

2.1.10.8. ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТИЦ ПО РАЗМЕРУ МЕТОДОМ АНАЛИТИЧЕСКОГО ПРОСЕИВАНИЯ

Общая фармакопейная статья соответствует аналогичному тексту, гармонизированному в рамках Фармакопейной дискуссионной группы (PDG). Негармонизированный текст обозначен символами «♦».

Просеивание представляет собой один из наиболее ранних методов классификации порошков и гранул в соответствии с распределением частиц по размеру (гранулометрического состава). При использовании плетеных сит просеивание фактически сортирует частицы по их среднему размеру (т.е. ширине или толщине). Механическое просеивание является наиболее подходящим методом, если большая часть частиц имеет размер более 75 мкм. Малый вес более мелких частиц обуславливает отсутствие при просеивании достаточной силы для преодоления поверхностных сил когезии и адгезии, из-за которых частицы слипаются между собой и с ситом, что в свою очередь приводит, к задерживанию на сите частиц, способных пройти сквозь него. Для таких образцов более подходящими могут быть другие способы встряхивания или просеивания, например, воздушно-струйное и ультразвуковое просеивание. Тем не менее, иногда просеивание может использоваться для некоторых порошков или гранул с медианным со средним размером частиц менее 75 мкм при условии, если методика может быть валидирована. В фармацевтической практике просеивание обычно является предпочтительным методом для классификации более крупных фракций однокомпонентных порошков или гранул. Этот метод особенно удобен тем, что порошки и гранулы классифицируются только на основе размера частиц, и в большинстве случаев испытание можно проводить в сухом состоянии.

К ограничениям метода просеивания относится необходимость использования существенного количества испытуемого образца (обычно не менее 25 г в зависимости от плотности порошка или гранул и от диаметра сит) и сложность просеивания маслянистых или других слипающихся порошков или гранул, которые закупоривают отверстия сита. Метод фактически заключается в двухмерной оценке размера частиц, так как прохождение частиц через отверстия сита часто в большей степени зависит от их максимальной ширины и толщины, чем от длины.

Метод предназначен для оценки общего распределения по размеру частиц однокомпонентного образца. Он непригоден для определения количественного соотношения частиц, прошедших через одно или два сита или задержанных на одном или двух ситах.

При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях оценку распределения частиц по размеру проводят в соответствии с методикой, описанной в разделе *Метод сухого просеивания*. При затруднениях в достижении конечной точки просеивания (т.е. частицы образца с трудом проходят сквозь сита) или при необходимости использования сита с мелкими размерами отверстий (менее 75 мкм) должна быть рассмотрена возможность применения альтернативного метода определения размера частиц.

Просеивание проводят в условиях, исключающих увеличение или уменьшение влаги в испытуемом образце. Для предотвращения поглощения или потери влаги образцом необходимо контролировать относительную влажность окружающей среды, в которой проводят просеивание. При отсутствии других указаний аналитическое просеивание обычно проводят в условиях относительной влажности окружающей среды.

Любые специальные условия, применимые к конкретному материалу, должны быть приведены в частной фармакопейной статье.

Принципы аналитического просеивания. Лабораторные сита изготавливают из

плетеного сита, которая обеспечивает практически квадратную форму отверстий и которая соединена в основание открытого цилиндрического контейнера. Основным аналитический метод включает установку сит одно на другое в порядке увеличения размера отверстий с последующим помещением испытуемого порошка на верхнее сито. Набор сит встряхивают в течение стандартизированного периода времени, затем точно определяют массу материала, оставшегося на каждом сите. В результате испытания получают содержание фракций порошка в процентах на каждом сите используемого диапазона размера отверстий.

Такой способ просеивания, в основном, применяют для оценки распределения частиц по размеру в однокомпонентных фармацевтических порошках не менее 80 % частиц, из которых имеют размер более 75 мкм. Параметр размера, используемый при оценке распределения частиц методом аналитического просеивания, представляет собой длину стороны минимального квадратного отверстия, через которое может пройти частица.

ЛАБОРАТОРНЫЕ СИТА

Лабораторные сита, используемые для фармакопейных испытаний, должны соответствовать требованиям стандарта, например, в соответствии со стандартами, эквивалентными международному стандарту⁽¹⁾ (таблица 2.1.10.8.-1). При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях применяют соответствующие ISO сита с размером отверстий, указанным в таблице 2.1.10.8.-1, которые рекомендуются в определенных регионах.

Таблица 2.1.10.8.-1. – Лабораторные сита из металлической сетки

Номинальный размер отверстия в соответствии с ISO			США сита №	Сита, рекомендованные Фармакопеей США (мкм)	Европейские сита №	Японские сита сита №
основной размер	дополнительный размер					
	R 20/3	R 20 R 40/3				
11,20 мм	11,20 мм	11,20 мм			11 200	
	10,00 мм					
		9,50 мм				
	9,00 мм					
8,00 мм	8,00 мм	8,00 мм				
	7,10 мм					
		6,70 мм				
	6,30 мм					
5,60 мм	5,60 мм	5,60 мм			5600	3,5
	5,00 мм					
		4,75 мм				4
	4,50 мм					
4,00 мм	4,00 мм	4,00 мм	5	4000	4000	4,7
	3,55 мм					
		3,35 мм	6			5,5
	3,15 мм					
2,80 мм	2,80 мм	2,80 мм	7	2800	2800	6,5

⁽¹⁾ISO 3310-1: Сита лабораторные. Технические требования и методы испытаний. Часть 1. Сита лабораторные из металлической проволоочной сетки

Номинальный размер отверстия в соответствии с ISO			США сита №	Сита, рекомендованные Фармакопеей США (мкм)	Европейские сита №	Японские сита №
основной размер	дополнительный размер					
	R 20/3	R 20 R 40/3				
	2,50 мм					
		2,36 мм	8			7,5
	2,24 мм					
2,00 мм	2,00 мм	2,00 мм	10	2000	2000	8,6
	1,80 мм					
		1,70 мм	12			10
	1,60 мм					
1,40 мм	1,40 мм	1,40 мм	14	1400	1400	12
	1,25 мм					
		1,18 мм	16			14
	1,12 мм					
1,00 мм	1,00 мм	1,00 мм	18	1000	1000	16
	900 мкм					
		850 мкм	20			18
	800 мкм					
710 мкм	710 мкм	710 мкм	25	710	710	22
	630 мкм					
		600 мкм	30			26
	560 мкм					
500 мкм	500 мкм	500 мкм	35	500	500	30
	450 мкм					
		425 мкм	40			36
	400 мкм					
355 мкм	355 мкм	355 мкм	45	355	355	42
	315 мкм					
		300 мкм	50			50
	280 мкм					
250 мкм	250 мкм	250 мкм	60	250	250	60
	224 мкм					
		212 мкм	70			70
	200 мкм					
180 мкм	180 мкм	180 мкм	80	180	180	83
	160 мкм					
		150 мкм	100			100
	140 мкм					
125 мкм	125 мкм	125 мкм	120	125	125	119
	112 мкм					
		106 мкм	140			140
	100 мкм					
90 мкм	90 мкм	90 мкм	170	90	90	166
	80 мкм					
		75 мкм	200			200
	71 мкм					
63 мкм	63 мкм	63 мкм	230	63	63	235
	56 мкм					

Номинальный размер отверстия в соответствии с ISO			США сита №	Сита, рекомендованные Фармакопеей США (мкм)	Европейские сита №	Японские сита №
основной размер	дополнительный размер					
	R 20/3	R 20				
		53 мкм	270			282
	50 мкм					
45 мкм	45 мкм	45 мкм	325	45	45	330
	40 мкм					
		38 мкм			38	391

Сита выбирают таким образом, чтобы они охватывали полный диапазон размеров частиц, присутствующий в испытуемом образце. Рекомендуется использовать набор сит, площадь отверстий которых изменяется в $\sqrt{2}$ - прогрессии. Набор сит устанавливают так, чтобы сито с самым крупным размером отверстий было верхним, а с самым мелким размером отверстий – нижним. Размер отверстий лабораторных сит выражают в микрометрах или миллиметрах.

ПРИМЕЧАНИЕ: номера сит указаны в таблице только для целей пересчета.

Для изготовления лабораторных сит используют проволоку из нержавеющей стали или, менее предпочтительно, латуни или другого подходящего химически неактивного материала.

Калибровка и повторная калибровка лабораторных сит проводится в соответствии с действующим изданием *ISO 3310-1*. Перед использованием сита тщательно проверяют на грубые искривления и изломы, в особенности соединения ситового каркаса. Допускается оптическая калибровка сит для определения среднего размера отверстия и различий в размерах отверстий.

Для оценки эффективности отверстий лабораторных сит в диапазоне размеров (212-850) мкм применяют также стандартные стеклянные шарики. При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях ситовой анализ проводят при контролируемой комнатной температуре и относительной влажности окружающей среды.

Очистка лабораторных сит. В идеальном случае для очистки лабораторных сит используют только воздушную струю под низким давлением или струю жидкости. Если некоторые отверстия все же закупориваются частицами испытуемого образца, то в крайнем случае допускается применение мягкой щетки.

Испытуемый образец. Если в частной фармакопейной статье нет указаний относительно навески для конкретного испытуемого образца, то для испытания на лабораторных ситах диаметром 200 мм или 203 мм (8 дюймов) используют испытуемый образец массой (25-100) г в зависимости от его насыпной плотности. Для сит диаметром 75 мм или 76 мм (3 дюйма) количество испытуемого образца должно составлять около 1/7 от его количества, предусмотренного для испытаний на лабораторных ситах диаметром 200 мм или 203 мм. Наиболее приемлемую массу для конкретного образца определяют просеиванием точных навесок разных масс, например, 25 г, 50 г и 100 г в течение одного и того же периода времени, используя механический встряхиватель (примечание: если результаты испытания сходны для навесок 25 г и 50 г, но для навески 100 г получен более низкий в процентах результат просеивания сквозь самое мелкое сито, то навеска 100 г слишком велика для данного образца). Если в наличии имеется только 10 – 25 г испытуемого образца, допускается замена лабораторных сит на сита меньшего диаметра и с сеткой, соответствующей тем же спецификациям, однако конечная точка просеивания должна быть установлена заново. Может потребоваться использование испытуемых образцов меньшей массы (например, не менее 5 г).

В случае образцов с низкой насыпной плотностью частиц или образцов, состоящих большей частью из частиц выраженной изодиаметрической формы, могут потребоваться навески массой менее 5 г в испытаниях на ситах диаметром 200 мм или 203 мм для предотвращения чрезмерного закупоривания отверстий сита частицами. При проведении валидации определенной методики аналитического просеивания необходимо оценить проблемы, связанные с закупориванием отверстий сита частицами испытуемого образца.

Если испытуемый образец имеет склонность к поглощению или потере значительных количеств воды при изменении влажности, то испытание нужно проводить в соответствующим образом контролируемых условиях окружающей среды. Если известно, что испытуемый образец может быть источником электростатического заряда, то необходимо тщательное наблюдение за тем, чтобы это не повлияло на результат анализа. Для минимизации подобного эффекта к испытуемому образцу может быть добавлен антистатический реагент, такой как кремния диоксид коллоидный и/или алюминия оксид в количестве 0,5 % (м/м). Если вышеуказанные эффекты не могут быть устранены, то необходимо выбрать альтернативный метод определения размера частиц.

Способы встряхивания. Для проведения ситового анализа могут использоваться различные виды сит и приспособлений для встряхивания порошков, имеющиеся в продаже. Однако различные способы встряхивания могут давать разные результаты ситового анализа и определения конечных точек просеивания, так как на отдельные частицы во время испытания действуют силы различного типа и величины. В существующих приборах используются механическое или электромагнитное встряхивание, методы, вызывающие вертикальное колебание или горизонтальное круговое движение частиц, вибрацию или комбинацию вибрации и горизонтального кругового движения частиц. Для встряхивания частиц допускается применение также воздушной струи. В результатах должны быть указаны используемые метод и параметры встряхивания, если они могут варьироваться, так как изменение условий встряхивания приведет к разным результатам просеивания и определения конечных точек просеивания, и степень отличия может быть настолько велика, что при определенных обстоятельствах образец может не пройти испытание.

Определение конечной точки просеивания. Ситовой анализ считают завершенным, когда масса остатка на любом лабораторном сите не отличается более чем на 5 % или на 0,1 г (10 % при просеивании на сите диаметром 75 мм или 76 мм) от его массы на данном сите при предыдущем взвешивании. Если масса остатка на конкретном сите составляет менее 5 % от общей массы навески, то конечную точку просеивания увеличивают таким образом, чтобы разность масс на одном и том же сите при двух повторных взвешиваниях составляла не более 20 %.

Если масса остатка на любом сите составляет более 50 % от общей массы навески, то, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, испытание повторяют с добавлением к набору сит дополнительного сита, промежуточного по размеру отверстий между ситом, содержащим избыточную массу образца, и следующим ситом с более крупным размером отверстий из оригинального набора, т.е. добавлением сита серии ISO исключенного из типового набора сит.

МЕТОДЫ ПРОСЕИВАНИЯ

Механическое встряхивание (метод сухого просеивания). Каждое лабораторное сито взвешивают с точностью 0,1 г. Точную навеску испытуемого образца помещают на верхнее сито (с наибольшим размером отверстий) и накрывают крышкой. Набор сит встряхивают в течение 5 мин, затем аккуратно, без потери образца, вынимают каждое сито из набора.

Повторно взвешивают каждое сито и определяют массу остатка на каждом сите. Аналогичным образом определяют массу остатка в поддоне для сбора порошка. Повторно собирают набор сит и встряхивают в течение 5 мин. Снимают каждое сито и взвешивают

как описано ранее. Повторяют процедуру до достижения конечной точки просеивания (*Определение конечной точки просеивания* в разделе *Лабораторные сита*). После завершения анализа сверяют массу испытуемого образца. Суммарная потеря массы не должна превышать 5 % от исходной массы навески испытуемого образца. Повторяют испытание с новым образцом, проводя однократное просеивание в течение времени, равного суммарному времени просеивания при предыдущем определении. Подтверждают, что данное время просеивания соответствует требованиям по определению конечной точки просеивания.

Если была проведена валидация определения конечной точки просеивания для данного образца, в последующих испытаниях допускается использование однократного просеивания в течение установленного периода времени при условии соответствия распределения частиц по размеру нормальному распределению.

При наличии признаков задержки на каком-либо из сит агрегатов частиц, а не отдельных частиц, маловероятно получение надлежащей воспроизводимости результатов, что требует использования другого метода определения размера частиц.

Методы с использованием воздуха (воздушно-струйное просеивание и ультразвуковое просеивание). Для просеивания могут быть использованы различные типы коммерческого оборудования с применением потока воздуха. Воздушно-струйное просеивание, это система, в которой в рамках одного анализа используется одно сито. При использовании данного метода применяют методику, описанную в разделе *Метод сухого просеивания*, в которой обычный механизм встряхивания заменяют стандартизированной воздушной струей.

Для получения результатов по распределению частиц по размеру методика требует проведения последовательных испытаний на отдельных ситах, начиная с сита с наименьшим размером отверстий. Воздушно-струйное просеивание часто включает применение лабораторных сит с меньшим размером отверстий, чем при обычном сухом просеивании. Данный метод наиболее подходит для случаев, когда необходимо выделить отдельные фракции с наибольшим и наименьшим размером частиц.

В методе ультразвукового просеивания также используют набор сит, а испытуемый образец перемещается в столбе воздуха, создающего вертикальные колебания, который поднимает образец и затем возвращает его обратно через ситовые отверстия с частотой, соответствующей определенному количеству импульсов в минуту. При применении ультразвукового просеивания может потребоваться уменьшение навески испытуемого образца до 5 г.

Методы воздушно-струйного и ультразвукового просеивания могут быть пригодны для порошков или гранул, когда механическое просеивание не позволяет получить достоверный результат.

Указанные методы в высокой степени зависят от правильного распределения частиц порошка в воздушном потоке. Данное требование может трудно выполнимым, если для просеивания используют сита с очень мелкими размерами отверстий (менее 75 мкм), если частицы имеют тенденцию к слипанию и, особенно, если образец может быть источником электростатического заряда. По указанным выше причинам особенно критичным является определение конечной точки просеивания и чрезвычайно важно подтвердить, что частицы размером больше обычного представляют собой отдельные частицы, а не агрегаты.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Помимо масс остатков, полученных на отдельных ситах и в поддоне, первичные данные должны включать массу испытуемого образца, общее время просеивания и точную методику просеивания, заданные величины всех изменяемых параметров.

Для удобства допускается преобразование первичных данных в кумулятивное распределение масс и, если необходимо, выразить распределение в виде кумулятивной

массы частиц меньшего размера, набор используемых сит должен включать сито, сквозь которое проходит весь образец. При наличии признаков того, что остаток образца, задержавшийся на любом из сит, представляет собой агрегаты частиц, образовавшиеся в процессе просеивания, то испытание считают недействительным.