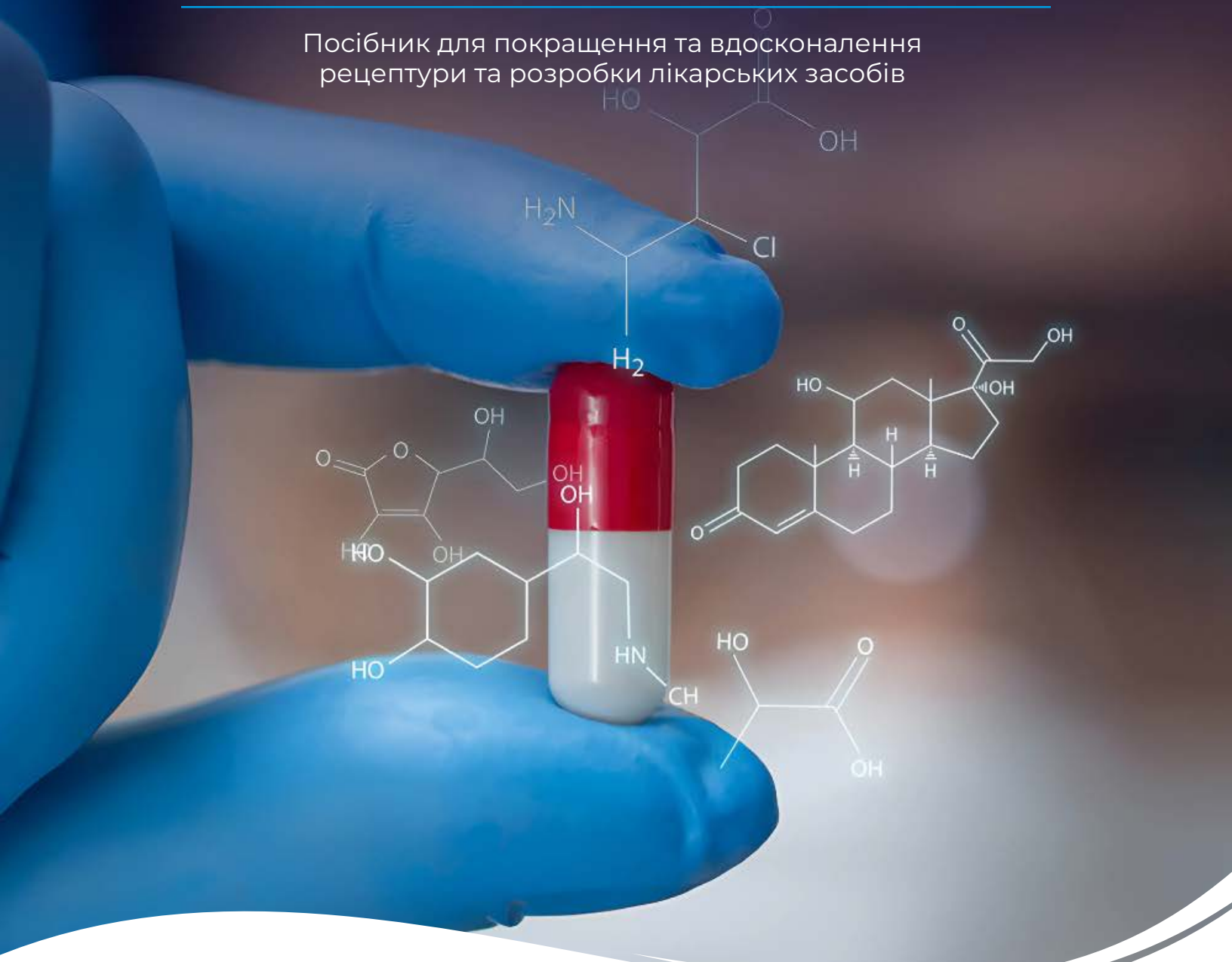
Ключові аналітичні методи для фармацевтичних досліджень та розробки формул

Посібник для покращення та вдосконалення рецептури та розробки лікарських засобів



Waters™ | TA Instruments

Зміст

Вступ

Порошкова реологія лактози: Вплив морфології порошку на експлуатаційні характеристики фармацевтичних допоміжних речовин Дізнайтеся про важливість вимірювання потоку порошку на стадіях попередньої розробки та розробки рецептури, а також про те, як порівнюється технологічна поведінка двох допоміжних речовин на основі лактози.

Характеристика поліморфних переходів у фармацевтичному препараті за допомогою DSC та MDSC® Дізнайтеся про існування лікарського засобу в декількох кристалічних формах, які називаються поліморфами, та про те, як виявляти поліморфні форми.

Видиме плавлення: Новий підхід до визначення кристалічної структури фармацевтичних матеріалів Досліджуйте різні визначення поняття "плавлення" і подивіться, як втрата кристалічної структури в багатьох матеріалах може бути спричинена численними хімічними процесами, відмінними від термодинамічного або "істинного плавлення".

Ізотермічна мікрокалориметрія: Застосування мікрокалориметрії у фармацевтиці Прочитайте про мікрокалориметричні методи, які найчастіше використовуються у фармацевтичних дослідженнях: включаючи випробування стабільності та сумісності, визначення малих кількостей аморфного вмісту та характеристику поліморфізму.

Оптимізація процесу сублімаційного сушіння з використанням модульованої диференціальної сканувальної калориметрії® Отримайте розуміння того, як оптимізувати параметри процесу ліофілізації шляхом вимірювання склування, а також конкретного інструменту, який може більш точно вимірювати важливу структуру і температуру, при якій відбуваються зміни.

Характеристика адсорбції та абсорбції води у фармацевтичних препаратах Дізнайтеся, наскільки цінними є дані про форму та кількість адсорбованої води при прогнозуванні придатності матеріалу для конкретного кінцевого використання.

ВСТУП

Проривам та успішному розвитку фармацевтики сприяють точні дані про характеристики матеріалів. Аналіз матеріалів допомагає фармацевтичним дослідникам забезпечити стабільність, сумісність та бажане кінцеве застосування продукту. У результаті, ця інформація допоможе вам усунути небажані рецептури на ранніх стадіях і прискорити час виходу продукту на ринок.

Без точного аналізу матеріалів багатьом фармацевтичним дослідникам важко:

- Оптимізувати та скоротити процес ліофілізації/сублімаційного сушіння
- Визначити поліморфи, які можуть змінити властивості API
- Визначити кристалічну чи аморфну структуру – це ключ до стабільності, сумісності, переробки та зберігання продукту
- Запобігти небажаним хімічним реакціям під час виробництва, транспортування та зберігання
- Прогнозувати вплив гігроскопічності на стабільність зберігання та кінцеве використання

Дослідження в цій електронній книзі зосереджені на чотирьох методах аналізу, які можуть допомогти дослідникам вирішити ці загальні проблеми та покращити розробку фармацевтичних препаратів.

Методи термічного аналізу, включаючи диференціальну сканувальну калориметрію (DSC) та ізотермічну мікрокалориметрію (IMC), виявляють найдрібніші переходи, спричинені складом та умовами зберігання лікарського засобу. Диференціальна сканувальна калориметрія може виявити склування, плавлення і кристалізацію, в той час як ізотермічна мікрокалориметрія вимірює стабільність, малу кількість аморфного вмісту і допомагає характеризувати поліморфи.

Реологія використовується для вимірювання в'язкості ліків, що має вирішальне значення для доставки ін'єкційних препаратів або нанесення препаратів місцевого застосування. Реологія порошку особливо важлива для оптимізації плинності, когезії, стабільності та стисливості допоміжних речовин. Сорбційний аналіз (SA) вимірює поглинання вологи препаратом і пов'язані з цим переходи.

Дізнайтеся, як сучасні провідні прилади допомагають дослідникам швидше отримувати важливу інформацію, щоб швидше приступити до клінічних випробувань з більш надійними продуктами.

Наші зобов'язання

TA Instruments розуміє вимоги та тиск на фармацевтичну промисловість, які змушують її рухатися швидше з розробкою нових інноваційних методів лікування. Ми знаємо, що ваші дослідження потребують складних приладів з надзвичайною точністю та прецизійністю.

Ознайомтеся з нашою комплексною панеллю технологічних рішень ТУТ.

Waters™ | TA Instruments

Порошкова реологія лактози: Вплив морфології порошку на експлуатаційні характеристики фармацевтичних допоміжних речовин

Анотація

Вимірювання плинності порошку набуває все більшого значення на стадіях попередньої розробки та розробки рецептури, оскільки розробники фармацевтичних препаратів продовжують рухатися в напрямку підходу "якість за дизайном". Powder Rheology Accessory від TA Instruments включає в себе дві комірки для вимірювання порошку: комірку потоку і комірку зсуву. У цій статті вивчається технологічна поведінка двох форм допоміжної речовини лактози шляхом вимірювання зсуву і плинності розмеленої і висушеної розпилюванням лактози. Було виявлено, що розмелена лактоза має вищу когезію, межу текучості, енергію обмеженого та необмеженого потоку порівняно з лактозою, висушеною методом розпилення. Крім того, енергія потоку розмеленої лактози залежала від швидкості обертання наконечника крильчатки і була більш мінливою, ніж у лактози, висушеної методом розпилення. Представлені численні вимірювання реології порошку вказують на кращу технологічність лактози, висушеної розпиленням, ніж меленої лактози.

Вступ

Розробники лікарських засобів повинні вибирати допоміжні речовини, які відповідають технологічним та експлуатаційним вимогам, таким як сипучість, когезія, стабільність та стисливість. Лактоза є широко використовуваною допоміжною речовиною, яка зазвичай проходить двоетапний процес виробництва. Спочатку її подрібнюють на порошок, створюючи частинки з неправильним розміром і морфологією. Для досягнення характеристик, бажаних для різних продуктів і рецептур, застосовується вторинний процес. Розпилювальне сушіння - це вторинний процес, в результаті якого утворюються сферичні частинки більш рівномірного розміру, що дозволяє лактозі легше текти [1]. Контроль розміру і сипучість роблять його бажаним для сухої грануляції, а також демонструють переваги в таблетуванні при мокрій грануляції.

У зв'язку з посиленим прагненням регуляторних органів у всьому світі до підходу "якість за дизайном" (QbD) при розробці фармацевтичних продуктів, вимірювання потоку порошку є важливою частиною аналітичного робочого процесу на стадіях попередньої розробки та розробки рецептури [2]. Реологія порошку дозволяє кількісно оцінити властивості в лабораторії для оптимізації рецептур перед масштабуванням виробництва. Сипучість рухливого порошку в поєднанні зі зсувом і стисливістю консолідованого порошку дають важливу ключову інформацію не тільки розробникам рецептур, а й постачальникам, оскільки ці вимірювання можуть допомогти при проектуванні бункера. У цьому дослідженні використовуються вимірювання реології порошку для характеристики подрібненої та висушеної розпиленням лактози.

Експериментальна частина

У цьому дослідженні використовували мелену лактозу (Loudwolf Industrial and Scientific) та лактозу, висушену розпиленням (SpecializedRx). Всі вимірювання проводили за допомогою реометра TA Instruments і аксесуара для порошкової реології зі змінними зсувними і проточними комірками, як показано на Рисунку 1. Для цих випробувань використовувався реометр Discovery HR-30 при температурі 21 °C і відносній вологості повітря 50%.

Переваги застосування

- На технологічність порошкової фармацевтичної рецептури впливає вибір інгредієнтів.
- Реологія порошку - цінний метод оцінки інгредієнтів або рецептур на предмет несподіваної поведінки під час переробки.
- Прилад HR Powder Rheology Accessory у включає в себе вимірювання сипучості і зсуву, надаючи повну картину поведінки потоку порошку і взаємодії частинок.
- Розуміння реології порошків дозволяє користувачам оптимізувати рецептури для забезпечення успіху виробництва, прискорюючи розробку нових продуктів.

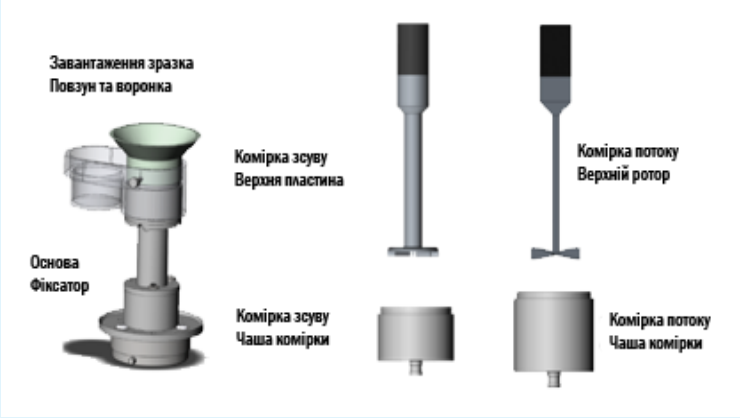


Рисунок 1. Набір аксесуарів для порошкової реології TA Instruments зі змінними пристосуваннями для комірок зсуву і потоку

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Сипучість порошку

Порошкова витратомірна комірка використовувалася для вимірювання плинності шляхом переміщення ротора крильчатки через шар порошку по гвинтовій траєкторії. Необмежений потік вимірюється, коли крильчатка рухається вгору по порошку, а обмежений потік вимірюється, коли крильчатка рухається вниз по порошку. Перед випробування порошки завантажували в чашу і кондиціонували, рухаючи крильчатку вгору і вниз через порошок зі швидкістю 100 мм/с, а потім зрізали, як показано на Рисунку 2. Ця процедура забезпечує однорідність випробувальних зразків і покращує відтворюваність результатів. Після кондиціонування робоче колесо рухалося по гвинтовій траєкторії зі швидкістю кінчика 100 мм/с, при цьому один цикл випробувань використовувався для вимірювання обмеженого і необмеженого потоку. Це було повторено сім разів протягом семи циклів вимірювань для оцінки стабільності. Після завершення цих семи циклів було виконано по одному циклу зі швидкостями 100, 70, 40 і 10 мм/с для оцінки залежності від швидкості. Для визначення енергії потоку вимірювали нормальну силу і крутний момент, а випробування повторювали тричі, використовуючи свіжі зразки.

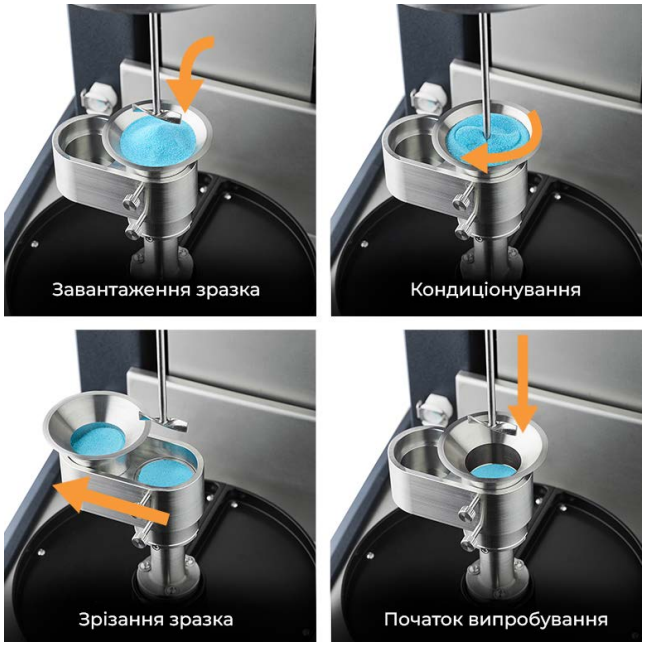


Рисунок 2. Процес завантаження і випробування зразків за допомогою аксесуара для реології порошку

Зсув порошку

Вимірювання зсуву проводили за допомогою аксесуара Комірка зсуву, показаного на Рисунку 3, який має рифлену верхню пластину і чашу для запобігання ковзанню при зсуві ущільненого порошку. Порошки лактози завантажували за допомогою наданого завантажувального повзуна та воронки, а потім консолідували, застосовуючи напруження 15 кПа. Потім зразок зрізали, щоб видалити надлишки і вирівняти поверхню для випробування.

Випробування проводили згідно з ASTM D7891 [3], використовуючи нормальне напруження консолідації 15 кПа. Етап попереднього зсуву виконували, підтримуючи напруження консолідації 15 кПа на порошковому зразку і повільно обертаючи його (кутова швидкість 1*10-3 рад/с), доки виміряне напруження зсуву не досягло стаціонарного стану. Потім нормальне зусилля зменшували, а обертання застосовували до тих пір, поки порошок не показав початкову текучість у вигляді піку напруження зсуву. Етап попереднього зсуву повторювали з тим самим початковим нормальним напруженням (15 кПа) для досягнення стабільних умов консолідації порошку, після чого проводили вимірювання зсуву за нижчого нормального напруження. Загалом було проведено десять циклів випробувань при нормальних напруженнях від 12 кПа до 3 кПа.

Рисунок 3. Зсувна комірка з рифленою верхньою пластиною та чашею

Таблиця 1. Багатоступенева процедура випробування порошку на зсув

Цикл	Напруження зсуву (кПа)	Випробувальне напруження (кПа)
1	15	12
2	15	11
3	15	10
4	15	9
5	15	8
6	15	7
7	15	6
8	15	5
9	15	4
10	15	3

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Результати та обговорення

Плинність порошку

Результати енергії плинності для розмеленої та висушеної розпилюванням лактози показані на Рисунку 4. Вища енергія потоку розмеленої лактози має важливе значення у виробництві та масштабуванні процесів. Для подачі допоміжної речовини в промислову таблеткову форму розмелена лактоза потребує більшої кількості енергії та інших міркувань щодо критичних параметрів процесу (CPP).

Необмежений потік чутливий до схильності частинок до зчеплення [4]. Розмелена лактоза має вищу енергію необмеженого потоку, ніж лактоза, висушена розпилюванням, завдяки різній формі частинок. Подрібнення розбиває лактозу на шматочки з шорсткою поверхнею і високим співвідношенням сторін, тоді як процес розпилювального сушіння утворює сферичні частинки, які легше ковзають одна повз одну в потоці, як показано на Рисунку 5. Обидва зразки показують відтворювані результати на першому циклі, зі значеннями енергії потоку в межах 1,5% для 3 повторень. Лактоза, висушена розпилюванням, демонструє дуже незначні зміни при повторному випробуванні.

Розмелена лактоза також демонструє залежність швидкості, якої не спостерігається у випадку з частинками, висушеними розпилюванням. На Рисунку 6 енергія обмеженого потоку розмеленої лактози зменшується зі збільшенням швидкості наконечника, тоді як для лактози, висушеної розпиленням, залежність від швидкості не спостерігається. Це ключова інформація для розробника на ранній стадії розробки лікарського засобу, оскільки зміна джерела допоміжної речовини може призвести до значних відмінностей у технологічності при масштабуванні виробництва. Якщо виробник змінює джерело допоміжної речовини з розпилювального на мелене, він може помітити різницю в експлуатаційних характеристиках під час низькошвидкісних процесів, таких як подача у форму перед пресуванням у таблетку. Крім того, залежність енергії обмеженого потоку від швидкості перенесення може спричинити невідповідність у кінцевому дозуванні допоміжної речовини, що призводить до більш широкого, ніж прийнятно, розкиду критичних атрибутів якості (CQA) кінцевого продукту.

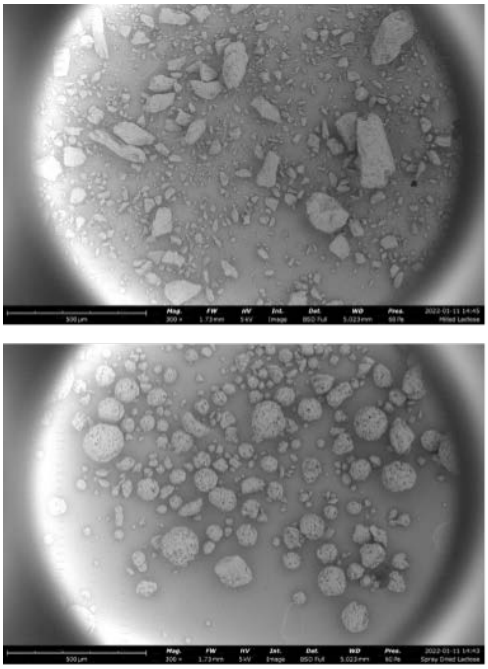


Рисунок 5. SEM-зображення розмеленої лактози (вгорі) та лактози, висушеної розпиленням (внизу)

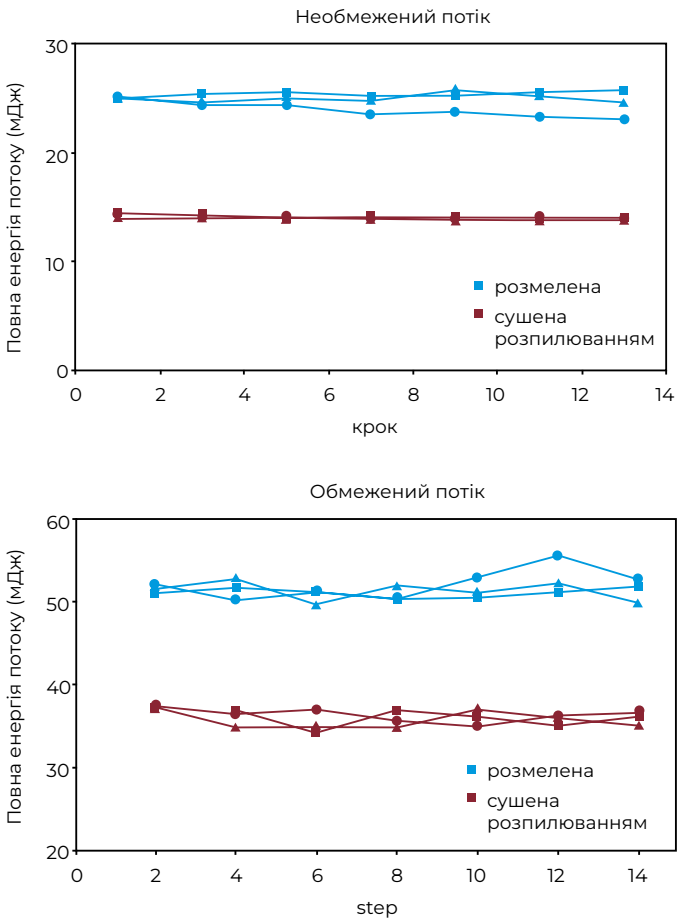


Рисунок 4. Енергії необмеженого (вгорі) та обмеженого (внизу) потоку для розмеленої (синій) та висушеної розпилюванням (червоний) лактози. Наведені результати - це три окремі випробувальні зразки для кожного типу лактози.

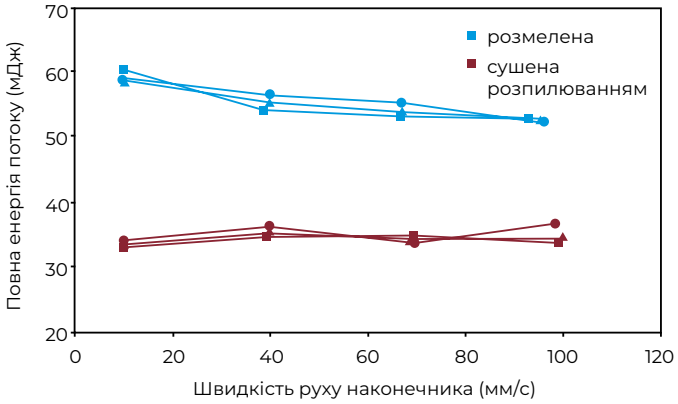


Рисунок 6. Енергія потоку по відношенню до швидкості випробування для трьох зразків меленої (синій) та висушеної розпилюванням (червоний) лактози. Подрібнена лактоза демонструє залежність від швидкості, вимагаючи більше енергії на нижчих швидкостях.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Зсув порошку

На Рисунку 7 і в Таблиці 2 показано результати зсуву зразків лактози, висушених розпиленням і розмелених. Програмне забезпечення TRIOS було використано для проведення аналізу кривої плинності та обчислення результатів відповідно до стандарту ASTM D7891. Визначено та усереднено стаціонарне напруження для всіх етапів попереднього зсуву (круглі символи). Для кожного кроку зсуву визначаються і наносяться на графік точки початкової текучості (квадратні символи).

Лінія кривої плинності - це лінія найкращої відповідності, проведена через точки даних зсуву. Y-перетин вказує на когезію між частинками. Коло Мора будується так, щоб воно проходило через початок координат і лежало на дотичній до лінії кривої плинності; точка перетину цього кола з лінією кривої текучості вказує на необмежену границю текучості. Друге коло Мора будується так, щоб воно проходило через середні координати до зсуву і лежало по дотичній до лінії кривої плинності. Більше значення перетину по осі x вказує на основне головне напруження (максимальне внутрішнє напруження при консолідації).

Таблиця 2. Результати зсуву для розмеленої та висушеної розпилюванням лактози

Результати зсуву (кПа)	Розмелена лактоза	Лактоза сушена розпилюванням
Когезія	1.01	0.10
Необмежена границя текучості	4.24	0.37
Основне головне напруження	33.33	27.72

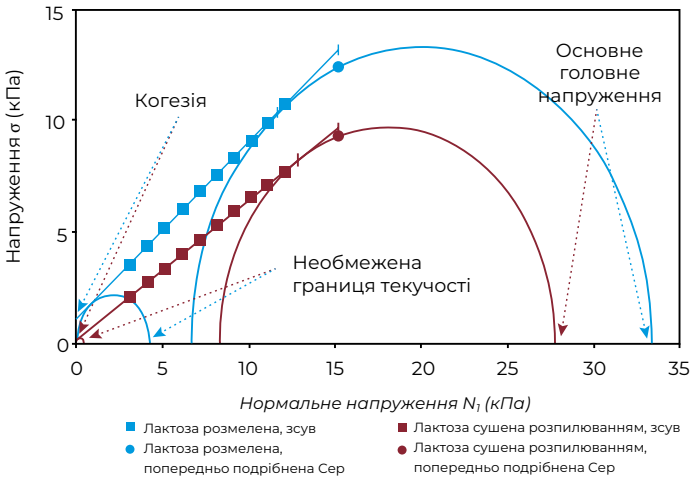


Рисунок 7. Результати у зсувних комірках для подрібненої та висушеної розпиленням лактози під напругою консолідації 15 кПа

Як показано на Рисунку 7 і в Таблиці 2, лактоза, висушена розпиленням, має незначну когезію і міцність на зсув, що є бажаним для переробки. Завдяки морфології частинок відбувається взаємодія між подрібненими частинками, що призводить до підвищення когезії та межі текучості. Ця вища межа текучості вплине на дозування порошку лактози, оскільки потік не буде відбуватися, поки межа текучості не буде подолана. Для досягнення рівномірної дисперсності подрібнені частинки можуть потребувати більш тривалого перемішування, щоб розбити взаємодії через більш високу когезію, що в кінцевому підсумку впливає на дисперсність активного фармацевтичного інгредієнта (API) в допоміжній речовині.

Висновки

Реологічні властивості подрібненої та висушеної розпиленням лактози вимірювали за допомогою приладу TA Instruments та аксесуару Powder Rheology Accessory. Проточну комірку використовували для вимірювання обмеженого і необмеженого потоку, а зсувну комірку - для вимірювання зсуву і когезії порошків. Ця інформація є критично важливою, оскільки виробники все частіше використовують підходи QBD для розробки ліків. Нерівномірна морфологія розмеленої лактози призводить до вищих енергій потоку і залежності швидкості, яка не спостерігається у лактози, висушеної розпилюванням. Лактоза, висушена методом розпилення, з меншою енергією потоку, кращою стабільністю потоку і незначною когезією, має кращу технологічність, ніж розмелена лактоза. Ця інформація важлива для розуміння розвитку процесу на етапі розширення виробництва і визнання того, що зміни в складі допоміжних речовин впливають на швидкість перенесення і CQA кінцевого продукту.

Список літератури

1. W. Huang, Y. Shi, C. Wang, K. Yu and Y. Li, "Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative," Powder Technology, vol. 246, pp. 379-394, 2013.
2. K. Pramod, M. A. Tahir, N. A. Charoo, S. H. Ansari and J. Ali, "Pharmaceutical product development::A quality by design approach," International Journal of Pharmaceutical Investigation, vol. 6, no. 3, pp. 129-138, 2016.
3. "ASTM D7891-15 Standard Test Method for Shear Testing of Powders Using the Freeman Technology FT4 Powder Rheometer Shear Cell," ASTM International, 2016.
4. K. Johanson, "Effect of particle shape on unconfined yield strength," Powder Technology, vol. 194, no. 3, pp. 246-251, 2009.

Подяки

Ця стаття була написана Дженніфер Вейл, доктором філософії, та Сарою Коттс, спеціалістом з реологічних продуктів.
Експерименти зі зсуву порошку під керівництвом Террі Чена, доктора філософії.

TA Instruments давно визнана новатором і лідером в області модульованого термічного аналізу.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Характеристика поліморфних переходів у фармацевтичному препараті за допомогою DSC

Вступ

Оскільки кристалічні препарати зазвичай мають кращу стабільність при зберіганні, фармацевтичні компанії вважають за краще використовувати кристалічні сполуки для розробки нових лікарських формул. Однак частою проблемою є здатність препарату існувати в декількох кристалічних формах, які називаються поліморфами. Оскільки поліморфи можуть мати значно різні фізичні властивості, такі як швидкість розчинення і, відповідно, біодоступність, важливо контролювати як концентрацію, так і кристалічну форму.

Деталі

Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) і модульована DSC® (MDSC®) часто використовуються для виявлення поліморфних форм, оскільки вони зазвичай мають різні температури плавлення і теплоти плавлення. Наприклад, три кристалічні форми сульфаніліміду показані на Рисунку 1 при швидкостях нагрівання 1 і 10 °C/хв. Швидкість нагрівання не має значного впливу на піки плавлення, за винятком ширини найбільшого піку поблизу 165 °C. Це свідчить про те, що зразок є досить стабільним і не має тенденції до трансформації одного поліморфу в інший.

Використання декількох швидкостей нагрівання є чудовим способом виявлення кінетичних подій, таких як розкладання або перетворення однієї кристалічної форми в іншу. Це проілюстровано на Рисунках 2 і 3, де показано вплив швидкості нагрівання на два різні препарати - фенацетин і ципрофлоксацину гідрохлорид (Ципро). При високих швидкостях нагрівання (20 °C/хв) пік плавлення фенацетину розширюється, але по суті не змінюється порівняно з плавленням, яке спостерігається при 1 °C/хв. Ця невелика різниця вказує на те, що зразок справді плавиться і не спостерігається жодних кінетичних подій.

Ципро поводиться зовсім по-іншому при збільшенні швидкості нагрівання від 1 до 20 °C/хв. Згідно з паспортом безпеки матеріалу, Ципро розкладається при плавленні. Якщо використовується одна швидкість нагрівання, як у випадку з даними 5 °C/хв, це можна легко інтерпретувати як плавлення при 319 °C з подальшим розкладанням. Однак це було б неправильно. Різниця в 29 °C між спостережуваними ендотермами "плавлення" для даних 1 і 20 °C/хв показує, що ендотерма дійсно є частиною процесу розкладання, а не пов'язана з плавленням.0.0 0.0

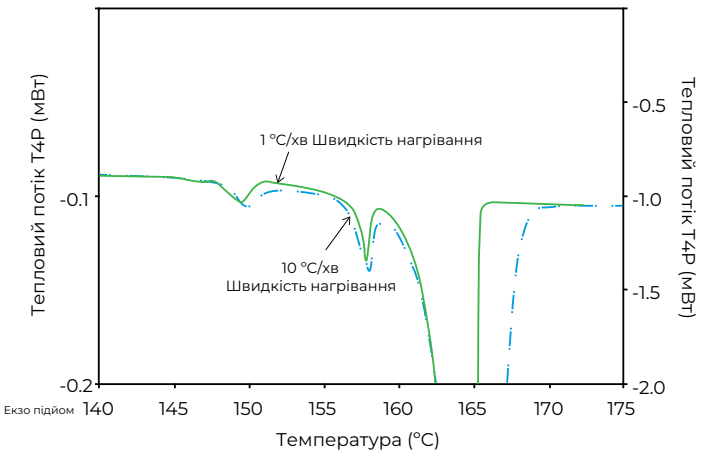


Рисунок 1. Порівняння швидкостей нагрівання 1 і 10 °C/хв при плавленні трьох поліморфів сульфаніламіду

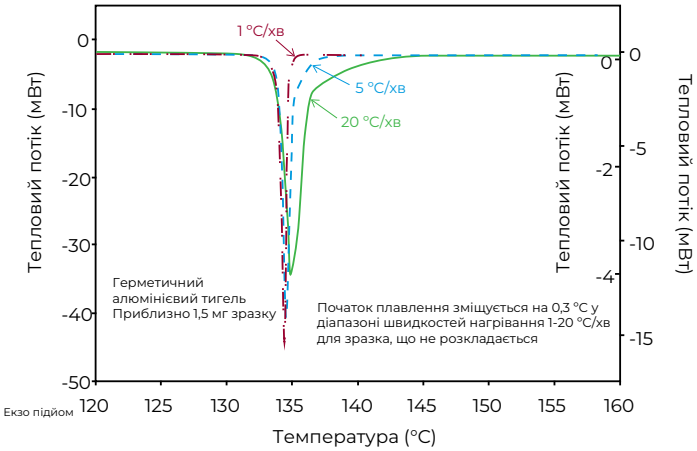


Рисунок 2. Вплив швидкості нагрівання на температуру плавлення фенацетину (без розкладання)

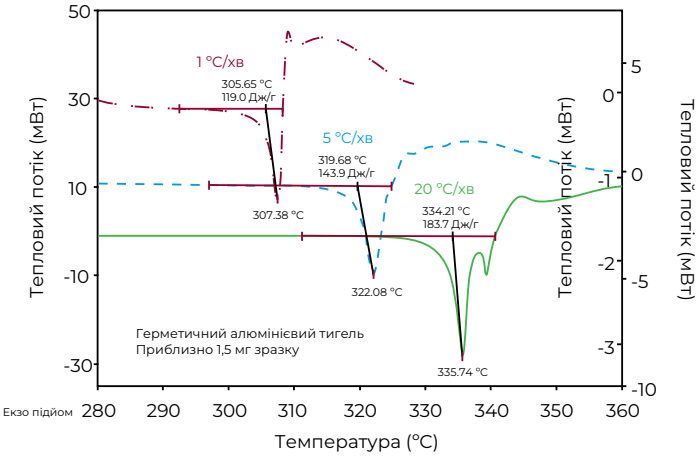


Рисунок 3. Вплив швидкості нагрівання на заявлену температуру плавлення ципрофлоксацину гідрохлориду (який має розкладатися під час плавлення)

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Цінність використання декількох швидкостей нагрівання для характеристики кристалічних препаратів, які мають здатність існувати в декількох поліморфних формах, видно з рисунків 4 - 6. При швидкості нагрівання 10 °C/хв (рис. 4) спостерігаються два піки плавлення при 155 і 161 °C. Можна припустити, що обидві форми існують у вихідному зразку. При швидкості 1 °C/хв (Рис. 5) піки при температурах 155 і 161 °C все ще існують, але вони мають зовсім інше співвідношення розмірів.

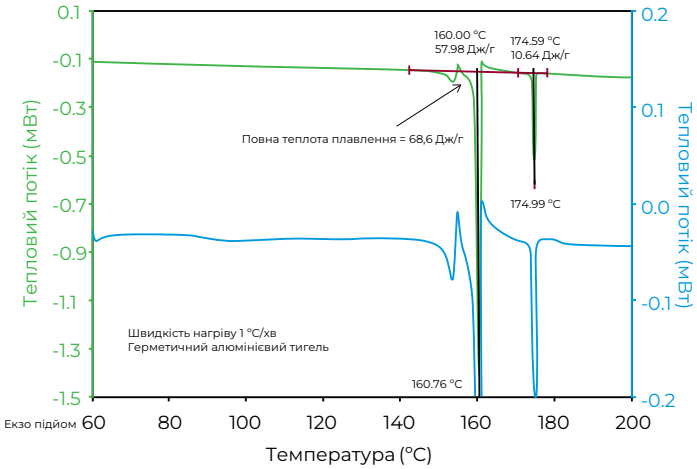


Рисунок 5. Результати DSC для кристалічного препарату (швидкість нагрівання 1°C/хв)

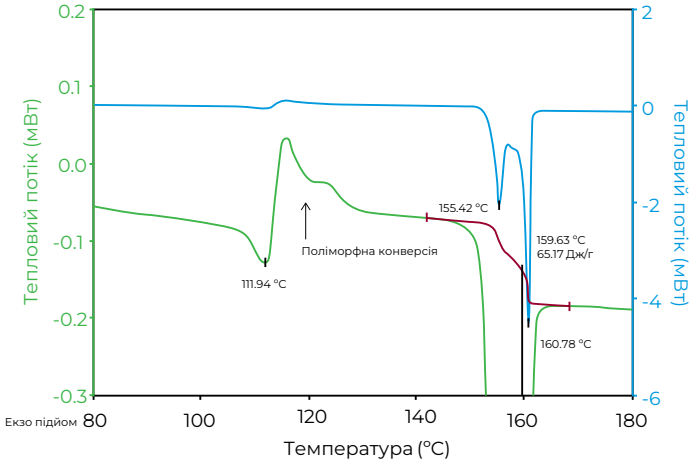


Рисунок 4. Результати DSC для кристалічного препарату (швидкість нагрівання 10°C/хв)

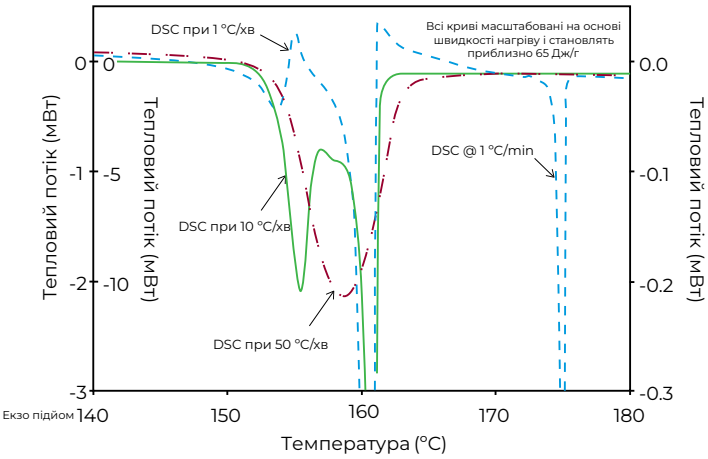


Рисунок 6. Вплив швидкості нагрівання на переходи у фармацевтичному препараті

Резюме

DSC є чудовим інструментом для характеристики кристалічних препаратів. Однак, як і будь-який інший аналітичний метод, він не повинен використовуватися без урахування експериментальних умов. Використання декількох швидкостей нагрівання є хорошим підходом для виявлення переходів в матеріалах, а також їх схильності до кінетичних процесів при нагріванні зразка.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

"Видиме плавлення": Новий підхід до визначення кристалічної структури фармацевтичних матеріалів

Анотація

Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) - це аналітичний метод, який часто використовується для виявлення і кількісного визначення вмісту кристалів у фармацевтичних препаратах, продуктах харчування, полімерах і багатьох інших матеріалах. Наявність кристалічної структури спостерігається як ендотермічний пік під час нагрівання в експерименті DSC. Температура і площа піку можуть бути використані для ідентифікації, кваліфікації та кількісної оцінки кристалічної структури. Більшість користувачів DSC і дослідників матеріалів зазвичай знають або підозрюють, що їхній матеріал містить кристалічну фазу. Найчастіше термограму DSC, що містить ендотермічний пік, інтерпретують як "термодинамічне плавлення" кристалічної структури. Однак така інтерпретація даних не завжди може бути правильною. Наприклад, за останні кілька років було опубліковано багато робіт [1,2,3] які ілюструють, як початок хімічних реакцій (гідроліз) і термічний розклад багатьох поширених цукрів, таких як сахароза, призводить до втрати кристалічної структури на 70 °C нижче зазвичай зареєстрованих температур плавлення. Однак деякі дослідники скептично ставляться до інтерпретації цих результатів.

Мета цієї статті - дати загальноприйняте визначення поняття "плавлення", а потім проілюструвати, що втрата кристалічної структури в багатьох матеріалах може бути спричинена численними хімічними процесами, відмінними від термодинамічного або "істинного плавлення". Втрата кристалічної структури, спричинена хімічним процесом, у цій статті називатиметься "видимим плавленням".

Дехто може подумати, що оскільки кристалічна структура втрачається як при істинному, так і при видимому плавленні, це не має ніякого значення для корисності та застосування даних DSC. Це невірне припущення, яке буде обговорено і проілюстровано далі. Найважливіший момент цієї статті - показати, як точність (температура плавлення і теплота плавлення) і корисність даних значно знижуються для матеріалів, які зазнають видимого плавлення.

Вступ

Плавлення речовин - це часто спостережувана фазова зміна від кристалічного твердого тіла до аморфної рідини. Існує типове припущення, що втрата кристалічної структури при нагріванні в DSC з типовими швидкостями від 1 до 25 °C/хв є істинним (термодинамічним) плавленням. Як буде показано, втрата кристалічної структури може бути спричинена численними процесами (кінетичними), відмінними від термодинамічного плавлення. Єдиною спільною характеристикою між істинним і видимим плавленням є перехід від кристалічної до аморфної структури.

Хоча інші, можливо, пропонували частини визначення до Wunderlich [4], його визначення видається найбільш повним. За його визначенням, термодинамічне плавлення відбувається:

1. При єдиній, незалежній від часу (і, отже, від швидкості нагрівання) температурі, коли відповідна кристалічна тверда і рідка аморфна фази перебувають у тепловій рівновазі ($\Delta G = 0$) при постійному тиску
2. Без хімічних змін

Приклад видимого плавлення показано на Рисунку 1. Більшість користувачів DSC припускають, що пік зумовлений істинним плавленням. Як буде показано далі, потрібно лише два DSC експерименти, щоб відрізнити істинне плавлення від видимого.

Якщо дослідник не знайомий з ацетилсаліциловою кислотою, він, швидше за все, проведе пошук в літературі, щоб знайти інформацію про температуру плавлення, як показано на Рисунку 2.

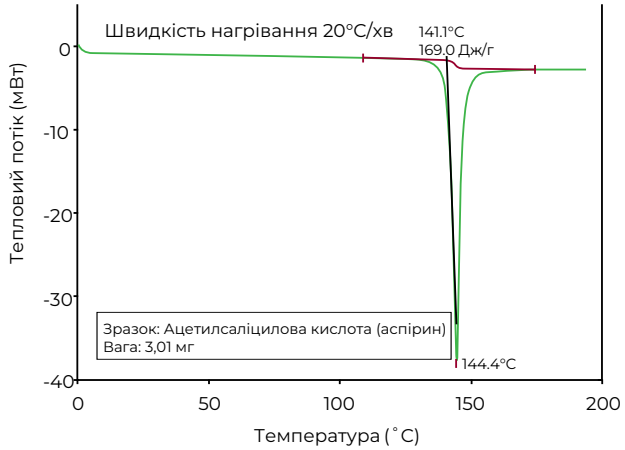


Рисунок 1: Ендотермічний пік для ацетилсаліцилової кислоти вказує на втрату кристалічної структури при нагріванні зі швидкістю 20°C/хв. Чи пов'язано це з істинним плавленням?

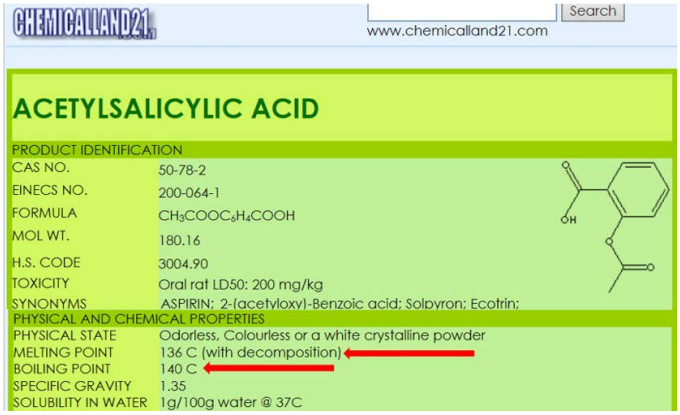


Рисунок 2: Пошук літератури для ацетилсаліцилової кислоти показує, що розкладання відбувається при температурі плавлення, тому втрата кристалічної структури не відповідає критерію №2 (без хімічних змін) визначення для істинного плавлення.
www.chemicalland21.com/lifescience/phar/ACETYLSALICYLIC%20ACID.htm

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Загальний термін, який використовується в літературі для матеріалів, що розкладаються до або під час плавлення, - "плавлення з розкладанням". Якщо термін "плавлення" є точним описом втрати кристалічної структури, то температура початку ендотермічного піку залишатиметься постійною зі швидкістю нагрівання, оскільки, як зазначено у визначенні, термодинамічне плавлення відбувається при єдиній, незалежній від часу температурі. І навпаки, розкладання - це кінетичний процес, який залежить від часу (швидкості нагрівання). Якщо втрата кристалічної структури пов'язана з початком термічного розкладання, то температура початку розкладання зміститься до більш високих температур при більш високих швидкостях нагрівання. Серія швидкостей нагрівання, проілюстрована на Рисунку 3, показує, що втрата кристалічної структури ацетилсаліцилової кислоти не відповідає жодній з вимог термодинамічного (істинного) плавлення і, отже, є матеріалом, що має видиме плавлення. Більш точним терміном, ніж "плавлення з розкладанням", буде "втрата кристалічної структури внаслідок кінетичного процесу" або "видиме плавлення". Для нових користувачів DSC можна припустити, що зсув піку температури початку зі швидкістю нагрівання для ацетилсаліцилової кислоти є інструментальним ефектом, спричиненим тепловим запізненням. Це легко спростувати за допомогою відомого стандарту температури плавлення, наприклад, індію або фенацетину, стандарту чистоти, отриманого в NIST (рис. 4). Ефект зміни швидкості нагрівання від 1 до 20 °C/хв становить близько 0,3 °C порівняно з 10 °C для ацетилсаліцилової кислоти.

Перш ніж ми розглянемо інші хімічні процеси, які спричиняють втрату кристалічної структури, необхідно відповісти на питання "Якщо ендотермічний пік не є істинним плавленням, то чому він виглядає як типовий пік плавлення DSC?". Відповідь на це питання не є складною і базується на Першому законі термодинаміки, який стверджує, що енергія не може бути ані створена, ані знищена. Як показано на графіку ентальпії на Рисунку 5, існує абсолютна різниця в ентальпії між кристалічною та аморфною структурою. Якщо якийсь процес (термодинамічний, механічний або хімічний) викликає перетворення кристалічної структури в аморфну, то матеріал повинен поглинати абсолютну різницю в ентальпії між двома фазами при даній температурі. Поглинання цієї різниці енергій виглядатиме як ендотермічний пік на кривій DSC, незалежно від причини.

Графіки ентальпії створюються шляхом взяття абсолютного інтегралу швидкості теплового потоку (Вт/г) відносно часу або теплоємності (Дж/г°C) відносно температури в діапазоні температур, що нас цікавить.

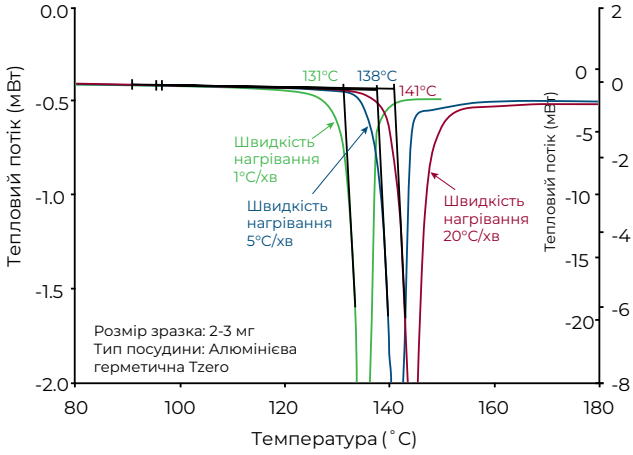


Рисунок 3: Втрата кристалічної структури ацетилсаліцилової кислоти не відбувається при одній температурі, що є вимогою для істинного плавлення. Зміна температури з швидкістю нагріву вказує на кінетичний процес, наприклад, теплове розкладання, що було виявлено під час літературного пошуку. Це приклад видимого плавлення.

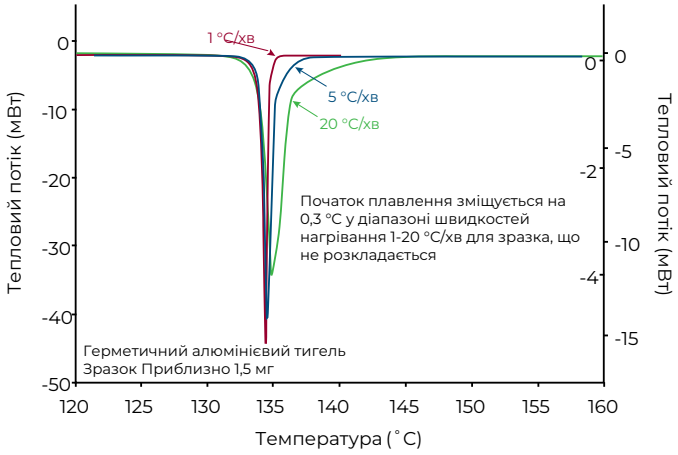


Рисунок 4: Фенацетин є стандартом чистоти, який, як відомо, плавиться без хімічних змін, що є вимогою до істинного/термодинамічного плавлення. Ефект зміни швидкості нагріву від 1 до 20 °C/хв становить лише 0,3 °C порівняно з 10 °C для ацетилсаліцилової кислоти, матеріалу, який зазнає видимого плавлення. Плавлення фенацетину є прикладом істинного плавлення.

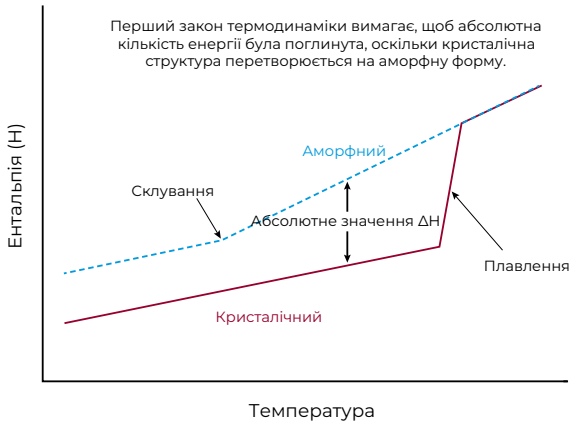


Рисунок 5: Існує абсолютна різниця в ентальпії між кристалічною та аморфною структурою. Втрата кристалічної структури з будь-якої причини вимагає, щоб зразок поглинав різницю в ентальпії при цій температурі. Ця різниця енергій виглядає як ендотермічний пік на графіку DSC.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

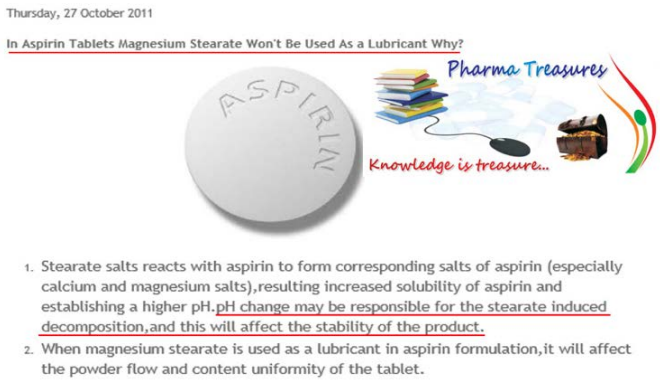
Інші причини видимого плавлення

Існує безліч хімічних процесів, окрім розкладання, які можуть спричинити втрату кристалічної структури і створити пік видимого плавлення на даних DSC. Серед них:

Хімічна взаємодія

Фармацевтичним компаніям завжди доводиться стикатися з проблемою несумісності лікарських засобів та допоміжних речовин, коли активний фармацевтичний інгредієнт (API) вступає в реакцію з компонентом лікарської форми, що призводить до зміни його ефективності з часом. API, як правило, має кристалічну форму, щоб підвищити стабільність і зменшити хімічну взаємодію. Однією з найбільш вивчених і описаних взаємодій (Рисунок 6) є взаємодія між стеаратом магнію та ацетилсаліциловою кислотою (аспірином).

Оскільки ці матеріали легко отримати і безпечно використовувати в лабораторії, кожен, хто цікавиться видимим плавленням або взаємодією лікарських засобів з допоміжними речовинами, може отримати ці матеріали і провести експерименти, подібні до того, що показано на Рисунку 7. Експерименти з DSC включають аналіз окремих компонентів, а потім суміші 50/50. Важливо відзначити, що при змішуванні матеріалів не було виявлено жодної видимої реакції при кімнатній температурі. Після змішування кілька міліграмів завантажували в герметичну посудину для DSC, а потім нагрівали зі швидкістю 1°C/хв, тобто з тією ж швидкістю, що використовувалася для окремих компонентів. Повільне нагрівання зі швидкістю 1°C/хв використовувалося для того, щоб забезпечити достатній час для взаємодії при підвищенні температури. Невеликий пік біля 90°C у стеарату магнію був зумовлений невеликою кількістю гідратованої форми, яка була зазначена на етикетці контейнера.


Thursday, 27 October 2011

In Aspirin Tablets Magnesium Stearate Won't Be Used As a Lubricant Why?

1. Stearate salts reacts with aspirin to form corresponding salts of aspirin (especially calcium and magnesium salts),resulting increased solubility of aspirin and establishing a higher pH.pH change may be responsible for the stearate induced decomposition,and this will affect the stability of the product.
2. When magnesium stearate is used as a lubricant in aspirin formulation,it will affect the powder flow and content uniformity of the tablet.

Рисунок 6: Текст з Pharma Treasures, інформаційного сайту, який ділиться статтями на фармацевтичну тематику, визначає проблему несумісності між стеаратом магнію та аспірином. Він називає цю взаємодію "індукованим розкладанням". pharmatreasures.blogspot.com/2011/10/in-aspirin-tablets-magnesium- stearate.html

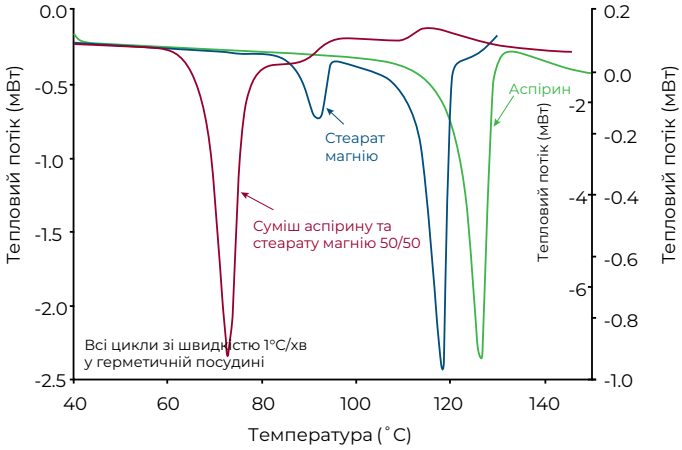


Рисунок 7: Дані DSC при 1 °C/хв для ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), Стеарат магнію та їх суміш у співвідношенні 50/50 (мас./мас.) Хімічна взаємодія між цими матеріалами призводить до втрати кристалічної структури при значно нижчій температурі; ознака видимого плавлення.

Десольватація

Дегідратація, найпоширеніша форма десольватації, - це видалення молекули води з кристалогідрату з розривом ковалентного зв'язку. Розрив зв'язку порушує кристалічну решітку і, як правило, призводить до утворення аморфної безводної форми та еволюційної води. На Рисунку 8 порівнюється вплив типу посудини (герметична та негерметична) на дегідратацію кристалогідрату з 5% зв'язаної води. Дані з негерметичного посуду (герметичний посуд з отвором) показують широкий ендотермічний пік, зумовлений випаровуванням води, втраченої в процесі дегідратації. За цим слідує різкий екзотермічний пік кристалізації при 120 °C, який являє собою кристалізацію аморфного матеріалу з утворенням однієї з декількох можливих поліморфних форм, яка потім плавиться при 170 °C. Втрата води не може відбуватися в герметичній посудині, і це запобігає зневодненню до температури 100 °C, коли кристалічна структура втрачається.

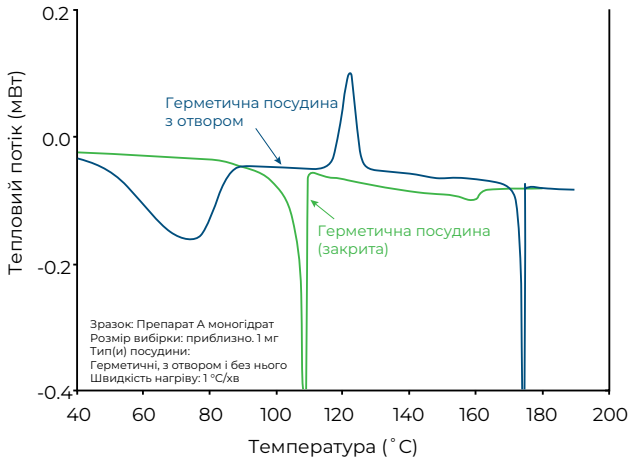


Рисунок 8: Дані DSC кристалічного моногідрату препарату з 5% води. Синя крива була зроблена в посудині з отвором і показує широкий ендотермічний пік, зумовлений випаровуванням води від дегідратації. Втрата води перетворює кристалічну структуру на безводну аморфну, яка потім рекристалізується при температурі близько 120 °C. Дегідратація - це кінетичний процес (не термодинамічний), який може спричинити втрату кристалічної структури (видиме плавлення).

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Дисоціація

Дисоціація - це загальний процес, який спостерігається в іонних сполуках, таких як солі, коли кристалічна молекула розпадається на менші частинки. Як і очікувалося, це порушує кристалічну решітку і призводить до втрати кристалічності. Приклад дисоціації показано на Рисунку 9 для ципрофлоксацину гідрохлориду. Хоча процес дисоціації є дуже екзотермічним, дуже важливо зауважити, що першою спостережуваною подією є ендотермічний пік. Згідно з першим законом термодинаміки, матеріал повинен поглинати різницю ентальпії між кристалічним і аморфним станами, коли він починає втрачати кристалічну структуру.

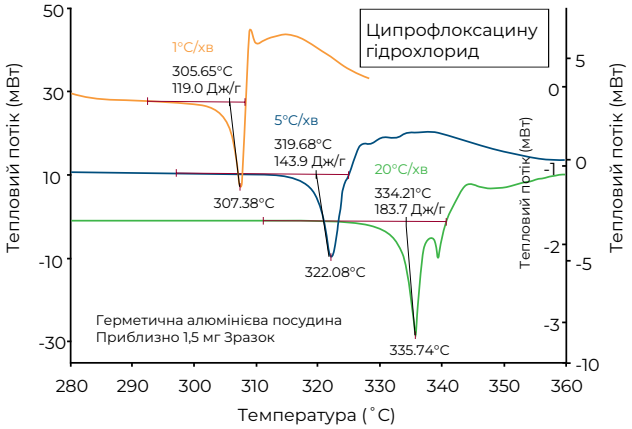


Рисунок 9: Солі, такі як ципрофлоксацину гідрохлорид, зазвичай дисоціюються, а не зазнають термодинамічного плавлення. Зсув ендотермічного піку зі швидкістю нагрівання вказує на втрату кристалічної структури завдяки кінетичному процесу (видиме плавлення).

Термічне розкладання

Термічне розкладання ацетилсаліцилової кислоти обговорювався і був проілюстрований у розділі "Вступ", і було проведено і опубліковано значну кількість досліджень [4} про втрату кристалічної структури цукрів, особливо сахарози. Зсув температур початку піків на Рисунку 10 пояснюється гідролізом (кінетичним процесом), який починається в оклюзіях маточного розчину в кристалі тростинної сахарози.

Рисунок 11 ілюструє дуже цікавий підхід до розуміння хімічних змін, які відбуваються під час втрати кристалічної структури сахарози. Як зазначено у визначенні Wunderlich, термодинамічне плавлення відбувається "без хімічних змін". У цьому підході використовується модульована DSC (MDSC®) для відстеження втрати кристалічної структури як функції часу при 120 °C і HPLC для аналізу продуктів термічного розкладання зразків.

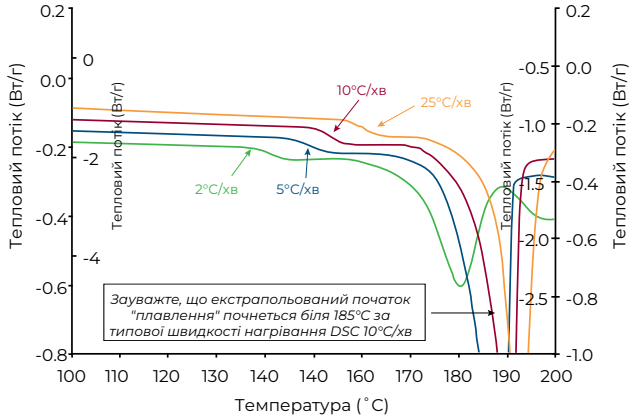


Рисунок 10: Дані DSC для тростинної сахарози Sigma (≥ 99,5% чистоти) при типових швидкостях нагрівання 2, 5, 10 і 25 °C/хв показують, як пікова температура початку зростає зі збільшенням швидкості нагріву. Немає "питомої температури плавлення" і, відповідно, ендотермічні піки пов'язані з видимим плавленням.

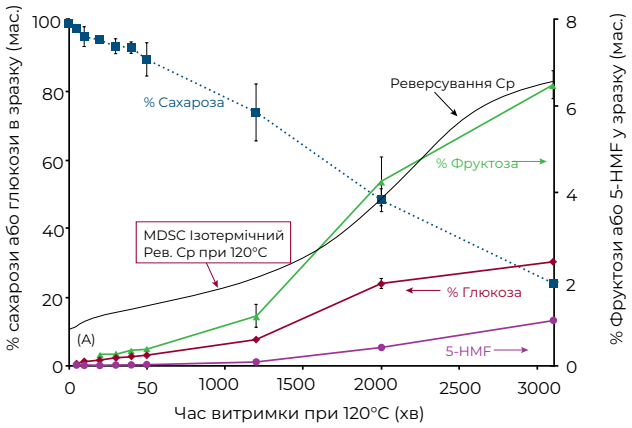


Рисунок 11: Накладення результатів HPLC-аналізів, виконаних в певні моменти часу при ізотермічній температурі 120 °C, і теплоємності з експерименту MDSC також при 120 °C підтверджує, що кристалічна структура втрачається і утворюються продукти розкладання, на 70 °C нижче за температуру плавлення сахарози, вказану в літературних джерелах.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Важливість розрізнення між істинним і видимим плавленням

Дехто може подумати, що не важливо розрізняти істинне та видиме плавлення, оскільки в обох випадках кристалічна структура перетворюється на аморфну. Це не найкраще припущення з наведених нижче причин. Далі наведені обмеження, що накладаються на дані про втрату кристалічності внаслідок видимого плавлення, яке завжди є результатом основного кінетичного процесу.

1. Неможливо виміряти точну (термодинамічну) температуру плавлення

Ендотермічні піки через видиме плавлення змінюються зі швидкістю нагрівання внаслідок кінетичного процесу. Величина змін варіюється від матеріалу до матеріалу і є функцією енергії активації процесу. Це можна побачити на рисунку 12 з роботи Magon et al. [5], де температура плавлення залежить від швидкості нагрівання як для малих, так і для великих піків, що спостерігаються в сахарозі. Висновок, якого дійшли Magon et al. у своїй статті, полягає в тому, що рівноважна температура плавлення становить 424,4°K (приблизно 151°C) порівняно з зареєстрованими значеннями, що сягають 190°C. Це наочно демонструє проблему вимірювання температури плавлення матеріалів, які зазнають видимого плавлення.

2. Неможливо виміряти точну теплоту синтезу

Так само, як неможливо точно виміряти температуру плавлення для матеріалів, які піддаються видимому плавленню, неможливо точно виміряти теплоту синтезу. У випадку видимого плавлення тепловий внесок від основного кінетичного процесу робить виміряну ентальпію залежною від температури, чого не можна сказати про справжній перехід у розплав. Це проілюстровано на Рисунку 13 з роботи Magon et al.

3. Чистоту DSC неможливо виміряти

Аналіз чистоти DSC вимагає термодинамічного плавлення для виявлення і кількісного визначення домішок. Крім того, вимірювання чистоти зазвичай проводиться при низькій швидкості нагрівання, наприклад, 1°C/хв, щоб забезпечити теплову рівновагу по всьому зразку. Видиме плавлення створює домішки через процес термічного розкладання, що призводить до втрати кристалічної структури.

4. Точні температури склування не можуть бути отримані із загартованих матеріалів, які зазнають видимого плавлення

Якщо втрата кристалічної структури спричинена хімічним процесом, як це відбувається при видимому плавленні, хімічний склад охолодженого зразка відрізняється від початкового кристалічного матеріалу. Зміна хімічного складу створює менші молекули і, як правило, призводить до нижчої температури склування, ніж очікувалося для аморфного матеріалу, який не був частково розкладений.

5. Ідентифікація поліморфних форм не може базуватися на температурі плавлення

Поліморфи мають однакову хімічну структуру, але різну кристалічну будову і різні температури плавлення, які можуть відрізнятися лише на кілька градусів. Матеріали, які зазнають видимого плавлення, не втрачають кристалічності при певних температурах, і тому ці дані не можуть бути використані для ідентифікації поліморфних форм.

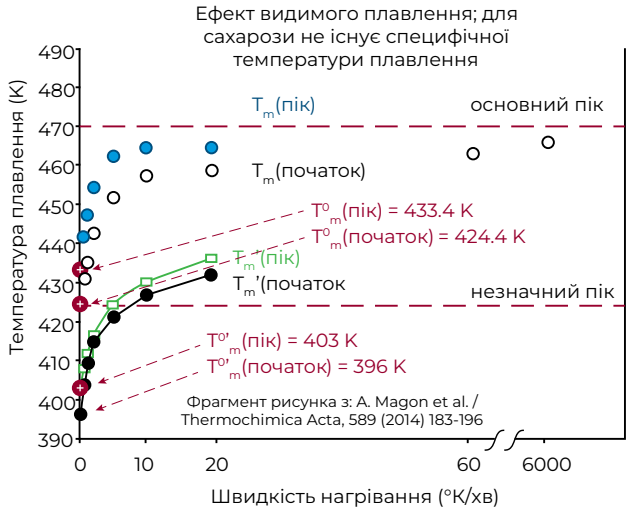


Рисунок 12: Точну температуру плавлення не можна отримати для матеріалів, які зазнають видимого плавлення, оскільки температура втрати кристалічності змінюється зі швидкістю нагрівання. Зображення за посиланням 5.

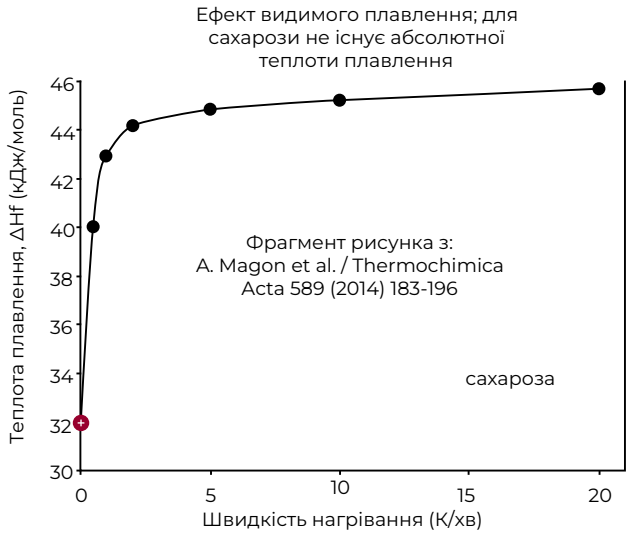


Рисунок 13: Точна теплота плавлення не може бути отримана для матеріалів, які втрачають кристалічну структуру внаслідок видимого плавлення, оскільки площа піку DSC змінюється зі швидкістю нагрівання. Зображення за посиланням 5.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Висновки

Як показано на прикладі ряду матеріалів, важливо розрізняти істинне (термодинамічне) і видиме (кінетичне) плавлення для отримання точних і надійних результатів, які можуть бути правильно інтерпретовані. Визначення дуже легко зробити, просто провівши експерименти з двома швидкостями нагрівання (рекомендується 2 і 10 °C/хв) на кристалічних зразках, які раніше не були повністю охарактеризовані. Якщо різниця в температурі початку плавлення між цими двома показниками становить менше 1-2 °C, то матеріал демонструє поведінку термодинамічного плавлення. Якщо різниця більша, то для підтвердження наявності кінетичного процесу, який спричиняє видиме плавлення, слід провести вимірювання зі швидкістю 1 і 25 °C/хв.

Визначення Вундерліха є дуже корисним, оскільки воно містить набір критеріїв, які можна використовувати для інтерпретації даних DSC. Пропонується використовувати терміни "істинне" і "видиме" плавлення при звіті про результати як всередині організації, так і в публікаціях.

Список літератури

1. Lee, J.W. et al.; Investigation of the heating rate dependency associated with the loss of crystalline structure in sucrose, glucose, and fructose using a thermal analysis approach (Part I). J. Agric. Food. Chem. 2010. DOI: 10.1021/jf1042344
2. Lee, J.W. et al; Investigation of Thermal Decomposition as the Kinetic Process That Causes the Loss of Crystalline Structure in Sucrose Using a Chemical Analysis Approach (Part II). J. Agric. Food. Chem. 2010. DOI: 10.1021/jf1042344
3. Lu, Y. et al. Impact of Sucrose Crystal Composition and Chemistry on its Thermal Behavior, Journal of Food Engineering 214: 193-208 (2017)
4. Wunderlich, B. Thermometry. In Thermal Analysis, 1st ed.; Academic Press: San Diego, CA, 1990; Chapter 3, pp 79-121.
5. A Magon et al.; Heat Capacity and transition behavior of sucrose by standard, fast scanning and temperature-modulated calorimetry, J. Agric. Food Chem. 2011, 59, 702–712 DOI:10.1021/jf104235d

Подяки

Ця стаття написана Леонардом К. Томасом, DSC Solutions, та Шеллі Дж. Шмідт, доктором філософії, професором харчової хімії, Університет Іллінойсу в Урбана-Шампейн.

Особлива подяка наступним дослідникам з Університету Іллінойсу Урбана-Шампейн, кафедра FSHN, за використання їхніх робіт у цій презентації:

- Джу Вон Лі, доктор філософії.
- Йіншуан Лу, доктор філософії.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Ізотермічна мікрокалориметрія: Застосування мікрокалориметрії у фармацевтиці

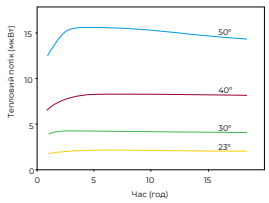
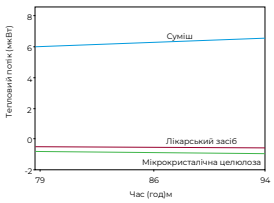
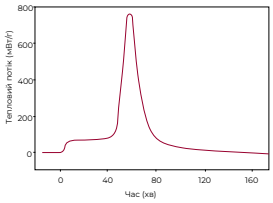
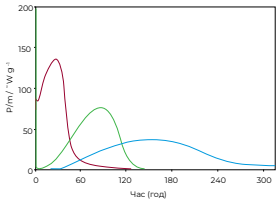
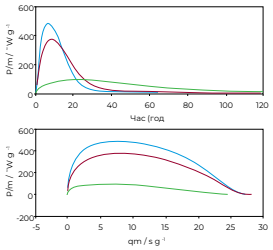
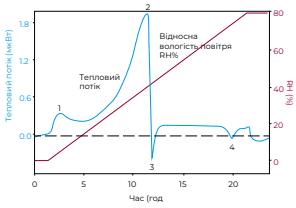
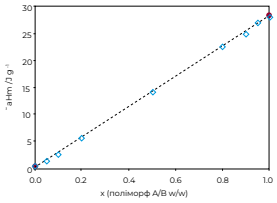
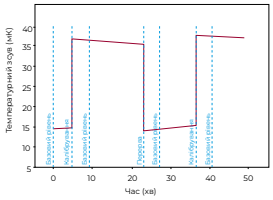
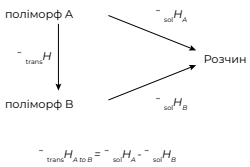
Вступ

У цій публікації розглядаються мікрокалориметричні методи, які найчастіше використовуються у фармацевтичній науці: включаючи випробування на стабільність і сумісність, визначення малих кількостей аморфного вмісту та характеристику поліморфізму.

Мікрокалориметр може кількісно оцінити кількість і швидкість виділення тепла в результаті хімічних або фізичних процесів, пов'язаних зі стабільністю і терміном придатності лікарського засобу або рецептури. Прикладами можуть бути процеси, спричинені взаємодією одного компонента з іншим, або фізичні процеси, такі як кристалізація чи поліморфні перетворення. Дані можуть бути як якісними, так і кількісними і можуть бути використані для визначення відповідних характеристик зразку.

Мікрокалориметрія має перевагу в тому, що вона є загальним, неруйнівним і дуже чутливим методом. Висока чутливість методу дозволяє отримувати надійні дані про стабільність протягом декількох годин або днів і за умов зберігання, близьких до атмосферних. Аналіз може виявляти як хімічні, так і фізичні зміни в зразку, що є критично важливими для ефективності фармацевтичного препарату. Неруйнівний характер методу дає можливість подальшого аналізу зразка після завершення калориметричного вимірювання.

Мікрокалориметр TAM - це гнучка і чутлива мікрокалориметрична система з винятковою довготривалою стабільністю вимірювань. TAM - це модульна система, що складається з термостата з прецензійним керуванням, який може бути оснащений широким спектром калориметрів, системою обробки зразків і аксесуарів для проведення необхідних випробувань, описаних в цій примітці щодо застосування.

	Стабільність	Сумісність	Аморфність	Поліморфізм
Ампульна калори-метрія				
Перфузійна калори-метрія		Вплив атмосфери Повітря/N_2 та/або RH		
Калори-метрія розчинів		Взаємодія в розчині		

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

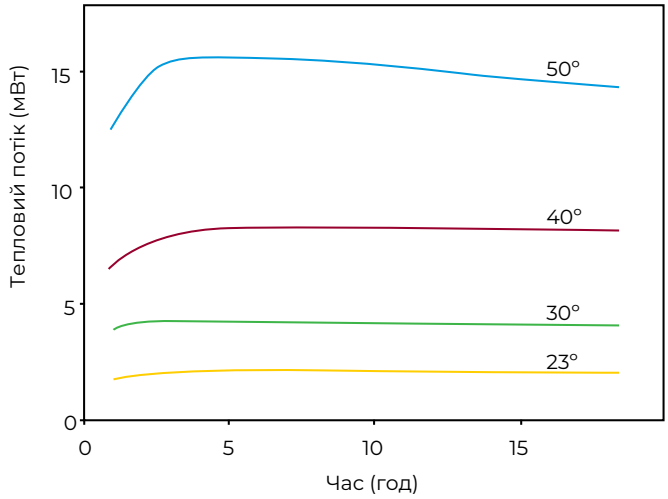
Стабільність

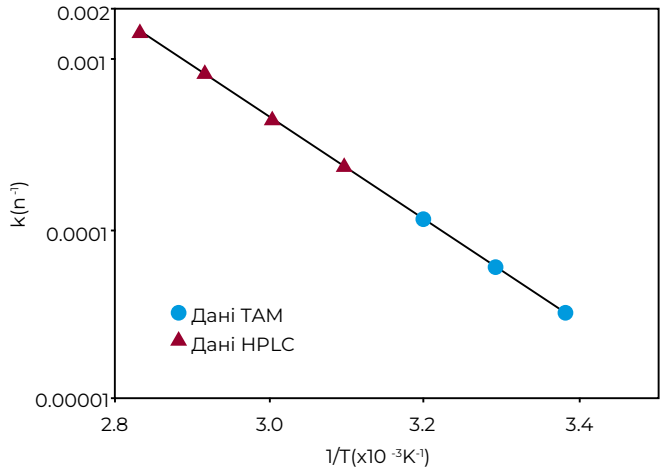
Ізотермічна мікрокалориметрія може виявити як хімічні, так і фізичні зміни в зразку, її використовують для отримання надійних даних про стабільність протягом декількох годин або днів і в умовах зберігання, близьких до атмосферних.

Хімічну деградацію зазвичай вивчають методом HPLC, який має недолік - відносну нечутливість до невеликих змін концентрації. Щоб прискорити будь-які реакції деградації, що відбуваються в зразку, і скоротити час аналізу, часто використовують підвищені температури. Дані, отримані при використанні таких прискорених графіків, зазвичай вимагають екстраполяції для прогнозування стабільності при температурі, обраній для зберігання.

На Рисунку нижче показано окислення dl-α-токоферолу при різних температурах (50 °C, 40 °C, 30 °C і 23 °C). З підвищенням температури криві теплового потоку стають більшими за величиною, тобто швидкість реакції зростає. Дані теплового потоку були підігнані для кінетики першого порядку, а константа швидкості була побудована у вигляді залежності Арреніуса разом з даними HPLC про продукт окислення. Дані TAM (кола) і дані HPLC (трикутники) підпадають під ту саму лінійну залежність Арреніуса, що вказує на те, що виявляється та сама реакція, хоча TAM здатний виявляти реакцію при значно нижчих температурах.

Таким чином, мікрокалориметрія особливо корисна для кількісного визначення дуже повільних швидкостей реакцій.

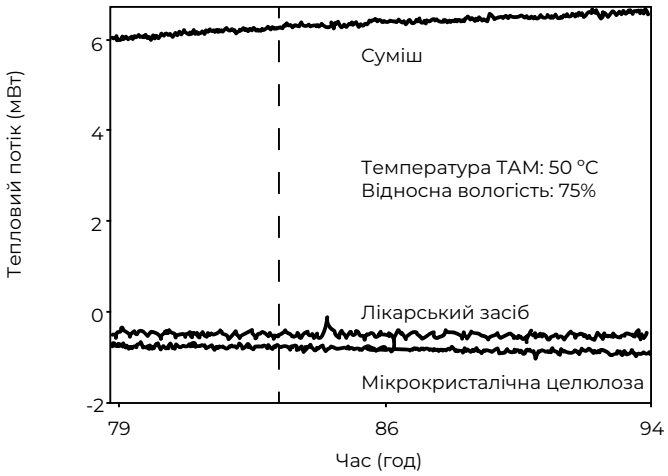




Сумісність

Випробування на сумісність - це форма випробування стабільності, яка оцінює можливу взаємодію між компонентами багатокомпонентного зразка, наприклад, API з допоміжною речовиною. Мікрокалориметрія виявилася особливо корисною для аналізу сумісності; в деяких випадках дані можна отримати вже через кілька годин. Різниця між виміряною реакцією та очікуваною від об'єднання реакцій окремих компонентів вказує на несумісність.

Перевірка на стабільність і сумісність може бути проведена у вигляді стрес-випробувань з підвищеною температурою (наприклад, 40°C) і/або відносною вологістю (наприклад, 50 або 75 %). Випробування можна проводити як якісно (так/ні), так і кількісно (розуміння кінетики процесу), оскільки існує можливість кінетичного моделювання даних теплового потоку. Ці випробування можна проводити на API окремо, в комбінації з допоміжними речовинами - на сумісність. Їх також можна проводити як на готовому продукті, так і на пакувальних матеріалах.



Аморфність

Ступінь кристалічності - це міра досконалості кристала. Кристалічність усіх реальних кристалів лежить десь між досконалим кристалом і повністю аморфним матеріалом, що відповідає нульовій кристалічності. Кристали з відносно невеликою кількістю недосконалостей мають високу кристалічність, тоді як кристали з великою кількістю недосконалостей мають низьку кристалічність.

Лікарський засіб може навмисно вироблятися в аморфній формі для підвищення біодоступності. Стабільність необхідно демонструвати і контролювати, як це було описано в попередньому розділі. Невелика кількість аморфного вмісту в нібито кристалічному матеріалі може утворитися в результаті обробки, наприклад, розмелювання або пресування, і його дуже важливо виявити і мати можливість кількісно оцінити.

Оброблені індуковані аморфні області можуть мати великий вплив, навіть якщо їх відсоток невеликий, оскільки ці області зазвичай розташовані на поверхні частинок. Наявність недосконалостей (аморфності) в кристалі впливає на такі властивості, як розчинність, швидкість розчинення і поверхнева енергія, і навіть невеликі кількості повинні бути виявлені, а іноді і кількісно визначені.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Недосконалості в кристалі збільшують енергію (ентальпію) кристала. Це збільшення ентальпії порівняно з еталонним кристалом високої кристалічності можна виміряти за допомогою калориметрії двома методами, які описані в USP 696 "Характеристика кристалічних твердих тіл за допомогою мікрокалориметрії та калориметрії розчинів":

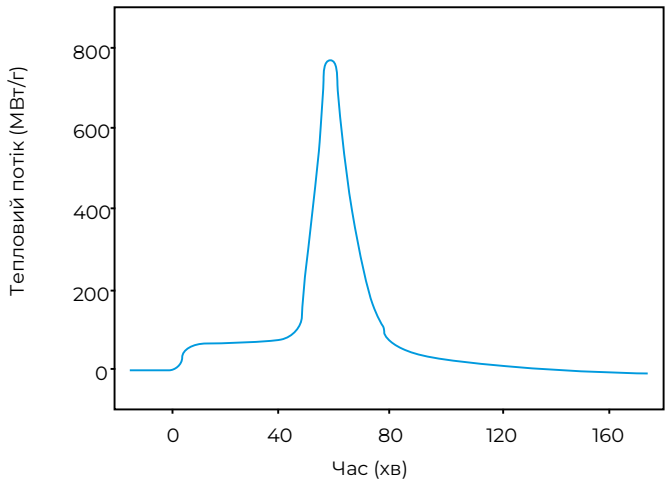
- Теплота кристалізації - індукована вологістю (або тиском парів розчинника) шляхом зниження температури склування.
- Теплота розчину шляхом вимірювання ентальпії розчинення.

Теплота кристалізації методом мікрогігростата

Сухий зразок поміщають в закриту одноразову скляну ампулу разом з невеликою трубкою, частково заповненою чистим розчинником або насиченим розчином солі для забезпечення певної відносної вологості (тобто активності пари). Підготовка зразка відбувається на стенді, де після термічного врівноваження збірка ампули вводиться у вимірювальне положення калориметра. Пара з рідини в пробірці випаровується і сорбується переважно на доступних аморфних ділянках частинок.

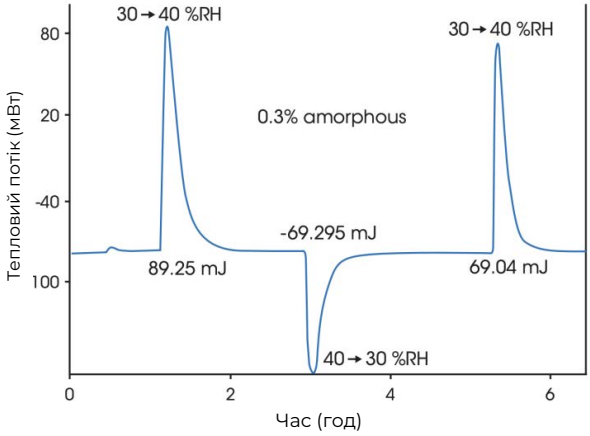
Це знизить температуру склування або підвищить пластичність аморфних ділянок, і можна буде ініціювати рекристалізацію аморфних ділянок, доступних для парів, за умови, що активність парів і калориметрична температура будуть достатньо високими.

Типовий результат рекристалізації складається з початкового періоду сорбції, після якого отримують гострий пік, зумовлений процесом кристалізації. Інтегральне значення безпосередньо пов'язане з кількістю аморфного матеріалу, що кристалізувався. Для кількісного визначення питома теплота кристалізації повинна бути відома з окремого експерименту з відомою кількістю аморфного матеріалу, наприклад, зразка, що містить 100% аморфного матеріалу.



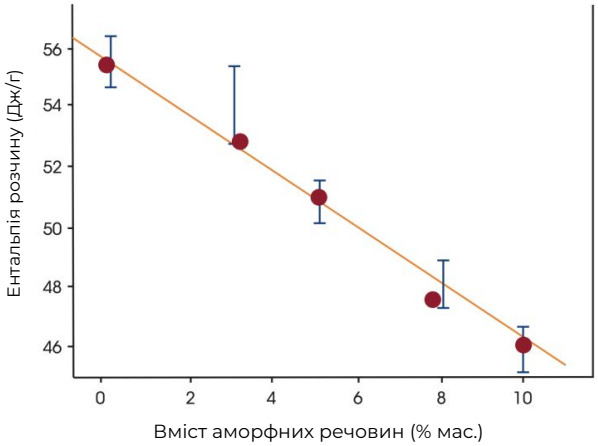
Теплота кристалізації методом перфузії з контрольованою відносною вологістю (cRHp)

Цей метод може бути дуже чутливим і виявляти частки відсотка аморфних фаз у кристалічних зразках. Зразок міститься в проточній ампулі, де активність пари (наприклад, відносної вологості) можна контролювати і змінювати. Зразок врівноважують при температурі та відносній вологості, які не викликають кристалізації. Відносна вологість потім змінюється вгору і вниз у три рівних і чітко визначених кроки: На першому етапі відбувається абсорбція і кристалізація, на другому - десорбція, а на третьому - лише адсорбція. Різниця між інтегральною теплотою першого і третього піків пояснюється кристалізацією.



Теплота розчинення

При розчиненні кристалів у відповідному розчиннику в калориметрі кристалічна структура руйнується і вимірюється теплота розчинення. Теплота розчинення тісно пов'язана з ентальпійним значенням кристалів. Вище значення ентальпії порівняно з ідеальним кристалом відповідає нижчому ступеню кристалічності. Для отримання кількісної міри кристалічності теплоту розчинення еталонного матеріалу, що відповідає висококристалічному еталонному матеріалу, і матеріалу, що відповідає 100% аморфності, необхідно визначити в окремих вимірюваннях.



© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Техніка	Чутливість % аморфний вміст	Час для аналізу	Необхідна кількість зразка	Пропускна здатність	Налаштування та оцінка методу	Інше
TAM-Мікро-гігростат	Близько 1%	1-5 години	10-500 мг	1-48 одночасних вимірювань/максимальна кількість зразків на день: 96	• Метод легко адаптується до речовини і не обмежується водорозчинними речовинами • Калібрування є важливим	• Визначає аморфність поверхні • Підходить для контролю виробництва • Метод USP
TAM - cRHp метод	Зниження до 0,1%	5-20 годин	10-50 мг	1-4 одночасних вимірювань/максимальна кількість зразків на день: 2 (8)	• Метод легко адаптується до речовини і не обмежується водорозчинними речовинами • Калібрування є важливим	• Визначає аморфність поверхні • Більше для досліджень та розробок
TAM - метод SolCal	До 1% залежно від речовини	2 години	50-500 мг	1-4 одночасних вимірювань/максимальна кількість зразків на день: 3(12)	• Легко адаптується до речовин і не обмежується лише водорозчинними речовинами • Калібрування є важливим	• Визначає загальну кількість аморфності • Більше для досліджень та розробок • Метод USP

Ізотермічна мікрокалориметрія має ряд переваг порівняно з іншими методами оцінки аморфності, до яких відносяться чутливість, універсальність і пропускна здатність зразка. Короткий огляд методів IMC можна побачити в таблиці вище.

Поліморфізм

Поліморфізм - це здатність речовини кристалізуватися в різні кристалічні форми. Оскільки фізичні та хімічні властивості речовини тісно пов'язані з її кристалічною структурою, поліморфізм має велике значення для діяльності, пов'язаної з твердотільними матеріалами.

Вивчення поліморфізму та псевдополіморфізму є важливою частиною процесу розробки лікарських засобів, оскільки фармацевтичні властивості можуть зазнавати впливу залежно від того, які форми існують у кінцевому продукті. Наприклад, оскільки поліморфи перебувають у різних енергетичних станах (включаючи метастабільні форми), це може вплинути на розчинність, що, в свою чергу, може вплинути на біодоступність. Взаємоперетворення з більш розчинної форми в менш розчинну може відбуватися під час виробництва чистого лікарського засобу, в процесі розробки рецептури та після тривалого зберігання, змінюючи таким чином фармацевтично активні властивості кінцевого продукту.

З TAM можливо:

- Визначити відносну стабільність поліморфних пар
- Отримати температури переходу (якщо є дані про розчинність)
- Дати відповідь на питання, чи перебуває мій порошок у метастабільному стані?
- Моніторити процес: які фактори можуть кінетично стабілізувати / дестабілізувати систему

Термодинаміка і кінетика переходу однієї поліморфної форми в іншу з нижчою енергією дуже важлива для кількісної оцінки. Наприклад, відносну стабільність двох форм можна оцінити за допомогою калориметрії розчину. Відповідь "так" чи "ні" на питання, чи може певна форма речовини, яка може бути метастабільною, трансформуватися в іншу форму з нижчою енергією.

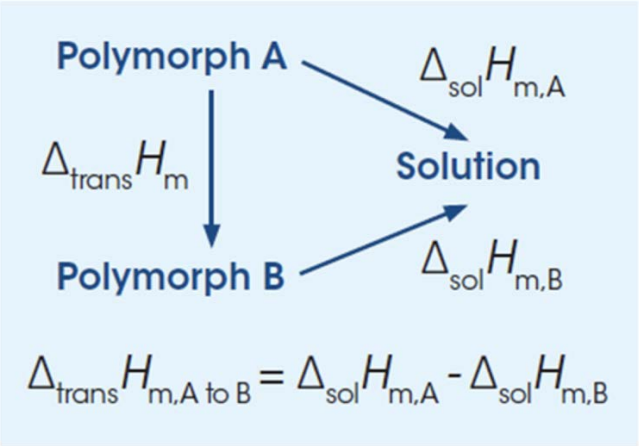
Розрахунки ентальпії переходу між двома поліморфами з теплот розчинення. Вимірюючи теплоту розчинення двох різних поліморфних форм, можна розрахувати ентальпію перетворення (ΔtransH) для переходу форми A у форму B, взявши різницю в теплоті розчинення між двома формами (ΔsolHA і ΔsolHB). Напрямок перетворення (A в B або B в A) є показником відносної стабільності пари і є більш імовірним, якщо ентальпія перетворення є від'ємною (екзотермічною). Крім того, якщо відома розчинність двох форм, то для енантіотропних (оборотних) поліморфних пар можна отримати термодинамічну температуру переходу між двома формами.

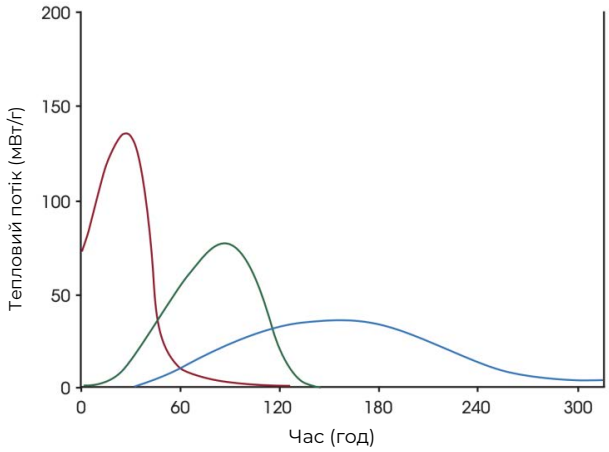
Ампульна калориметрія може бути використана для вивчення кінетики переходу однієї форми в іншу з точки зору теплового потоку як функції часу. Перетворення метастабільної форми в термодинамічно більш стабільну може відбуватися або безпосередньо в твердому стані, або через фазу розчинника в суспензії (поліморфний перехід, опосередкований розчинником).

Прямі перетворення в твердому стані в багатьох випадках дуже повільні або занадто незначні, щоб їх можна було спостерігати в калориметричному експерименті. Метод суспензії може дати відповідь "так" або "ні" на питання, чи знаходиться досліджувана поліморфна форма в метастабільному стані.

Процес, опосередкований розчинником, збільшує швидкість процесу і працює шляхом додавання невеликої кількості розчинника до зразка. Найменш стабільний поліморф буде розчинятися в насиченому розчині і кристалізуватися в більш стабільну форму. Ця реакція триватиме до тих пір, поки зразок повністю не трансформується. На графіку показано поліморфне перетворення для різних партій препарату, які були отримані за допомогою різних процесів: синій - партія A, зелений - партія B, червоний - мікронізована партія A. Розраховані ентальпії однакові, але швидкості реакцій відрізняються через різницю в стабільності зразків.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.





Резюме

Ізотермічна мікрокалориметрія з приладом TAM є визнаним інструментом для деяких специфічних застосувань у фармацевтичній промисловості. Ці застосування особливо актуальні для досліджень попередньої розробки, розробки рецептур та аналітичних розробок. У цих середовищах методи, засновані на TAM, використовуються для оцінки хімічної стабільності лікарських засобів, стабільності поліморфів, сумісності лікарської та допоміжної речовин і визначення ступеня кристалічності.

TAM пропонує неруйнівні безперервні вимірювання хімічних і фізичних процесів в режимі реального часу з високою чутливістю і можливістю великої пропускної здатності.

Подяки

Ця публікація є узагальненням кількох статей щодо застосування TA Instruments і написана Малін Сууркууск з TA Instruments.

TA Instruments давно визнана новатором і лідером в області модульованого термічного аналізу.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Оптимізація процесу сублімаційного сушіння Використання методу модульованої диференціальної сканувальної калориметрії®

Вступ

Сублімаційне сушіння, або ліофілізація, як її часто називають, стала стандартним процесом у фармацевтичній промисловості для виробництва біологічно активних речовин [1, 2, 3]. Однак, цей процес не позбавлений обмежень через високі капітальні та енергетичні витрати, тривалий час обробки та складність у виборі параметрів часу, температури, тиску (вакууму) і концентрації компонентів. Всі ці параметри повинні бути оптимізовані, щоб досягти повного відновлення активності і повного відновлення часто лабільного препарату, прийнятного зовнішнього вигляду ліофілізованого матеріалу і хорошої стабільності при зберіганні [4].

Процес сублімаційного сушіння ґрунтується на тиску парів льоду. Навіть при температурі -50 °C лід сублімує і залишає дуже пористий, низькощільний матеріал, що містить стабілізований препарат. Оскільки швидкість сублімації (швидкість сушіння) дуже залежить від температури, приблизно подвоюючись при підвищенні на 5 °C [5], використання максимально можливої температури під час первинного сушіння забезпечує максимальну ефективність сушіння і найнижчу вартість процесу. Обмеження процесу виникають при виборі оптимальної температури сушіння, яка може змінюватися в залежності від часу процесу, а також від інших параметрів, перерахованих вище.

Для того, щоб вибрати оптимальну температуру сушіння, необхідно розуміти фізичні характеристики компонентів, які використовуються в рецептурі, що підлягає сублімаційному сушінню. У порядку зменшення маси це, як правило, вода, наповнювачі, буфери або стабілізатори і, нарешті, сам препарат. Наповнювач, який може бути кристалічним або аморфним, і його взаємодія з незамерзлою водою і льодом у замороженому розчині визначають фізичну структуру, яка має важливе значення для успішного сублімаційного сушіння. Ця структура проявляється у вигляді переходів, які відбуваються при певних температурах. Фізичні властивості наповнювача, такі як модуль пружності або в'язкість, можуть змінюватися на порядки залежно від того, чи температура процесу на кілька градусів вища або нижча за температуру переходу. Тому знання цієї структури і температури, в якій вона змінюється, необхідне для успішного сушіння.

Для багатьох матеріалів відносно легко виміряти кристалічну або аморфну структуру і визначити температуру переходу за допомогою методу диференціальної сканувальної калориметрії (DSC). Однак, DSC використовувалася з невеликим успіхом для заморожених розчинів, що використовуються для сублімаційного сушіння, оскільки при одній і тій же температурі може відбуватися кілька переходів, а DSC може виміряти лише їх суму. У цій статті ми проілюструємо, як метод Modulated DSC® може більш точно і прецензійно виміряти важливу структуру і температуру, в якій відбуваються зміни.

Матеріали та інструменти

Зразки різних концентрацій готували з сахарози аналітичного класу та дистильованої води для HPLC. Вони містилися в герметично закритих посудинах для вимірювання структури і в перевернутій герметичній кришці для вимірювання структурних змін на ранніх стадіях первинного сушіння. Всі зразки досліджували на DSC TA Instruments, здатному проводити експерименти Modulated DSC® (наприклад, DSC 250), оснащеному системою охолодження (RCS) і продутому сухим газоподібним гелієм.

Метод випробування: Modulated DSC® (MDSC®)

Традиційна методика DSC використовує лінійну зміну температури для вимірювання суми всіх ендотермічних або екзотермічних теплових потоків всередині зразка і середовища, в якому він знаходиться. На відміну від цього, MDSC® використовує як базову лінійну зміну температури, так і невелику синусоїдальну модуляцію температури (Рис. 1).

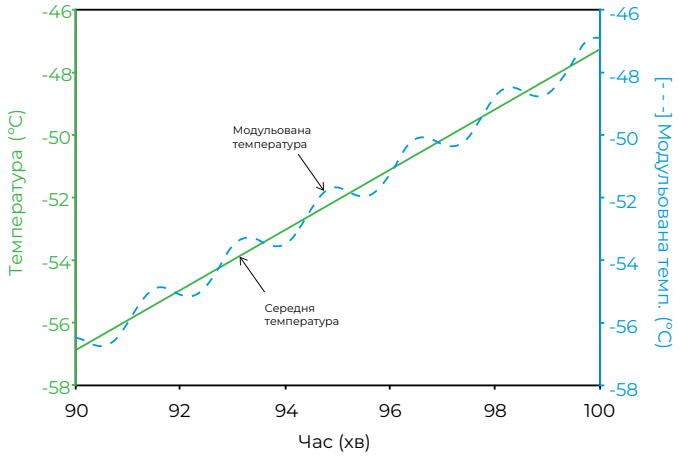


Рисунок 1. Накладання температурної модуляції MDSC та середнього лінійного підйому

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Синусоїдальна модуляція дає MDSC® можливість вимірювати теплоємність зразка одночасно з вимірюванням повного теплового потоку, що еквівалентно вимірюванню, виконаному DSC. Віднімаючи виміряний компонент теплоємності від повного сигналу, можна також отримати кінетичний компонент.

Рисунок 2 ілюструє унікальну здатність MDSC® аналізувати складні переходи, що спостерігаються в заморожених розчинах. Зразок являє собою 40% розчин сахарози/води, який був охолоджений до початкової температури -70°C. Сигнал теплоємності показує склування між -50 і -35 °C, в той час як пік кристалізації спостерігається в кінетичній складовій між -45 і -30°C. Сумарний сигнал показує лише суму цих двох подій і ілюструє, чому вимірювання DSC на таких типах матеріалів часто важко інтерпретувати. Кристалізація незамерзлої води при температурі склування цих матеріалів є поширеним явищем, як показано на Рисунку 3, де максимальна швидкість утворення льоду спостерігається між -48 і -35 °C.

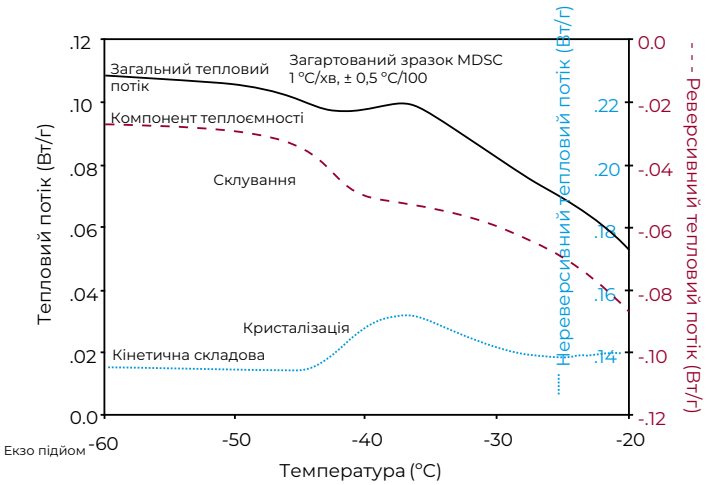


Рисунок 2. Дані MDSC для 40% розчину сахарози/води

Результати та обговорення

Як зазначалося раніше, "розуміння фізичного стану розчинів після заморожування є важливим, оскільки це визначає не тільки технологічні характеристики рецептури, але й характеристики кінцевого продукту, такі як відновлення, зовнішній вигляд і стабільність" [6]. У цих дослідженнях розчиненою речовиною була аморфна сахароза з концентрацією від 2,5 до 10 вагових відсотків, що є типовим діапазоном для препаратів сублімаційного сушіння.

Фізичний стан або структуру аморфного розчину можна охарактеризувати за допомогою аналізу його склування. Температура, при якій відбувається склування зразка, часто скорочено позначається як Tg, є критично важливою, оскільки фізичні властивості розчиненої речовини можуть відрізнятися на кілька порядків в діапазоні температур від 5 до 10 °C.

На Рисунку 4 показано структуру (теплоємність) 10% розчину сахарози при охолодженні та нагріванні зі швидкістю 1 °C/хв в діапазоні температур склування. Взявши похідну від сигналу теплоємності за часом, ступінчасті зміни теплоємності можна розглядати як піки, що полегшує визначення температурної середини переходу. У цих даних фактично є дві ступінчасті зміни теплоємності через склування сахарози. Вони розташовані приблизно на позначках -44 і -34 °C як для охолодження, так і для нагрівання. Причини цих двох кроків виходять за рамки мети цієї статті і не будуть обговорюватися.

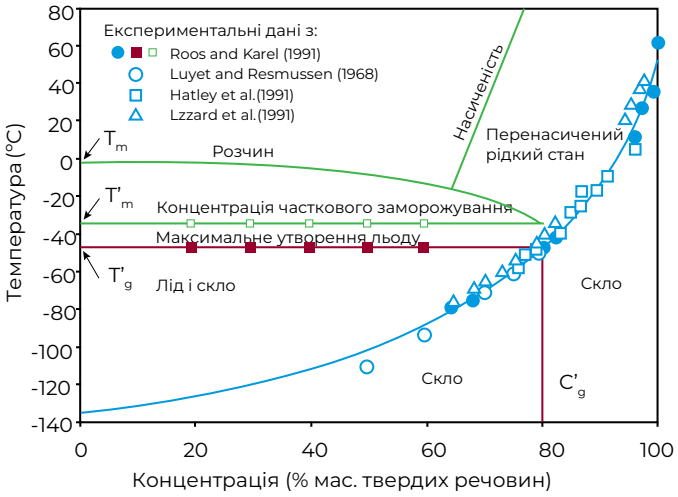


Рисунок 3. Фазова діаграма розчинів сахарози

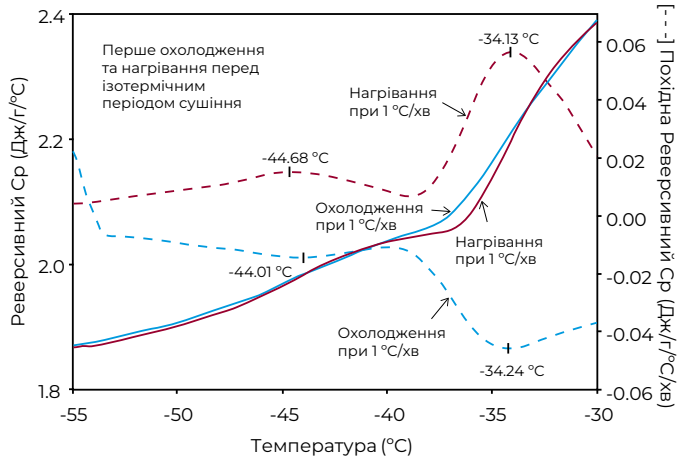


Рисунок 4. Дані теплоємності MDSC для 10% розчину сахарози.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Результати на Рисунку 4 показують структуру сахарози відразу після заморожування розчину. На Рисунку 5 показано ту саму структуру, виміряну під час експерименту з нагріванням, і порівняно її зі структурою, отриманою приблизно через 18 годин при -40 °C, що є типовою температурою сублімаційного сушіння для цієї формули. Зверніть увагу, що структура змінилася, а низькотемпературний крок збільшився на 4 °C з -44,6 до -40,3 °C, тобто до температури, при якій витримувався зразок. Як буде показано далі, той факт, що низькотемпературний перехід збільшився до ізотермічної температури -40 °C, не є випадковістю.

Результати для чотирьох концентрацій від 2,5 до 10 вагових відсотків наведено в Таблиці 1. Вони показують, що низькотемпературний перехід збільшився до -40 °C для всіх концентрацій, тоді як високотемпературний перехід біля -34 °C не зазнав змін. Результати для низькотемпературного переходу в зразку з концентрацією 2,5% не показані, оскільки сигнал був занадто слабким для надійного вимірювання.

Вважається, що причиною такої зміни структури є кристалізація незамерзлої води, яка знаходиться в пастці у фазі сахарози. З рисунків 2 і 3 видно, що кристалізація відбувається при температурі -40 °C. Оскільки незамерзла вода діє як пластифікатор, який має тенденцію розширювати склування і знижувати його температуру, перетворення незамерзлої води в кристали льоду, як очікується, призведе до підвищення температури склування.

Ще одна частина даних, що підтверджує теорію кристалізації води, міститься в зміні теплоємності, яка відбувається протягом 18-годинного ізотермічного періоду при -40 °C. Ці дані показані на Рисунку 6, який демонструє зменшення теплоємності з часом при -40 °C. Зверніть увагу, що теплоємність швидко падає протягом перших п'яти-шести годин, а потім проходить через невеликий, але відтворюваний крок на сьомій годині експерименту. Вважається, що причиною цього кроку є те, що низькотемпературний перехід, який починається при -44 °C, підвищує температуру до тих пір, поки не досягне ізотермічної температури. У цей момент часу рухливість молекули зменшується, що призводить до зменшення теплоємності. Після цього моменту часу зміни в структурі відбуваються дуже повільно, і будь-яка подальша зміна теплоємності пов'язана зі зменшенням маси в міру того, як триває сублімація кристалів льоду.

У Таблиці 2 наведено результати щодо швидкості зменшення теплоємності (швидкості висихання) для чотирьох концентрацій, виміряні протягом останніх десяти годин ізотермічного відрізку при -40 °C. Зверніть увагу, що зразок, який містить лише 2,5% розчиненої речовини, висихає в 6,6 разів швидше, ніж зразок з 10% розчиненої речовини. Крім того, швидкість сушіння не є лінійною з концентрацією.

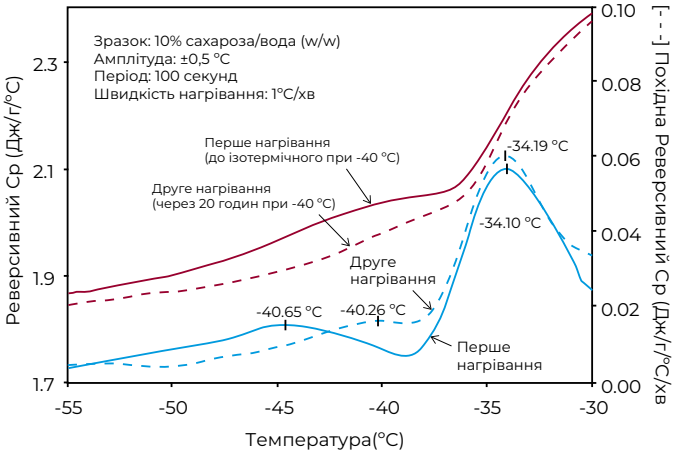


Рисунок 5. Вплив сушіння при -40°C на склування.

Таблиця 1

Структура склування приблизно через 18 годин при -40°C				
Протягом 18 годин при -40 °C структура аморфної сахарози змінюється. Перший крок у збільшенні теплової потужності до температури приблизно -40 °C.				
Концентрації	Крок 1 - Сер. точка (°C) Перед сушінням	Крок 1 - Сер. точка (°C) Після сушіння	Крок 1 - Сер. точка (°C) Перед сушінням	Крок 1 - Сер. точка (°C) Після сушіння
10%	-44.6	-40.3	-34.1	-34.2
7.5%	-43.2	-40.2	-34.3	-34.2
5.0%	-43.2	-40.4	-34.9	-35.2
2.5%	—	—	-34.9	-34.9

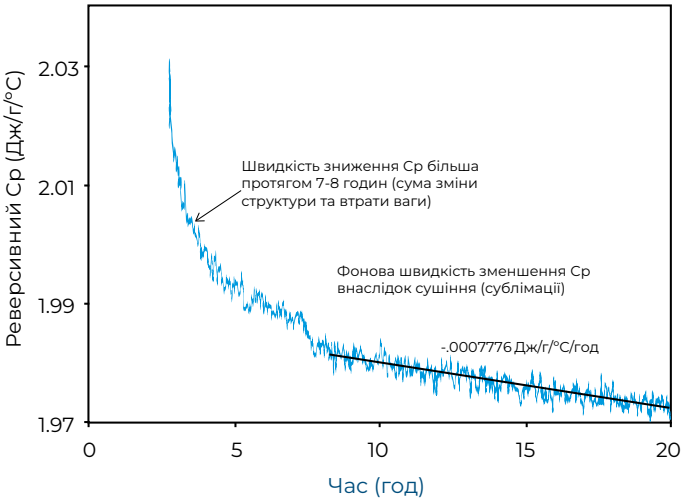


Рисунок 6. Ізотермічне відстеження (Cp) 10% розчину сахарози.

Таблиця 2

Структура склування під час сушіння та здатність MDSC вимірювати відносну швидкість сушіння		
Як тільки структурні зміни припиняються або досягають незначної швидкості, зменшення теплоємності з часом є відносною мірою швидкості сушіння.		
Концентрації	Швидкість зниження Cp Дж/г °C/год	Швидкість висихання відносно 10% концентрації
10%	7.8×10^{-4}	1
7.5%	11.1	1.4
5.0%	41.6	5.4
2.5%	50.6	6.6

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Висновки

Modulated DSC® дозволяє розділити складні переходи, що відбуваються в заморожених розчинах, на їх теплоємність і кінетичні компоненти. Це дає багато переваг для дослідника або інженера-технолога, який намагається оптимізувати рецептуру або параметри процесу. До них належать:

1. Точний і прецизійний аналіз фізичного стану або структури замороженого розчину. Це дозволяє більш надійно підібрати температуру процесу.
2. Здатність вимірювати зміни структури в залежності від температури і часу, що дозволить оптимізувати температуру в процесі сублімаційного сушіння, скорочуючи тим самим необхідний час.
3. Можливість вимірювати вплив добавок і концентрацій на швидкість сушіння. Це має скоротити загальний час, необхідний для розробки надійних та економічно ефективних параметрів для нових або модифікованих рецептур.

Список літератури

1. E.Y. Shalaev and F. Franks. Structural Glass Transitions and Thermophysical Processes in Amorphous Carbohydrates and their Supersaturated Solutions. J. Chem. Soc. Faraday Trans., 1995, 91(10), 1511-1517.
2. M. J. Pikal, BioPharm., 1991, 4, 18.
3. F. Franks, Jpn. J. Freeze Drying, 1992, 38, 5.
4. Lih-Min Her and Steven L. Nail. Measurement of Glass Transition Temperatures of Freeze Concentrated Solutes by Differential Scanning Calorimetry. Pharmaceutical Research, Vol. 11, No. 1, 1994.
5. M. J. Pikal, University of Connecticut, Course notes on freeze-drying.
6. S. L. Nail, Purdue University, Course notes on freeze-drying.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Характеризація адсорбції та абсорбції води у фармацевтичних препаратах

Вступ

Аналіз динамічної сорбції пари (DVS) може характеризувати реакцію матеріалу на зміну вологості. Типовими реакціями є поверхнева адсорбція/десорбція, об'ємне поглинання, гідратація/дегідратація та розшарування. При поверхневій адсорбції вода може слабко утримуватися на поверхні силами Ван-дер-Ваальса (фізосорбція) або утримуватися сильніше (хемосорбція). Фізосорбція є оборотною при зниженні вологості або підвищенні температури. Хемосорбція зазвичай вважається незворотнім процесом. При об'ємній абсорбції вода втягується глибоко у внутрішню структуру матеріалу. Об'ємна абсорбція є оборотною, але кінетика повільніша, ніж при поверхневій адсорбції.

Експериментальна частина

Адсорбція і абсорбція оцінюються шляхом поетапного збільшення вологості в широкому діапазоні, потім її зменшення до початкового рівня і, нарешті, знову збільшення до більш високих рівнів. Профілі генеруються при постійній температурі. Експерименти проводили на сорбційному аналізаторі TA Instruments (наприклад, Discovery SA).

Результати та обговорення

Поверхнева адсорбція характеризується кривими збільшення/зменшення вологості, які збігаються (тобто перекриваються), а також невеликими змінами загальної маси в широкому діапазоні вологості. Кристалічні матеріали зазвичай мають такий тип профілю.

Рисунок 1 (карбамазепін) ілюструє типовий профіль поверхневої адсорбції. Профілі об'ємної абсорбції показані на Рисунках 2 і 3. Холін (Рис. 2) демонструє криві адсорбції/десорбції, що перекриваються, подібні до тих, що спостерігаються для поверхневої адсорбції. Однак, оскільки загальне поглинання води занадто велике (150 % від 0-90 % відносної вологості), щоб бути поверхневим явищем, відбувається об'ємна абсорбція в матеріалі. Оскільки немає доказів того, що структура холіну змінюється, коли вода входить і виходить зі структури матеріалу, ця структура повинна бути дуже відкритою.

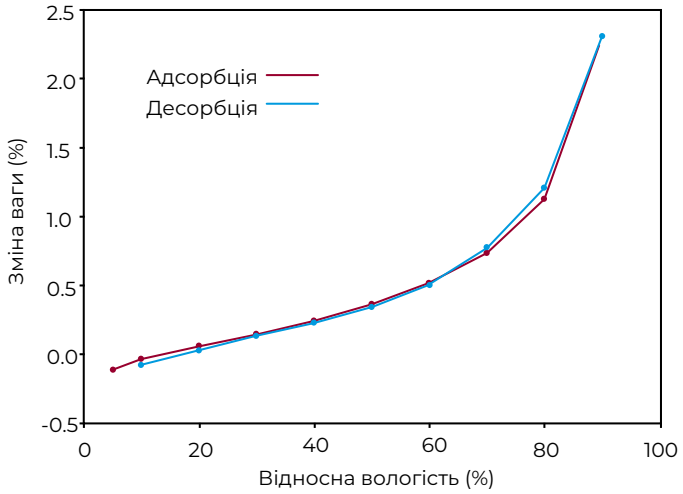


Рисунок 1. Поверхнева адсорбція карбамазепіну

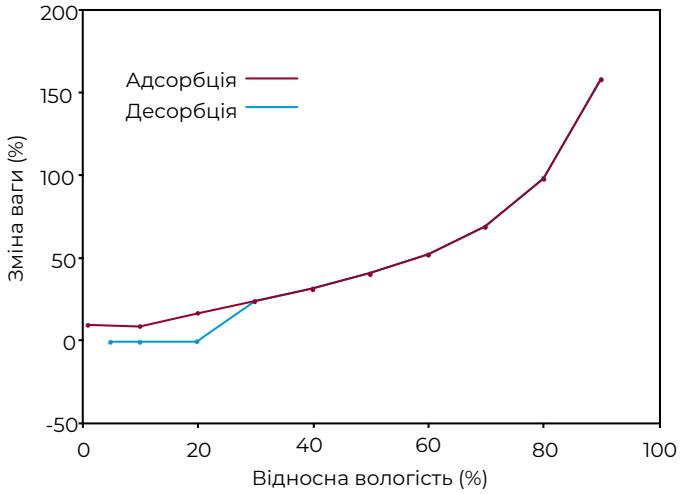


Рисунок 2. Об'ємне поглинання холіну

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

Частково аморфні органічні матеріали, такі як крохмаль (Рис. 3), також демонструють велике поглинання води, що свідчить про об'ємну абсорбцію. Однак між кривими поглинання та вивільнення води спостерігається невеликий, але постійний гістерезис (розбіжність), що, ймовірно, відображає повільнішу дифузію води назад з внутрішньої структури крохмалю, який набухає під час поглинання води.

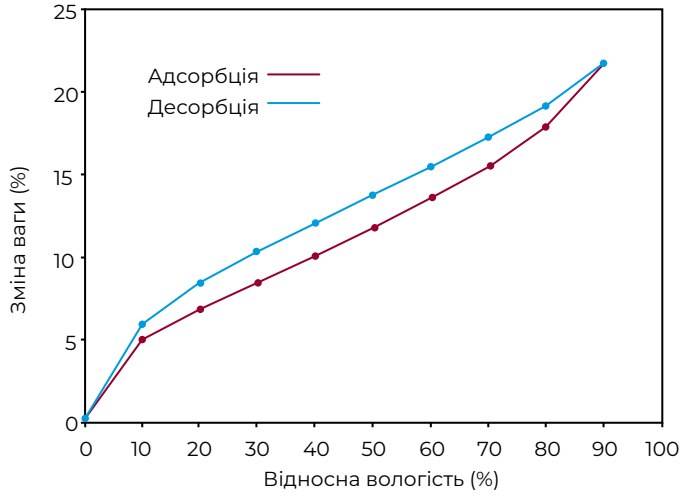


Рисунок 3. Об'ємна абсорбція крохмалю

Матеріали, структура яких містить мезопори (внутрішні порожнини діаметром 2-50 нанометрів), демонструють швидке поглинання води (абсорбцію) при підвищеній вологості (Рис. 4). Поглинута вода призводить до капілярної конденсації, а подальше виділення води при зниженні вологості відбувається повільніше, що призводить до гістерезису. Однак вивільнення відбувається у вузькому діапазоні вологості, пов'язаному з розміром пор.

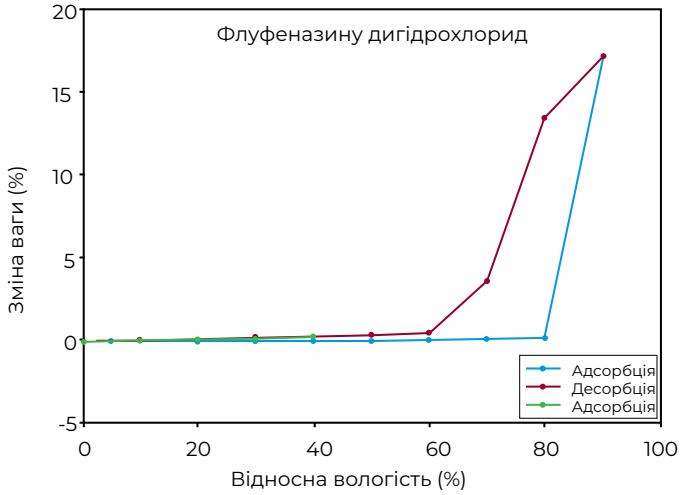


Рисунок 4. Всмоктування в мезопори

Усі попередні приклади мають реверсивні профілі, що свідчить про те, що структура матеріалів не змінюється під час адсорбції/десорбції води. З іншого боку, на Рисунку 5 показано матеріал, морфологія якого змінюється при об'ємній абсорбції води. Повільніше вивільнення поглиненої води зі зменшенням вологості і пов'язаний з цим значний гістерезис між кривими поглинання і вивільнення в усьому діапазоні вологості вказують на те, що матеріал змінився. Оскільки немає "стрибкоподібних змін" у вазі, структурна зміна не є результатом утворення гідратів. Друга крива підвищення вологості відповідає профілю зниження вологості, на відміну від початкової кривої підвищення вологості. Отже, викликані водою структурні зміни є постійними. Крім того, оскільки наступні криві зростання і спадання не показують гістерезису, нова структура повинна бути досить відкритою.

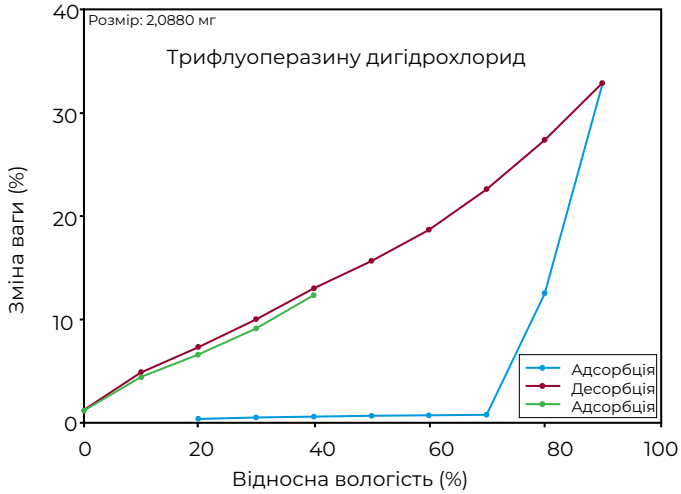


Рисунок 5. Зміни морфології, спричинені об'ємною абсорбцією

Резюме

Форма і кількість води, що адсорбується під час профілю адсорбції/десорбції DVS, дає уявлення про морфологію матеріалу. Ця інформація важлива для прогнозування придатності матеріалу для конкретного кінцевого використання.

© 2023 TA Instruments. A division of Waters Corporation. All rights reserved.

LEM UKRAINE – це колектив кваліфікованих спеціалістів з багаторічним досвідом роботи в сфері постачання та обслуговування обладнання для термічного аналізу, молекулярної та атомної спектроскопії, систем для визначення характеристик частинок, порошків та пористих матеріалів.

ТОВ «ЛЕМ УКРАЇНА»
вул. Рибальська, 2, оф. 302
Київ, 01011, Україна

тел.: +380 95 637 78 52
e-mail: info@lem-ukraine.com.ua
www.lem-ukraine.com.ua

TA Instruments
159 Lukens Drive
New Castle, DE 19720 U.S.A.
T: 1 302 427 4000
F: 1 302 427 4041
www.tainstruments.com

Waters Corporation
34 Maple Street
Milford, MA 01757 U.S.A.
T: 1 508 478 2000
F: 1 508 872 1990
www.waters.com

©2023 TA Instruments/Waters Corporation.