2.1.10.3. НАСЫПНАЯ ПЛОТНОСТЬ ПОРОШКОВ

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

Насыпная плотность порошков представляет собой отношение массы порошков к их объему, включая объем пустого пространства между частицами. Соответственно, насыпная плотность зависит как от плотности частиц, так и от их пространственного расположения в слое порошка. Насыпная плотность, как правило, выражается в граммах на миллилитр (1 г/мл = 1 г/см^3 = 1000 кг/м^3).

Насыпные свойства порошка зависят от способа производства, методов обработки и условий их хранения, т.е., от манипуляций, которые с ним производили. Частицы могут быть упакованы таким образом, что порошок будет иметь различную насыпную плотность. Поэтому необходимо различать насыпную плотность до и после уплотнения.

Насыпная плотность порошков до и после уплотнения используется для оценки сыпучести порошков. Сравнение насыпной плотности порошков до и после уплотнения может быть косвенным показателем относительной значимости взаимодействий между частицами, влияющих на насыпные свойства порошка. Особенности сравнения описаны в разделе «Показатели прессуемости порошков». Дальнейшие указания приведены в общей фармакопейной статье *2.1.10.2. Сыпучесть порошков*.

НАСЫПНАЯ ПЛОТНОСТЬ ДО УПЛОТНЕНИЯ

Насыпную плотность порошка до уплотнения определяют либо измерением с помощью градуированного цилиндра объема известной массы образца порошка, который может быть просеян (метод 1), либо путем измерения массы известного объема порошка, помещенного в чашку с использованием волюметра (метод 2) или помещенного в мерный сосуд (метод 3).

Даже незначительные нарушения слоя порошка могут привести к изменению насыпной плотности до уплотнения, особенно в случае когезионных порошков. В связи с этим, насыпную плотность порошка часто сложно измерить с достаточной воспроизводимостью и при предоставлении результатов необходимо указывать условия ее определения.

МЕТОД 1: ИЗМЕРЕНИЕ В ГРАДУИРОВАННОМ ЦИЛИНДРЕ

Методика. При необходимости порошок, взятый в количестве, достаточном для проведения испытания, просеивают сквозь сито с размером отверстий 1,0 мм или более для разрушения агломератов, которые могли образоваться при хранении. Данную процедуру проводят с осторожностью во избежание изменения природы порошка. В сухой градуированный цилиндр вместимостью 250 мл с ценой деления 2 мл аккуратно помещают 100 г (m) образца порошка, взвешенного с точностью до 0,1 %. Следует избегать любого значительного уплотнения порошка, например, используя воронку или наклоняя градуированный цилиндр. При необходимости осторожно выравнивают поверхность испытуемого порошка без уплотнения и по ближайшему делению определяют наблюдаемый объем (V_0) неуплотненного порошка.

Насыпную плотность, в граммах на миллилитр, рассчитывают по формуле:

$$\frac{m}{V_0}$$

где: m – масса порошка, в граммах;
V_0 – объем неуплотненного порошка, в миллилитрах.

При определении насыпной плотности порошков до уплотнения желательно проводить повторные испытания на отдельных образцах.

Использование порошка массой 100 г не допускается, если насыпная плотность слишком низкая или высокая, так что объем неуплотненного порошка составляет менее 150 мл или более 250 мл. В таком случае, количество порошка подбирают таким образом, чтобы объем неуплотненного порошка составлял от 150 мл до 250 мл (не менее 60 % от общего объема градуированного цилиндра); массу порошка указывают в результатах испытания.

Для испытуемых образцов, имеющих объем неуплотненного порошка от 50 мл до 100 мл, допускается использование мерного цилиндра вместимостью 100 мл с ценой деления 1 мл; объем цилиндра указывают в результатах испытания.

МЕТОД 2. ИЗМЕРЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛЮМЕТРА

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.10.3.-1) состоит из верхней воронки для порошка, снабженной ситом с размером отверстий 1,0 мм, установленной над камерой с четырьмя наклоненными стеклянными перегородками, по которым порошок скользит и отскакивает от них при прохождении. В нижней части камеры находится воронка, направляющая порошок в чашку для приема образца, установленную непосредственно под ней. Чашка может быть цилиндрической (объем (25,00 ± 0,05) мл с внутренним диаметром (29,50 ± 2,50) мм) или кубической (объем (16,39 ± 0,05) мл).

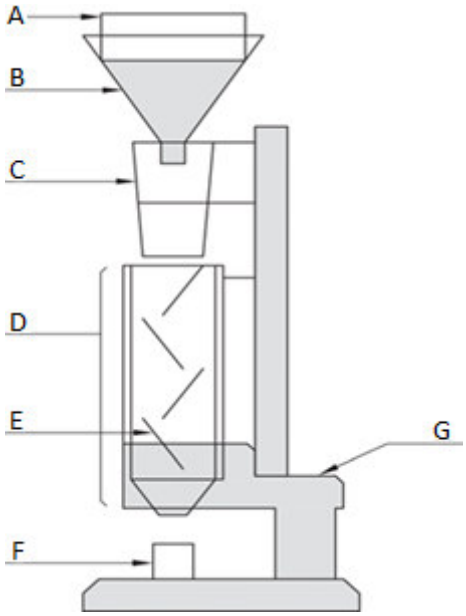

Рисунок 2.1.10.3.-1. – *Волюметр. A - Сито с размером отверстий 1,0 мм; B - верхняя воронка для порошка; C - погрузочная (загрузочная) воронка; D - камера с перегородками; E - стеклянные перегородки; F - чашка для приема порошка; G - подставка*

Методика. Порошок в избытке пропускают через устройство в чашку до ее переполнения, используя не менее 25 см^3 образца порошка для кубической чашки и не менее 35 см^3 образца порошка для цилиндрической чашки. Излишек порошка в чашке осторожно удаляют с верхней части чашки, плавно перемещая край наклоненного лезвия шпателя по верхней поверхности чашки, следя за тем, чтобы шпатель был наклонен назад

для предотвращения уплотнения или удаления порошка из чашки. Со стенок чашки удаляют остатки порошка и определяют массу (m) порошка с точностью до 0,1 %.

Насыпную плотность, в граммах на миллилитр, рассчитывают по формуле:

$$\frac{m}{V_0}$$

где: V_0 – объем чашки, в миллилитрах;
m – масса порошка, в граммах.

При определении насыпной плотности порошков до уплотнения желательно проводить повторные испытания на отдельных образцах.

МЕТОД 3. ИЗМЕРЕНИЕ В ЦИЛИНДРИЧЕСКОМ СОСУДЕ

Прибор. Прибор состоит из цилиндрического сосуда вместимостью 100 мл, изготовленного из нержавеющей стали, с размерами, приведенным на рисунке 2.1.10.3.-2.

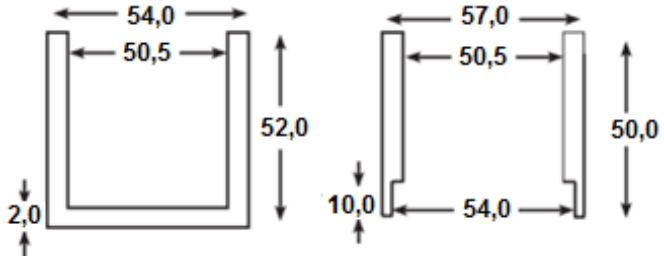

Рисунок 2.9.34.-2. – *Цилиндрический сосуд (слева) и крышка (справа). Размеры указаны в миллиметрах.*

Методика. При необходимости, порошок в количестве достаточном для проведения испытания просеивают сквозь сито с размером отверстий 1,0 мм или более, для разрушения агломератов, которые могли образоваться при хранении, в мерный сосуд до его переполнения.

Осторожно удаляют излишки порошка с верхней части сосуда, как описано в методе 2. Массу порошка (m_0) определяют с точностью до 0,1 %, вычитая из нее предварительно измеренную массу пустого сосуда. Насыпную плотность, в граммах на миллилитр, рассчитывают по формуле:

$$\frac{m_0}{100}$$

где: m_0 – масса порошка, в граммах.

При определении насыпной плотности порошков до уплотнения желательно проводить повторные испытания на отдельных образцах.

НАСЫПНАЯ ПЛОТНОСТЬ ПОСЛЕ УПЛОТНЕНИЯ

Насыпная плотность после уплотнения представляет собой увеличенную плотность после уплотнения порошка путем механического воздействия на емкость, содержащую образец порошка. Насыпную плотность после уплотнения получают путем механического уплотнения или легкого постукивания градуированного цилиндра или сосуда с образцом порошка. После измерения первоначального объема (V_0) и массы (m_0) неуплотненного

порошка градуированный цилиндр или сосуд механически слегка постукивают и снимают показания объема или массы до тех пор, пока дальнейшее изменение объема или массы не будут минимальными, как описано в используемом методе. Уплотнение порошка достигается механическим поднятием градуированного цилиндра или сосуда на установленную высоту и его падением, под действием силы тяжести собственной массы, как описано ниже в одном из трех методов.

Предпочтительно использовать устройства, которые при уплотнении порошка вращают градуированный цилиндр или сосуд для получения более ровной поверхности после уплотнения.

МЕТОД 1. ИЗМЕРЕНИЕ В ГРАДУИРОВАННОМ ЦИЛИНДРЕ – БОЛЬШАЯ ВЫСОТА ПАДЕНИЯ

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.10.3.-3) состоит из следующих частей:

– градуированный цилиндр вместимостью 250 мл с ценой деления 2 мл, массой (220 ± 44) г;

– уплотняющий прибор, способный обеспечить номинально (300 ± 15) постукиваний в минуту с высоты (14 ± 2) мм. Подставка для градуированного цилиндра с держателем имеет массу (450 ± 10) г.

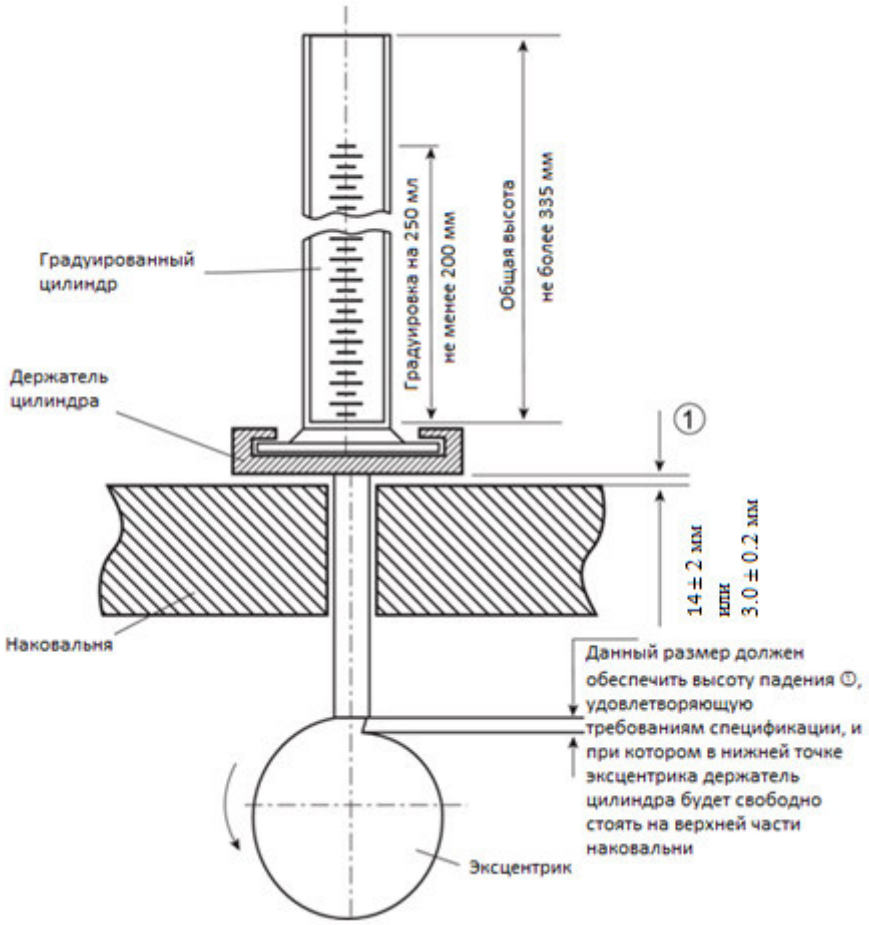

Рисунок 2.1.10.3.-3. – *Уплотняющее устройство для образцов порошка.*

Методика. Испытание проводят, как описано выше при определении объема неуплотненного порошка (V_0). Градуированный цилиндр закрепляют в держателе. С одним и тем же образцом порошка производят 10, 500 и 1250 постукиваний и измеряют соответствующие объемы V_{10}, V_{500} и V_{1250} с точностью до ближайшей градуированной

единицы. Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет 2 мл или менее, то за объем после уплотнения принимают V_{1250}. Если разница между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, испытуемый образец дополнительно уплотняют постукиванием при количестве постукиваний, например 1250, до достижения разницы между последовательными измерениями объема не более 2 мл. Для некоторых образцов порошков допускается методика с меньшим количеством постукиваний при соответствующей ее валидации. Плотность после уплотнения, в граммах на миллилитр, рассчитывают по формуле:

$$\frac{m}{V_f}$$

где: V_f – конечный насыпной объем образца порошка после уплотнения, в миллилитрах;

m – масса образца порошка, в граммах.

При определении насыпной плотности порошков после уплотнения желательно проводить повторные испытания на отдельных образцах. Высоту, с которой производили постукивания, указывают в результатах испытания.

Если доступного количества образца порошка недостаточно для достижения объема неуплотненного порошка 150 мл, используют меньшее его количество и подходящий градуированный цилиндр вместимостью 100 мл с ценой деления 1 мл, массой (130 ± 16) г, установленный на держателе массой (240 ± 12) г. Объем неуплотненного порошка должен составлять от 50 мл до 100 мл. Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет 1 мл и менее, то за объем после уплотнения принимают V_{1250}. Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет более 1 мл, испытуемый образец дополнительно уплотняют постукиванием при количестве, например 1250 постукиваний, до достижения разницы между последовательными измерениями объема не более 1 мл. Измененные (модифицированные) условия проведения указывают в результатах испытания.

МЕТОД 2. ИЗМЕРЕНИЕ В ГРАДУИРОВАННОМ ЦИЛИНДРЕ – МАЛАЯ ВЫСОТА ПАДЕНИЯ

Методика. Испытание проводят методом 1 *Измерение в градуированном цилиндре*, за исключением того, что уплотняющее устройство обеспечивает падение с установленной высоты (3,0 ± 0,2) мм при частоте постукиваний (250 ± 15) раз в минуту.

МЕТОД 3. ИЗМЕРЕНИЕ В ЦИЛИНДРИЧЕСКОМ СОСУДЕ

Методика. Испытание проводят методом 3 *Измерение в цилиндрическом сосуде*, используя цилиндрический сосуд с крышкой, показанный на рисунке 2.1.10.3.-2. Сосуд с крышкой постукивают с частотой 50 - 60 раз в минуту с помощью подходящего прибора для измерения плотности после уплотнения. Производят 200 постукиваний, снимают крышку и осторожно удаляют избыток порошка с поверхности сосуда, плавно перемещая край наклоненного лезвия шпателя по поверхности сосуда, следя за тем, чтобы шпатель был наклонен назад для предотвращения уплотнения или удаления порошка из сосуда. Определяют массу (m) порошка с точностью до 0,1 % путем вычитания предварительно определенной массы пустого сосуда.

Испытание повторяют при 400 постукиваниях. Если разница между двумя измерениями массы, полученными после 200 и 400 постукиваний превышает 2 %, то испытание повторяют, увеличивая число постукиваний на 200, пока разница между последовательными измерениями массы не будет менее 2 %. Плотность после уплотнения, в граммах на миллилитр, рассчитывают по формуле:

$$\frac{m_f}{100}$$

где: m_f – конечная масса образца порошка после уплотнения в цилиндрическом сосуде, в граммах.

При определении насыпной плотности порошков после уплотнения желательно проводить повторные испытания на отдельных образцах. Условия испытаний, включая высоту, указывают в результатах.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕССУЕМОСТИ ПОРОШКОВ

Взаимодействия между частицами влияют как на насыпную плотность, так и на сыпучесть порошков. Сравнение насыпной плотности до и после уплотнения может быть косвенным показателем относительной значимости этих взаимодействий в конкретном порошке. Данное сравнение используют в качестве показателя сыпучести образца порошка, например, коэффициента прессуемости (индекс Карра) и коэффициента Хауснера.

Коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера показывают способность порошка к сжатию при описанных выше условиях.

Коэффициент прессуемости рассчитывают по формуле:

$$\frac{100\,(V_0 - V_f)}{V_0}$$

где: V_0 – начальный объем неуплотненного образца порошка, в миллилитрах;
V_f – конечный насыпной объем образца порошка после уплотнения, в миллилитрах.

Коэффициент Хауснера рассчитывают по формуле:

$$\frac{V_0}{V_f}$$

В зависимости от природы вещества коэффициент прессуемости порошка может определяться с использованием V_{10} вместо V_0. При использовании V_{10}, это должно быть указано в результатах.