

Общие фармакопейные статьи, включенные в первый том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Общие методы контроля качества лекарственных средств». Методы анализа (2.8–2.9)

УТВЕРЖДЕНО

Приказ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
25.04.2012 № 453

Общие фармакопейные статьи, включенные в первый том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (второе издание) «Общие методы контроля качества лекарственных средств»

Методы анализа (2.1–2.7)

2.8. МЕТОДЫ ФАРМАКОГНОЗИИ

01/2013:20801

2.8.1. ЗОЛА, НЕРАСТВОРИМАЯ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, – это остаток, полученный после обработки сульфатной или общей золы хлористоводородной кислотой и рассчитанный на 100 г испытуемого образца.

В тигель, содержащий остаток после определения общей или сульфатной золы, прибавляют 15 мл *воды P* и 10 мл *кислоты хлористоводородной P*, раствор покрывают часовым стеклом, аккуратно кипятят в течение 10 мин и охлаждают. Фильтруют через обеззоленный фильтр, промывают фильтр горячей *водой P* до тех пор, пока фильтрат не станет нейтральным, затем фильтр сушат и сжигают при температуре слабого красного каления, после чего охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Процесс сжигания необходимо повторять до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями будет не более 1 мг.

01/2013:20803

2.8.3. УСТЫЧНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ УСТЫЦА

Различают несколько типов устьиц (рисунок 2.8.3.-1):

- (1) аномоцитный тип: устьица окружены неопределенным числом клеток, не отличающихся по форме и размерам от остальных клеток эпидермиса;
- (2) анизоцитный тип: устьица окружены тремя околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше двух других;
- (3) диацитный тип: устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели;
- (4) парацитный тип: с каждой стороны устьица вдоль его продольной оси расположены по одной или более околоустьичных клеток.

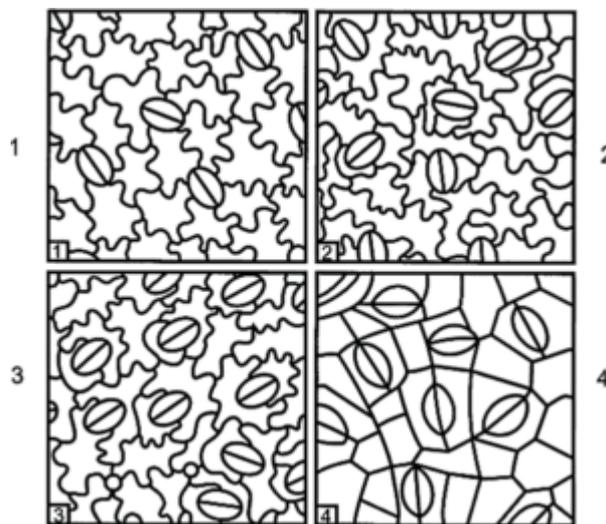


Рисунок 2.8.3.-1.

УСТЬИЧНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ

$$\text{Устьичный коэффициент} = \frac{100 \cdot S}{E + S},$$

где:

S – количество устьиц на определенной площади листа;

E – число клеток эпидермиса (включая трихомы) на этой же площади листа.

Для каждого испытуемого образца листа проводят не менее 10 определений и рассчитывают среднее значение.

01/2013:20804

2.8.4. КОЭФФИЦИЕНТ НАБУХАНИЯ

Коэффициент набухания – это объем в миллилитрах, занимаемый 1 г лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья), включая налипшую слизь, после набухания в водном растворе в течение 4 ч.

В градуированный цилиндр с притертой пробкой вместимостью 25 мл и высотой шкалы (125 ± 5) мм с делениями по 0,5 мл помещают 1,0 г испытуемого сырья, цельного или измельченного, как указано в частной статье. Если иного не указано в частной статье, образец смачивают 1,0 мл 96 % спирта P , прибавляют 25 мл воды P и закрывают цилиндр, интенсивно встряхивая каждые 10 мин в течение 1 ч. Выдерживают в течение 3 ч. Через 90 мин после начала испытания сливают максимально возможное количество жидкости и любые частички сырья, плавающие на поверхности жидкости путем вращения цилиндра вокруг вертикальной оси. Через 3 ч измеряют объем, занимаемый образцом вместе с прилипшей слизью. Параллельно проводят 3 испытания.

Коэффициент набухания выражается средним значением, рассчитанным по результатам трех параллельных испытаний.

01/2013:20805

2.8.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

Смешивают 10 капель эфирного масла с 1 мл углерода дисульфида P . При стоянии раствор должен оставаться прозрачным.

01/2013:20806

2.8.6. ПОСТОРОННИЕ ЭФИРЫ В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

Нагревают 1 мл эфирного масла в течение 2 мин на водяной бане с 3 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л калия гидроксида *P* в 96 % спирте *P*. В течение 30 мин не должны образовываться кристаллы, даже при охлаждении.

01/2013:20807

2.8.7. ЖИРНЫЕ И МИНЕРАЛЬНЫЕ МАСЛА В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

Капают 1 каплю эфирного масла на фильтровальную бумагу. Капля должна полностью испариться в течение 24 ч, не оставляя каких-либо просвечивающихся или жирных пятен.

01/2013:20808

2.8.8. ЗАПАХ И ВКУС ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Перемешивают 3 капли эфирного масла, 5 мл спирта (90 %, об/об) *P* и 10 г порошкообразной сахарозы *P*. Запах и вкус должны быть идентичными запаху и вкусу растения или частей растения, из которых получено эфирное масло.

01/2013:20809

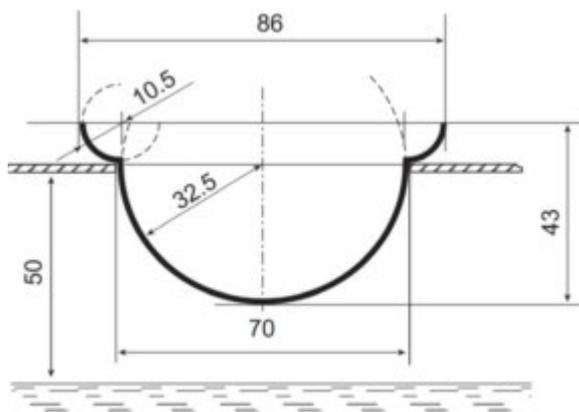
2.8.9. ОСТАТОК ПОСЛЕ ВЫПАРИВАНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА

Остаток эфирного масла после выпаривания – это процентное (*м/м*) количество остатка, образующегося при выпаривании эфирного масла на водяной бане в условиях, описанных ниже.

Прибор. Прибор (рисунок 2.8.9.-1) состоит из следующих частей:

- водяная баня с крышкой с отверстием в ней диаметром 70 мм;
- чашка для выпаривания из инертного к содержимому материала;
- эксикатор.

Методика. Взвешивают в предварительно нагретую на водяной бане в течение 1 ч и охлажденную в эксикаторе чашку для выпаривания 5,00 г эфирного масла, если иное не указано в частной статье. Нагревают масло на интенсивно кипящей бане в вытяжном шкафу в течение указанного времени. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Во время испытания уровень воды в бане должен поддерживаться на расстоянии около 50 мм ниже уровня крышки.



2.8.9.-1. Прибор для определения остатка после выпаривания эфирного масла (размеры указаны в миллиметрах)

01/2013:20810

2.8.10. РАСТВОРИМОСТЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В СПИРТЕ

1,0 мл эфирного масла помещают в цилиндр вместимостью 25 мл или 30 мл с притертой пробкой. Помещают в устройство, способное поддерживать температуру (20 ± 2) °С. Используя бюретку вместимостью не менее 20 мл, прибавляют спирт указанной в частной статье концентрации при частом и интенсивном встряхивании, приливая его сначала по 0,1 мл до образования раствора, затем по 0,5 мл до истечения общего объема 20 мл. Фиксируют объем использованного спирта в момент, когда образуется прозрачный раствор или, если раствор становится мутным или опалесцирующим до того, как прибавлено 20 мл спирта, фиксируют объем, при котором появляется мутность или опалесценция и, где это применимо, объем, когда мутность или опалесценция исчезает.

Если при прибавлении 20 мл спирта концентрации, указанной в частной статье, прозрачный раствор не образовался, повторяют испытание, используя более высокую концентрацию спирта.

Считают, что эфирное масло «растворимо в n или более объемах спирта данной концентрации t », когда прозрачный раствор в n объемах остается прозрачным при сравнении с неразбавленным маслом после дальнейшего прибавления спирта той же концентрации до общего истечения 20 объемов спирта.

Считают, что эфирное масло «растворимо в n объемах спирта данной концентрации t с появлением помутнения при разбавлении», когда прозрачный раствор в n объемах становится мутным в n_1 объемах (n_1 меньше 20) и остается таким же после дальнейшего постепенного прибавления спирта той же концентрации до общего истечения 20 объемов спирта.

Считают, что эфирное масло «растворимо в n объемах спирта данной концентрации t с появлением помутнения в промежутке между объемами n_1 и n_2 », когда прозрачный в n объемах спирта раствор становится мутным в n_1 объемах (n_1 меньше 20) и остается таким же при последующем добавлении спирта той же концентрации до n_2 объемов спирта, а затем становится прозрачным (n_2 меньше 20).

Считают, что эфирное масло «растворимо с появлением опалесценции», когда спиртовой раствор имеет голубоватый оттенок, подобный оттенку стандарта опалесценции, приготовленного по следующей методике: смешивают 0,5 мл раствора *серебра нитрата* P_2 и 0,05 мл *кислоты азотной* P , прибавляют 50 мл раствора 12 мг/л *натрия хлорида* P , перемешивают и выдерживают в течение 5 мин в защищенном от света месте.

01/2013:20811

2.8.11. ОПРЕДЕЛЕНИЕ 1,8-ЦИНЕОЛА В ЭФИРНЫХ МАСЛАХ

Взвешивают 3,00 г масла, предварительно высушенного с помощью *натрия сульфата безводного* P , в сухой пробирке и прибавляют 2,10 г расплавленного *крезола* P . Помещают пробирку в аппарат для определения точки замерзания (2.2.18) и охлаждают при постоянном перемешивании. При кристаллизации наблюдается небольшое повышение температуры. Фиксируют точку наивысшей достигнутой температуры (t_1).

Расплавляют смесь на водяной бане при температуре, которая не превышает температуру t_1 более чем на 5 °С, и помещают пробирку в аппарат, в котором поддерживается температура на 5 °С ниже, чем t_1 . После того, как прошла кристаллизация или после того, как температура смеси упала на 3 °С ниже температуры t_1 , перемешивают постоянно. Отмечают наивысшую температуру при кристаллизации смеси (t_2). Повторяют операцию до тех пор, пока значения двух максимумов температур t_2 не будут отличаться не более чем на 0,2 °С. Если происходит переохлаждение, инициируют кристаллизацию прибавлением маленького кристалла комплекса, состоящего из 3,00 г *цинеола* P и 2,10 г расплавленного *крезола* P . Если температура t_2 ниже 27,4 °С, повторяют испытание после добавления 5,10 г комплекса.

Содержание цинеола, соответствующее наивысшей температуре t_2 , представлено в таблице 2.8.11.-1. Если был прибавлен комплекс в количестве 5,10 г, рассчитывают процентное (m/m) содержание цинеола по формуле:

где:

A – значение, найденное по таблице 2.8.11.-1.

Содержание цинеола, соответствующее наивысшей наблюдаемой температуре (t_2), может быть определено, при необходимости, путем интерполяции.

Таблица 2.8.11.-1

t_2 , °C	Цинеол, % м/м						
24	45,5	32	56,0	40	67,0	48	82,0
25	47,0	33	57,0	41	68,5	49	84,0
26	48,5	34	58,5	42	70,0	50	86,0
27	49,5	35	60,0	43	72,5	51	88,5
28	50,5	36	61,0	44	74,0	52	91,0
29	52,0	37	62,5	45	76,0	53	93,5
30	53,5	38	63,5	46	78,0	54	96,0
31	54,5	39	65,0	47	80,0	55	99,0

01/2013:20812

2.8.12. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Определение эфирного масла в лекарственных растительных средствах (лекарственном растительном сырье) осуществляется путем его перегонки с паром в специальном приборе в условиях, описанных ниже. Дистиллят собирают в градуированную трубку, используя ксилол для поглощения эфирного масла; водная фаза автоматически возвращается в дистилляционную колбу.

Прибор. Прибор состоит из следующих частей:

(а) круглодонная колба подходящего объема с коротким притертым горлышком, имеющим внутренний диаметр в широком конце 29 мм;

(б) конденсирующая система (см. рисунок 2.8.12.-1), которая точно подогнана к колбе и различные части которой сплавлены в одно целое; используемое стекло должно иметь малый коэффициент расширения, при этом система содержит следующие элементы:

– пробка K' имеет отверстие, совпадающее с отверстием диаметром 1 мм в трубке K ; широкий конец трубки K притерт и имеет внутренний диаметр 10 мм;

– грушеобразное расширение J вместимостью 3 мл;

– трубка JL с делениями по 0,01 мл;

– вместимость шарообразного расширения L около 2 мл;

– трехходовой кран M ;

– переход (спай) B , находящийся на 20 мм выше самой высокой риски градуировки;

(с) подходящий нагревательный прибор с точной регулировкой температуры;

(d) штатив с кольцом, покрытым изолирующим материалом.

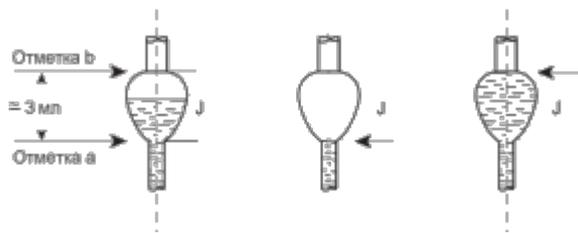


Рисунок 2.8.12.-2.

Помещают в колбу указанное в частной статье количество образца и продолжают процесс перегонки, как описано выше, в течение предписанного времени и с обозначенной скоростью. По истечении необходимого времени перегонки прекращают нагревание, через 10 мин измеряют объем жидкости, собранной в градуированной трубке, и вычитают из полученного значения ранее найденный объем ксилола. Полученная разница соответствует количеству эфирного масла в массе взятого образца. Рассчитывают результат в миллилитрах на килограмм лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья).

Если эфирное масло собираются использовать далее в аналитических исследованиях, то безводная смесь ксилола и эфирного масла может быть получена следующим образом: достают пробку *K'* и прибавляют 0,1 мл раствора 1 г/л *натрия флуоресцеината P* и 0,5 мл *воды P*. Сливают смесь ксилола и эфирного масла таким образом, чтобы она оказалась в шарообразном расширении *L* с использованием трехходового крана, оставляют на 5 минут и спускают аккуратно смесь до уровня крана *M*. Открывают кран против хода часовой стрелки и дают воде вытечь из соединяющей трубки *BM*. Промывают трубку *ацетоном P* и небольшим количеством *толуола P*, добавляя их через воронку *N*. Поворачивая кран против часовой стрелки, сливают смесь ксилола и эфирного масла в подходящую колбу.

#МЕТОД В

Используют прибор, изображенный на рисунке #2.8.12.-3. Навеску измельченного испытуемого образца помещают в широкогорлую круглодонную или плоскодонную колбу *A* вместимостью 1000 мл, приливают 300 мл *воды P* (или иное количество, указанное в частной статье) и закрывают резиновой пробкой *B* с обратным шариковым холодильником *C*. В пробке снизу укрепляют металлические крючки, на которые при помощи тонкой проволоки подвешивают градуированный приемник *D* так, чтобы конец холодильника находился над воронкообразным расширением приемника, не касаясь его. Приемник должен свободно помещаться в горле колбы, не касаясь стенок, и отстоять от уровня воды не менее чем на 50 мм. Цена деления градуированной части приемника 0,025 мл.

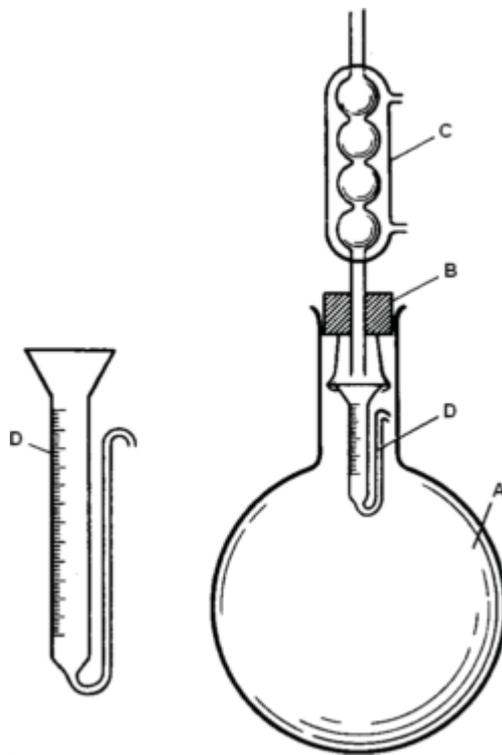


Рисунок #2.8.12.-3. Прибор для определения содержания эфирного масла методом В

Колбу с содержимым нагревают и кипятят в течение времени, указанного в частной статье. Объем масла в градуированной части приемника *D* замеряют после окончания перегонки и охлаждения прибора до комнатной температуры.

После 6–8 определений холодильник и градуированный приемник необходимо промыть последовательно *ацетоном P* и *водой P*. Рассчитывают результат в миллилитрах на килограмм лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья).

#МЕТОД С

Используется прибор, изображенный на рисунке #2.8.12.-4. Прибор состоит из круглодонной колбы *A* вместимостью 1000 мл, паропроводной изогнутой трубки *B*, холодильника *C*, градуированной трубки приемника *D*, оканчивающейся внизу спускным краном *E* и сливной трубкой *F*. В верхней части приемника имеется расширение *G* с боковой трубкой *H*, которая служит для внесения растворителя эфирного масла в дистиллят и сообщения внутренней части прибора с атмосферой. Колба и паропроводная трубка соединяются через нормальный шлиф. Градуированная трубка имеет цену деления 0,02 мл. Для заполнения прибора водой используется резиновая трубка *I* с внутренним диаметром 4,5–5 мм, длиной 450 мм и воронка *J* диаметром 30–40 мм.

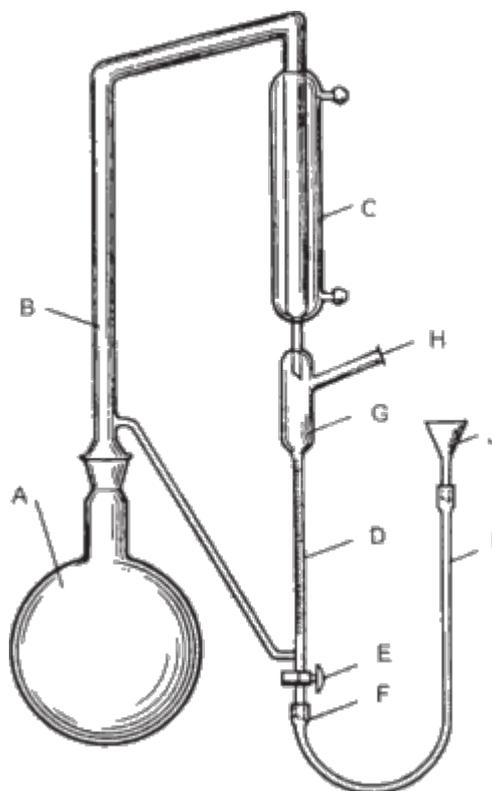


Рисунок #2.8.12.-4. Прибор для определения содержания эфирного масла методами С и D

Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15–20 мин. После 6–8 определений прибор необходимо промыть последовательно *ацетоном Р* и *водой Р*.

Навеску измельченного сырья помещают в колбу, приливают 300 мл *воды Р*, колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполняют *водой Р* градуированную и сливную трубки через кран при помощи трубки, оканчивающейся воронкой. Колбу с содержимым нагревают и кипятят с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляет 60–65 капель в 1 мин, в течение времени, указанного в частной статье. Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят так, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки приемника, и еще через 5 мин измеряют объем эфирного масла.

Рассчитывают результат в миллилитрах на килограмм лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья).

#МЕТОД D

Используют прибор, изображенный на рисунке #2.8.12.-4. Навеску измельченного сырья помещают в колбу, приливают 300 мл *воды Р*, колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполняют *водой Р* градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой. Затем через боковую трубку при помощи пипетки вливают в приемник около 0,5 мл *декалина Р* и точно измеряют его объем, опуская для этого уровень жидкости в градуированную часть трубки. Далее поступают, как описано в методе С.

По истечении необходимого времени перегонки прекращают нагревание. Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят так, чтобы эфирное масло с декалином заняло градуированную часть трубки приемника, и еще через 5 мин измеряют объем жидкости и вычитают из полученного значения ранее найденный объем декалина. Полученная разница соответствует количеству эфирного масла в массе взятого образца. Рассчитывают результат в миллилитрах на килограмм лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья).

#МЕТОД E

Используется прибор, изображенный на рисунке #2.8.12.-5. Прибор состоит из круглодонной колбы вместимостью 1000 мл с коротким горлом *A*, паропроводной трубки *B*, холодильника *C*, отстойника *D* с термометром до 100 °С *E*, ртутный шарик которого находится на уровне отверстия холодильника, градуированной трубки *F* с ценой деления 0,001 мл, спускного крана *G* и сливной трубки *H*. Для заполнения прибора водой используется резиновая трубка *I* с внутренним диаметром 4,5–5 мм, длиной 450 мм и воронка *J* диаметром 30–40 мм.

Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15–20 мин. После 6–8 определений прибор последовательно промывают *ацетоном P* и *водой P*.

Навеску измельченного сырья помещают в колбу, прибавляют необходимое количество *воды P*. Колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполняют *водой P* градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой, до тех пор, пока в нижней воронкообразной части отстойника не наберется слой воды высотой 8–12 мм. Во время перегонки этот уровень воды должен оставаться без изменения. Колбу с содержимым нагревают и кипятят в течение времени, указанного в частной статье. Во время перегонки температура в отстойнике не должна превышать 25 °С. Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спускают дистиллят так, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки. Еще через 5 мин измеряют объем эфирного масла.

Рассчитывают результат в миллилитрах на килограмм лекарственного растительного средства (лекарственного растительного сырья).

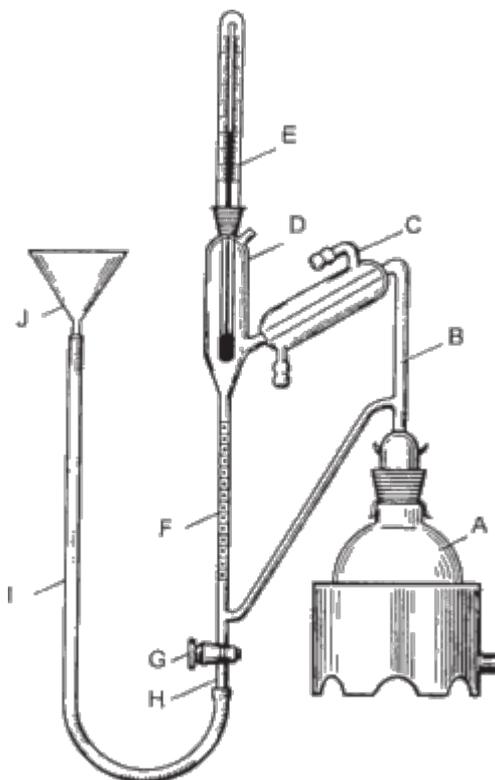


Рисунок #2.8.12.-5. Прибор для определения содержания эфирного масла методом E

01/2013:20813

2.8.13. ОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕСТИЦИДОВ

Определение. В Фармакопее под пестицидами понимают любые вещества или смесь веществ, предназначенных для предотвращения появления, уничтожения или контроля численности любых вредителей, нежелательных видов растений или животных, вызывающих повреждение или каким-либо другим образом оказывающих негативное влияние на производство, обработку, хранение, транспортировку или реализацию лекарственного растительного сырья. Также это понятие включает в себя вещества, предназначенные для использования в качестве регуляторов роста, дефолиантов или

осушителей, и любые вещества, используемые для обработки растений перед или после сбора урожая с целью защиты от ухудшения качества во время хранения или транспортировки. Возможное наличие остаточных количеств пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе должно контролироваться.

Предельное содержание. Если иное не указано в частной статье, испытуемое лекарственное растительное сырье должно быть исследовано на наличие следов пестицидов в пределах как минимум списка, представленного в таблице 2.8.13.-1. Предельное содержание пестицидов, не обозначенных в таблице, наличие которых предполагается по каким-либо причинам, должно соответствовать требованиям действующего законодательства. Предельное содержание пестицидов, которые не указаны ни в таблице 2.8.13.-1, ни в действующем законодательстве, рассчитывают по формуле:

$$\frac{ADI \cdot M}{MDD_{HD} \cdot 100}$$

где:

ADI – допустимая дневная доза, по предложению Организации по продовольствию и сельскому хозяйству ВОЗ (*FAO-WHO*), в миллиграммах на килограмм массы тела;

M – масса тела, в килограммах (60 кг);

MDD_{HD} – дневная доза лекарственного растительного сырья, в килограммах.

Предельное содержание пестицидов в лекарственных средствах на основе лекарственного растительного сырья рассчитывают по формуле:

если *DER* < 10:

$$MRL_{HD} \cdot DER,$$

если *DER* > 10:

$$\frac{ADI \cdot M}{MDD_{HD} \cdot 100}$$

где:

MRL_{HD} – максимальное предельное содержание пестицидов в лекарственном растительном сырье в соответствии с таблицей 2.8.13.-1, или в соответствии с действующим законодательством, или рассчитанное с использованием формулы, указанной выше;

DER – соотношение лекарственное растительное сырье/экстракт, т.е. соотношение между количеством лекарственного растительного сырья, используемого при производстве лекарственного средства, и количеством полученного лекарственного средства;

MDD_{HP} – дневная доза лекарственного средства на основе лекарственного растительного сырья, в килограммах.

Таблица 2.8.13.-1

Вещество	Предельное содержание, мг/кг
S-421	0,02
Азинфос-метил	1
Азинфос-этил	0,1
Алахлор	0,05
Алдрин и диэлдрин (сумма)	0,05
Ацефат	0,1
Бромид неорганический (в пересчете на ион бромиды)	50
Бромфос-метил	0,05
Бромфос-этил	0,05
Бромпропилат	3
Винклозолин	0,4
Гексахлорбензол	0,1

Гептахлор (сумма гептахлора, <i>цис</i> -гептахлорэпоксида и <i>транс</i> -гептахлорэпоксида)	0,05
Гексахлорциклогексан (сумма изомеров α -, β -, δ - и ϵ -)	0,3
ДДТ (сумма <i>о,о'</i> -ДДЕ, <i>п,п'</i> -ДДЕ, <i>о,п'</i> -ДДТ, <i>п,п'</i> -ДДТ, <i>о,п'</i> -ТДЕ, <i>п,п'</i> -ТДЕ)	1
Дельтаметрин	0,5
Диазинон	0,5
Дикофол	0,5
Диметоат и ометоат (сумма)	0,1
Дитиокарбаматы (в пересчете на CS ₂)	2
Дихлорфос	1
Дихлофлуанид	0,1
Квиналфос	0,05
Квинтоцен (сумма квинтоцена, пентахлоранилина и метилпентахлорфенилсульфида)	1
Линдан (γ -гексахлорциклогексан)	0,6
Малатион и малаоксон (сумма)	1
Мекарбам	0,05
Метакрифос	0,05
Метамидофос	0,05
Метидатион	0,2
Метоксихлор	0,05
Мирекс	0,01
Монокротофос	0,1
Паратион-метил и параоксонметил (сумма)	0,2
Паратион-этил и параоксонэтил (сумма)	0,5
Пендиметалин	0,1
Пентахлоранизол	0,01
Перметрин и изомеры (сумма)	1
Пиперонилбутоксид	3
Пиретрум (сумма цинерина I, цинерина II, джасмолина I, джасмолина II, пиретрина I и пиретрина II)	3
Пиримифос-метил (сумма пиримифос-метила и <i>N</i> -дезэтилпиримифос-метила)	4
Пиримифос-этил	0,05
Протиофос	0,05
Профенофос	0,1
Процимидон	0,1
Текназол	0,05
Тетрадифон	0,03
Фенвалерат	1,5
Фенитротрион	0,5
Фенпропатрин	0,03
Фенсульфотион (сумма фенсульфотиона, фенсульфотион-оксона, фенсульфотион-оксон-сульфона и фенсульфотион-ульфона)	0,05
Фентион (сумма фентиона, фентион-оксона, фентион-оксон-сульфона, фентион-оксон-сульфоксида, фентион-сульфона и фентион-сульфоксида)	0,05
Фенхлорофос (сумма фенхло-рофоса и фенхлорофос-оксона)	0,1
τ -Флувалинат	0,05
Флуцитринат	0,05
Фонофос	0,05
Фозалон	0,1
Фосмет	0,05
Хлордан (сумма <i>цис</i> -, <i>транс</i> - и оксихлордана)	0,5
Хлорпирифос-метил	0,1
Хлорпирифос-этил	0,2
Хлортал-диметил	0,01
Хлорфенвинфос	0,5
Циперметрин и изомеры (сумма)	1
Цифлутрин (сумма)	0,1
λ -Цихалотрин	1
Эндосульфат (сумма изомеров и эндосульфата сульфата)	3
Эндрин	0,05
Этион	2
Этримфос	0,05

Компетентный уполномоченный орган может частично или полностью освободить от проведения испытаний на содержание пестицидов при условии, что известна и может быть проверена полная история (природа и количество использованных пестицидов, дата каждой обработки во время выращивания и после сбора урожая) данной партии в соответствии с Надлежащей практикой выращивания, сбора, хранения растительного сырья (*ГАСП*).

#Поставщик культивируемого лекарственного растительного сырья должен предоставить протокол исследований на поставляемую партию лекарственного растительного сырья, в котором указываются использованные пестициды и их остаточное количество.

Для дикорастущих лекарственных растений исследования на остаточное количество пестицидов не требуется.#

Отбор проб лекарственного растительного сырья. Отбор проб лекарственного растительного сырья проводят в соответствии с общей статьей 2.8.20. *Лекарственное растительное сырье: отбор проб.*

Качественный и количественный анализ остаточных количеств пестицидов. Используемые аналитические методики должны быть валидированы (например, в соответствии с Документом № *SANCO/10232/2006*). В частности, они должны удовлетворять следующим критериям:

– выбранный метод, особенно стадии очистки, должен подходить для комбинации «остаточное количество пестицидов/испытуемый образец» и быть нечувствительным к влиянию соэкстрактивных веществ;

– при интерпретации результатов учитывают природное происхождение некоторых компонентов (например, дисульфид из сем. *Cruciferae*);

– концентрация испытуемого раствора и раствора сравнения, а также настройка прибора должны быть такими, чтобы отклики, используемые для количественного определения остаточных количеств пестицидов, находились в пределах динамического диапазона детектора. Испытуемые растворы, содержащие остаточные количества пестицидов на уровнях, лежащих вне динамического диапазона, могут быть разведены в пределах диапазона калибровки при условии, что концентрация матрицы в растворе соответствует калибровочным растворам;

– открываемость каждого пестицида должна находиться в пределах от 70 % до 110 %;

– сходимости метода: *RSD* не должно превышать значения, указанные в таблице 2.8.13.-2;

– воспроизводимость метода: *RSD* не должно превышать значения, указанные в таблице 2.8.13.-2.

Таблица 2.8.13.-2

Диапазон концентраций пестицидов, мг/кг	Сходимость (<i>RSD</i>), %	Воспроизводимость (<i>RSD</i>), %
0,001–0,01	30	60
> 0,01–0,1	20	40
> 0,1–1	15	30
> 1	10	20

01/2013:20814

2.8.14. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Все операции экстракции и разведения проводят с защитой от света.

В случае лекарственного растительного сырья или сухого экстракта в круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещают указанное в частной статье количество измельченного сырья (180) (2.9.12) или экстракта и прибавляют 150 мл воды *P*. Нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают под проточной водой и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. Ополаскивают круглодонную колбу и сливают промывные воды в мерную колбу, после чего доводят водой *P* до объема 250,0 мл.

Дают осесть твердым частичкам и фильтруют жидкость через фильтровальную бумагу диаметром 125 мм. Первые 50 мл фильтрата отбрасывают.

В случае жидкого экстракта или настойки указанное количество жидкого экстракта или настойки разводят *водой P* до объема 250,0 мл. Раствор фильтруют через фильтровальную бумагу диаметром 125 мм. Первые 50 мл фильтрата отбрасывают.

Общее количество полифенолов. 5,0 мл фильтрата доводят *водой P* до объема 25,0 мл. 2,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива P* и 10,0 мл *воды P* и доводят раствором 290 г/л *натрия карбоната P* до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) при длине волны 760 нм (A_1), используя *воду P* в качестве компенсационного раствора.

Полифенолы, не адсорбируемые кожным порошком. К 10,0 мл фильтрата прибавляют 0,10 г *ФСО кожного порошка* и интенсивно встряхивают в течение 60 мин. Фильтруют и 5,0 мл полученного фильтрата доводят *водой P* до объема 25,0 мл. 2,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива P* и 10,0 мл *воды P* и доводят раствором 290 г/л *натрия карбоната P* до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность (2.2.25) при длине волны 760 нм (A_2), используя *воду P* в качестве компенсационного раствора.

Стандарт. Непосредственно перед использованием растворяют 50,0 мг *пирогаллола P* в *воде P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 5,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора смешивают с 1,0 мл *фосфорномолибденово-вольфрамового реактива P* и 10,0 мл *воды P* и доводят раствором 290 г/л *натрия карбоната P* до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность при длине волны 760 нм (A_3), используя *воду P* в качестве компенсационного раствора.

Процентное содержание дубильных веществ в пересчете на пирогаллол рассчитывают по формуле:

$$\frac{62,5 \cdot (A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1},$$

где:

m_1 – масса испытуемого образца, г;

m_2 – масса пирогаллола, г.

Допускается проводить определение дубильных веществ по методике, указанной в частной статье.

01/2013:20815

2.8.15. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ГОРЕЧИ

Показатель горечи обратно пропорционален разведению соединения, жидкости или экстракта, при котором все еще ощущается горький вкус. Он определяется по отношению к показателю горечи хинина гидрохлорида, значение которого принято за 200 000.

Определение поправочного коэффициента

Дегустационная комиссия должна состоять по крайней мере из 6 человек. Перед дегустацией рот необходимо ополаскивать *водой P*.

Для того, чтобы скорректировать индивидуальные различия среди членов дегустационной комиссии при определении показателя горечи, необходимо определять поправочный коэффициент для каждого члена комиссии.

Основной раствор. 0,100 г *хинина гидрохлорида P* растворяют в небольшом количестве *воды P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения. Готовят серию разведений, поместив в первую пробирку 3,6 мл основного раствора, а в последующих пробирках увеличивают объем основного раствора на 0,2 мл до объема 5,8 мл. Объем каждой пробирки доводят до 10,0 мл *водой P*.

Находят наименее концентрированный горький раствор. Для этого берут 10,0 мл наиболее разведенного раствора в рот и перекачивают его со стороны в сторону у корня языка в течение 30 с. Если в растворе не чувствуется горького вкуса, его выплевывают и ждут 1 мин. После этого ополаскивают рот *водой P*. Через 10 мин повторяют испытание со следующей по возрастанию концентрации хинина гидрохлорида.

Рассчитывают поправочный коэффициент k для каждого члена дегустационной комиссии по формуле:

$$k = \frac{n}{5,00},$$

где:

n – количество миллилитров основного раствора в калибровочном растворе минимальной концентрации, в котором был почувствован горький вкус. Лица, не почувствовавшие горечь в растворе, приготовленном из 5,8 мл основного раствора, должны быть исключены из состава комиссии.

Пробоподготовка

Если необходимо, измельчают образец в порошок (710) (2.9.12). К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 100 мл кипящей *воды P* и нагревают на водяной бане в течение 30 мин, постоянно взбалтывая. Выдерживают до остывания и доводят *водой P* до объема 100 мл. Тщательно перемешивают и отфильтровывают, отбрасывая первые 2 мл фильтрата. Этот раствор обозначается как С-1 и имеет фактор разведения (DF) равный 100.

Если определяется горечь жидкости, 1 мл ее разводят подходящим растворителем до объема 100 мл и полученный раствор обозначают как С-1 (К-1).

Определение степени горечи

Испытуемые растворы:

10,0 мл раствора С-1, разведенных *водой P* до 100 мл: С-2 ($DF = 1000$);

10,0 мл раствора С-2, разведенных *водой P* до 100 мл: С-3 ($DF = 10\ 000$);

20,0 мл раствора С-3, разведенных *водой P* до 100 мл: С-3А ($DF = 50\ 000$);

10,0 мл раствора С-3, разведенных *водой P* до 100 мл: С-4 ($DF = 100\ 000$).

Начиная с раствора С-4, каждый член комиссии определяет раствор с минимальной концентрацией, который имеет горький вкус. Этот раствор обозначается D и имеет фактор разведения, который обозначается Y.

Исходя из раствора D готовят следующий ряд разведений:

Раствор D, мл	1,2	1,5	2,0	3,0	6,0	8,0
Вода P, мл	8,8	8,5	8,0	7,0	4,0	2,0

Определяют объем (в миллилитрах) раствора D, который, будучи разведенным до 10 мл *водой P*, все еще имеет горький вкус (X).

Рассчитывают показатель горечи для каждого члена дегустационной комиссии по формуле:

$$\left(\frac{Y \cdot k}{X \cdot 0,1} \right).$$

Показатель горечи образца считается, как среднее арифметическое всех полученных результатов.

01/2013:20816

2.8.16. СУХОЙ ОСТАТОК ЭКСТРАКТОВ

В плоскодонную чашку диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм быстро вносят 2,00 г или 2,0 мл испытуемого экстракта. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат при

температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора (V) оксидом Р* или *силикагелем безводным Р* и взвешивают. Результат рассчитывают как массовый процент или в граммах на литр.

01/2013:20817

2.8.17. ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ ЭКСТРАКТА

В плоскодонную чашку диаметром 50 мм и высотой 30 мм быстро взвешивают 0,50 г мелко измельченного испытуемого экстракта. Сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфора (V) оксидом Р* или *силикагелем безводным Р* и взвешивают. Результат рассчитывают в массовых процентах.

01/2013:20818

2.8.18. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АФЛАТОКСИНА В₁ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: афлатоксины являются высокотоксичными и канцерогенными соединениями. Все манипуляции по возможности проводят в вытяжном шкафу. Особые меры предосторожности, такие как использование закрытого бокса с перчатками, применяют при работе с токсинами в сухой форме из-за их электростатических свойств и склонности к распространению по всей рабочей поверхности. Процедуры деконтаминации лабораторных отходов, содержащих афлатоксины, были разработаны Международным агентством по изучению рака (IARC). Афлатоксины являются микотоксинами природного происхождения, продуцируемыми в основном *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*. Эти грибы широко распространены в природе и наиболее часто встречаются при росте определенных зерен в стрессовых условиях, таких как засуха. Плесень встречается в почве, гниющей растительности, сене и зернах, претерпевающих микробное гниение, и поражает все типы органических субстратов при любых условиях, благоприятствующих ее росту. Благоприятные условия включают высокую влажность и высокую температуру. В природе продуцируется как минимум 13 различных типов афлатоксинов, большинство из которых является высокотоксичными и канцерогенными. Афлатоксин В₁ считается наиболее токсичным. Лекарственное растительное сырье, которое склонно к контаминации афлатоксинами, испытывают валидированным методом.

Если в частной статье нет других указаний, лекарственное растительное сырье должно содержать не более чем 2 мкг/кг афлатоксина В₁.

Уполномоченный орган может установить предельное содержание суммы афлатоксинов В₁, В₂, G₁ и G₂ не более 4 мкг/кг.

Метод, описанный ниже, приведен в качестве примера метода, подходящего для анализа корневищ имбиря, плодов сенны и корней дявольского когтя. Пригодность метода для анализа другого лекарственного растительного сырья должна быть доказана или должен использоваться другой валидированный метод.

МЕТОД

Жидкостная хроматография (2.2.29).

Афлатоксины подвержены деградации при воздействии света. Определение проводят с защитой от дневного света с помощью УФ-абсорбирующей пленки на окнах в комбинации с приглушенным светом или занавесок, жалюзи, ставней в комбинации с обычным светом (могут применяться флуоресцентные лампы). Растворы, содержащие афлатоксины, защищают от воздействия дневного света.

Стеклянную посуду перед использованием ополаскивают 10 % (об/об) раствором кислоты серной Р и затем тщательно промывают водой дистиллированной Р до полного отсутствия кислоты.

Испытуемый раствор. Используют иммунно-аффинную колонку, содержащую антитела к афлатоксину В₁ с емкостью не менее 100 нг афлатоксина В₁ и открываемостью не менее 80 % при прохождении через нее раствора 5 нг афлатоксина В₁ в смеси из 12,5 мл метанола Р и 87,5 мл воды Р. Температуру иммунно-аффинной колонки доводят до комнатной. К 5,00 г измельченного сырья (500) (2.9.12) прибавляют 100 мл смеси из 30 объемов воды Р и 70 объемов метанола Р и экстрагируют при воздействии ультразвука в течение 30 мин. Фильтруют через складчатый бумажный фильтр. 10,0 мл прозрачного фильтрата переносят с помощью пипетки в коническую колбу вместимостью 150 мл, прибавляют 70 мл воды Р. 40 мл полученного раствора пропускают через иммунно-аффинную колонку со скоростью 3 мл/мин (не допускается превышение скорости до 5 мл/мин). Колонку дважды промывают водой Р порциями по 10 мл со скоростью, не превышающей 5 мл/мин, и высушивают с использованием легкого вакуума в течение 5–10 с или пропусканием через колонку воздуха с использованием шприца в течение 10 с. В колонку вводят 0,5 мл метанола Р и дают пройти под действием силы тяжести. Элюат собирают в мерную колбу вместимостью 5 мл. Через 1 мин наносят вторую порцию 0,5 мл метанола Р. Через последующую 1 мин наносят третью порцию 0,5 мл метанола Р. Собирают большую часть элюата при помощи пропускания воздуха через колонку или при помощи вакуума. Доводят водой Р до объема 5 мл и тщательно перемешивают. Прозрачный раствор может быть использован для анализа. В ином случае полученный раствор пропускают через одноразовый фильтр. Используют одноразовый фильтр (например, политетрафторэтиленовый фильтр с размером пор 0,45 мкм), который не вызывает потери (не удерживает) афлатоксинов.

Первичный основной раствор афлатоксина В₁. Афлатоксин В₁ Р растворяют в смеси из 2 объемов ацетонитрила Р и 98 объемов толуола Р для получения раствора с концентрацией 10 мкг/мл. Для определения точной концентрации афлатоксина В₁ в основном растворе записывают спектр поглощения (2.2.25) в диапазоне длин волн 330–370 нм с использованием кварцевых кювет. Массовую концентрацию афлатоксина В₁ в мкг/мл рассчитывают по формуле:

$$\frac{A \cdot M \cdot 100}{\varepsilon \cdot l},$$

где:

A – оптическая плотность в максимуме полученного спектра;

M – молярная масса афлатоксина В₁ (312 г/моль);

ε – молярный коэффициент поглощения афлатоксина В₁ в смеси толуол – ацетонитрил (1930 м²/моль);

l – длина оптического пути (1 см).

Вторичный основной раствор афлатоксина В₁. Вторичный основной раствор, содержащий 100 нг/мл афлатоксина В₁, готовят разведением первичного основного раствора афлатоксина В₁ смесью ацетонитрил – толуол (2:98, об/об). Колбу тщательно обертывают алюминиевой фольгой и хранят при температуре ниже 4 °С. Перед использованием алюминиевую фольгу не удаляют, пока содержимое не достигнет комнатной температуры. Если раствор хранится в течение длительного периода времени (например, 1 месяц), взвешивают колбу и записывают массу перед и после каждого использования раствора.

Стандартные растворы афлатоксина В₁. В мерные колбы вместимостью 250 мл помещают объемы вторичного основного раствора афлатоксина В₁, указанные в таблице 2.8.18.-1. Пропускают поток азота при комнатной температуре до полного испарения растворителя. В каждую колбу прибавляют 75 мл метанола Р, выдерживают до растворения афлатоксина В₁ и доводят водой Р до объема 250 мл.

Таблица 2.8.18.-1

Стандартные растворы афлатоксина В₁

Стандартный раствор	Объем вторичного основного раствора, мкл	Конечная концентрация стандартного раствора, нг/мл
1	125	0,05
2	250	0,1
3	500	0,2
4	750	0,3
5	1000	0,4

Градуировочный график. Строят градуировочный график с использованием стандартных растворов афлатоксина В₁ от 1 до 5, который охватывает диапазон, эквивалентный 1–8 мкг/кг афлатоксина В₁ в лекарственном растительном сырье. График проверяют на линейность. Если содержание афлатоксина В₁ в испытуемом образце выходит за пределы калибровки, испытуемый раствор может быть разведен до получения подходящей концентрации афлатоксина.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А (для постколоночной дериватизации с фотохимическим реактором или пиридиния бромидом): *ацетонитрил Р – метанол Р – вода Р* (2:3:6, об/об/об);

– подвижная фаза В (для постколоночной дериватизации с бромом, получаемым электрохимически): 0,12 г *калия бромида Р* и 350 мкл *кислоты азотной разведенной Р1* прибавляют к 1 л подвижной фазы А;

– скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;

– *флуоресцентный детектор*, фильтр возбуждения 360 нм, фильтр эмиссии 420 нм или эквивалентные. Рекомендуемые настройки для подходящих детекторов – 365 нм (длина волны возбуждения) и 435 нм (длина волны эмиссии);

– объем вводимой пробы: 500 мкл.

Постколоночная дериватизация с пиридиния гидробромидом пербромидом (РВРВ):

– безимпульсный насос;

– Т-отрезок с нулевым мертвым объемом;

– политетрафторэтиленовая реакционная трубка, длиной 0,45 м и внутренним диаметром 0,5 мм;

– подвижная фаза А;

– постколоночный дериватирующий реактив: 50 мг *пиридиния гидробромида пербромида Р* растворяют в 1000 мл *воды Р* (хранят с защитой от света и используют в течение 4 дней);

– скорость потока дериватирующего реактива: 0,4 мл/мин.

Постколоночная дериватизация с фотохимическим реактором (PHRED):

– реактор с одной УФ-лампой с максимальной интенсивностью при длине волны 254 нм с низким давлением ртути (минимум 8 Вт);

– полированная пластина-держатель;

– витой реактор: политетрафторэтиленовая трубка, плотно намотанная вокруг УФ-лампы, длиной 25 м, внутренним диаметром 0,25 мм и номинальным свободным объемом 1,25 мл;

– время экспозиции: 2 мин;

– подвижная фаза А.

Постколоночная дериватизация с бромом, получаемым электрохимически (КОВРА):

КОВРА-ячейка: электрохимическая ячейка, генерирующая реактивную форму брома для дериватизации афлатоксинов, выражающуюся в усилении флуоресценции; доступен из разных коммерческих источников;

– источник постоянного тока, соединенный с *КОВРА-ячейкой*, дающий постоянный ток в 100 мкА;

– политетрафторэтиленовая реакторная трубка длиной 0,12 м, внутренним диаметром 0,25 мм;

– подвижная фаза В.

Порядок выхода пиков: афлатоксин G₂, афлатоксин G₁, афлатоксин В₂, афлатоксин В₁.

Расчеты: находят уравнение прямой $y = ax + b$ по градуировочному графику, на котором по оси абсцисс откладывают концентрацию афлатоксина В₁ (нг/мл), а по оси ординат – сигнал (S). Концентрация афлатоксина В₁ в испытуемом растворе равна $\frac{S-b}{a}$.

Содержание афлатоксина В₁ в лекарственном растительном сырье (нг/г) рассчитывают по формуле:

$$\frac{V_1 \cdot V_2 \cdot C}{m \cdot V_i}$$

где:

m – масса лекарственного растительного сырья, взятая для анализа, г;

*V*₁ – объем растворителя, использованный для экстракции, мл;

*V*_{*i*} – аликвота, взятая для иммуно-аффинной очистки, мл;

*V*₂ – конечный объем раствора после элюирования с иммуно-аффинной колонки и разведения, мл;

C – измеренная концентрация афлатоксина В₁ в испытуемом растворе, нг/мл.

Присутствие афлатоксина В₁ может быть подтверждено хроматографированием без постколоночной дериватизации, при этом отклик афлатоксина В₁ значительно меньше (более чем в 10 раз).

01/2013:20820

2.8.20. ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ: ОТБОР ПРОБ

Для уменьшения влияния способа отбора проб на качественный и количественный анализ необходимо, чтобы состав испытуемого образца репрезентативно характеризовал всю испытуемую серию (партию). Для отбора проб лекарственного растительного сырья могут быть использованы приведенные ниже процедуры.

ПРИМЕЧАНИЕ: могут быть использованы другие процедуры при условии, что в результате их будет получен репрезентативный образец серии (партии).

#ОТБОР ПРОБ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Каждую единицу продукции подвергают внешнему осмотру для установления соответствия упаковки и маркировки требованиям нормативной документации. Обращают внимание на правильность упаковки, состояние тары (отсутствие подмочки, подтеков и других повреждений, отрицательно влияющих на качество и сохранность сырья).

Для проверки соответствия качества сырья требованиям нормативной документации отбирают выборку из неповрежденных единиц продукции, взятых случайным образом из разных мест серии (партии) в количестве, указанном в таблице 2.8.20.-1. Проверку качества сырья в поврежденных единицах продукции производят отдельно от неповрежденных, вскрывая каждую единицу продукции.

Таблица 2.8.20.-1

Количество контейнеров в партии лекарственного растительного сырья	Количество отбираемых контейнеров
1–5	Все контейнеры
6–50	5
> 50	10 % контейнеров от серии (партии)*

* При получении дробного числа округляют до следующего целого числа.

Попавшие в выборку единицы продукции вскрывают и путем внешнего осмотра определяют: однородность сырья по способу подготовки (цельное, измельченное, прессованное и т.д.), цвету, запаху, засоренности; наличие примесей (плесени, гнили, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании; засоренность ядовитыми растениями и такими примесями, как камни, стекло, помет грызунов и птиц и т.п.). Одновременно невооруженным глазом и с помощью лупы (5–10×) определяют наличие амбарных вредителей, как указано в статье «Лекарственное растительное сырье». При обнаружении признаков гниения, плесени, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании; засоренности ядовитыми растениями и такими примесями, как стекло, помет грызунов и птиц и т.п., партия сырья не подлежит приемке.

Из каждой единицы продукции, отобранной для вскрытия, берут, избегая измельчения, 3 точечные пробы: сверху, снизу и из середины. Из мешков, тюков и кип точечные пробы отбирают на глубине не менее 10 см сверху, затем, после распарывания по шву, из середины и снизу; точечные пробы семян и сухих плодов отбирают зерновым шупом. Из сырья, упакованного в ящик, первую точечную пробу отбирают из верхнего слоя, вторую – после удаления сырья примерно до половины ящика, и третью – со дна ящика. Точечные пробы должны быть примерно одинаковыми по массе. Из всех точечных проб, осторожно перемешивая, составляют объединенную пробу. Масса пробы, отбираемой из каждого контейнера, должна быть такой, чтобы масса объединенной пробы была достаточна для проведения всех испытаний; в противном случае отбор точечных проб повторяют.

Из объединенной пробы методом квартования (см. примечание ниже) выделяют:

- при обнаружении присутствия амбарных вредителей и при необходимости определения степени зараженности амбарными вредителями отбирают аналитическую пробу массой 500 г для мелких видов сырья и массой 1000 г для крупных видов сырья;
- аналитическую пробу для определения микробиологической чистоты (50 г);
- аналитическую пробу для определения радионуклидов (размер пробы определяют в зависимости от используемого метода определения радионуклидов);
- среднюю пробу – в соответствии с таблицей 2.8.20.-2 для проведения остальных видов анализа.

Таблица 2.8.20.-2

Тип лекарственного растительного сырья	Минимальный вес средней пробы
Корни, корневища, кора, травы (цельное и измельченное сырье)	500 г
Листья, цветки, семена, плоды (цельное и измельченное сырье)	250 г

ПРИМЕЧАНИЕ: при квартовании лекарственное растительное сырье разравнивают на гладкой, чистой, ровной поверхности в виде квадрата по возможности тонким равномерным по толщине слоем и по диагонали делят на четыре треугольника. Два противоположных треугольника удаляют, а два оставшихся соединяют вместе и перемешивают. Эту процедуру повторяют до тех пор, пока не останется количество сырья в двух противоположных треугольниках, соответствующее массе заданных проб. Допустимые отклонения в массе каждой из проб не должны превышать $\pm 10\%$.

Оставшуюся после макроскопического анализа (2.8.23), определения степени измельчения (2.9.12) и содержания примесей (2.8.2) часть средней пробы измельчают ножницами или секатором до размеров частиц около 1 см, если в частной статье нет других указаний, перемешивают и выделяют методом квартования аналитические пробы для определения влажности, золы и действующих веществ, пестицидов и токсических элементов.

#ОТБОР ПРОБ ФАСОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ

Лекарственное растительное сырье и сборы расфасовываются в пачки, пакеты, фильтр-пакеты (в цельном, резаном, дробленном, порошкованном виде), а также выпускаются в форме брикетов (в резано-прессованном виде).

Единицы продукции в выборку необходимо отбирать из разных мест контролируемой серии (партии).

Объем выборки зависит от размера серии (партии) и определяется в соответствии с требованиями раздела #1.7. *Отбор проб.*

В случае недостаточного количества потребительских упаковок для проведения испытания, их повторно отбирают, как указано выше.

Отобранные потребительские упаковки составляют объединенную пробу.

Из объединенной пробы выделяются пробы:

– в соответствии с таблицей 2.8.20.-2 (но не менее 10 нескрытых пачек или пакетов; 10 нескрытых контурных ячейковых упаковок, брикетов; 20 нескрытых фильтр-пакетов для определения допустимых отклонений на промышленное фасование);

– для определения микробиологической чистоты – 3 нескрытых потребительских упаковок общей массой не менее 50 г;

– для определения радионуклидов – в соответствии с используемым методом определения радионуклидов.

01/2013:20822

2.8.22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОХРАТОКСИНА А В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: охратоксин А является нефротоксичным и нефроканцерогенным. Все манипуляции по возможности проводят в вытяжном шкафу. Особые меры предосторожности, такие как использование закрытого бокса с перчатками, применяют при работе с токсинами в сухой форме из-за их электростатических свойств и склонности к распространению по всей рабочей поверхности. Необходимо осуществлять процедуры обеззараживания стеклянной лабораторной посуды, содержащей охратоксин А (см. приложение).

Лекарственное растительное сырье, которое склонно к контаминации охратоксином А, испытывают валидированным методом.

Метод, описанный ниже, приведен в качестве примера метода, подходящего для анализа корней солодки и экстракта солодки. Пригодность метода для анализа другого лекарственного растительного сырья должна быть доказана или должен использоваться другой валидированный метод.

МЕТОД

Жидкостная хроматография (2.2.29). Используют посуду из коричневого стекла, не содержащую остатков детергентов. При необходимости стеклянную посуду перед использованием ополаскивают 10 % (об/об) раствором кислоты серной Р и затем тщательно промывают водой дистиллированной Р до полного отсутствия кислоты.

Раствор А. Смешивают 80 объемов воды Р, предварительно доведенной кислотой муравьиной безводной Р до рН 2,3, и 20 объемов ацетонитрила Р.

Испытуемый раствор. Используют иммунно-аффинную колонку, содержащую антитела к охратоксину А с емкостью не менее 100 нг охратоксина А и открываемостью не менее 70 %. Температуру иммунно-аффинной колонки доводят до комнатной.

К 2,00 г измельченного сырья (250) (2.9.12) прибавляют 80 мл раствора 30 г/л натрия гидрокарбоната Р и экстрагируют при воздействии ультразвука в течение 30 мин (через 15 мин сменяют воду в ультразвуковой бане). Охлаждают до комнатной температуры, доводят до объема 100,0 мл (V_1) этим же растворителем и центрифугируют. 5,0 мл (V_i) прозрачной надосадочной жидкости тщательно перемешивают с 30 мл буферного раствора рН 7,4 Р и весь полученный объем пропускают через иммунно-аффинную колонку со скоростью 3 мл/мин (не допускается превышение скорости до 5 мл/мин). Колонку сначала промывают 10 мл буферного раствора рН 7,4 Р, затем дважды промывают водой Р

порциями по 10 мл со скоростью, не превышающей 5 мл/мин, и высушивают с использованием легкого вакуума в течение 5–10 с или пропусканием через колонку воздуха с использованием шприца в течение 10 с. В колонку вводят 0,5 мл *метанола Р* и дают пройти под действием силы тяжести.

Элюат собирают в контейнер вместимостью 4 мл. Через 30 с наносят вторую порцию 0,5 мл *метанола Р*, дают пройти через колонку под действием силы тяжести и собирают в этот же контейнер. Через последующие 30 с наносят третью порцию 0,5 мл *метанола Р*. Собирают весь удерживаемый в колонке объем при помощи пропускания воздуха через колонку или при помощи вакуума. Объединенные элюаты выпаривают досуха с использованием нагревательного блока в среде азота (40 °С). Сухой остаток растворяют в 0,5 мл (V_2) раствора А. Прозрачный раствор может быть использован для анализа. В ином случае полученный раствор пропускают через одноразовый фильтр. Используют одноразовый фильтр (например, политетрафторэтиленовый фильтр с размером пор 0,45 мкм), который не вызывает потери (не удерживает) охратоксина А.

Первичный основной раствор охратоксина А. 1,0 мл *раствора охратоксина А Р* доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл и тщательно перемешивают.

Вторичный основной раствор охратоксина А. 10,0 мл первичного основного раствора охратоксина А доводят *метанолом Р* до объема 100,0 мл и тщательно перемешивают.

Стандартные растворы охратоксина А. Помещают объемы первичного основного раствора охратоксина А или вторичного основного раствора охратоксина А, указанные в таблице 2.8.22.-1, в отдельные колбы и доводят раствором А до объема 50,0 мл.

Таблица 2.8.22.-1

Стандартные растворы охратоксина А

Стандартный раствор	Объем первичного основного раствора охратоксина А, мкл	Конечная концентрация охратоксина А в стандартном растворе, нг/мл
1	5000	50
2	2500	25
3	1000	10
4	500	5
5	250	2,5
6	500	0,5
7	100	0,1

Градуировочный график. Строят градуировочный график с использованием стандартных растворов охратоксина А от 1 до 7, который охватывает диапазон, эквивалентный 0,5–250 мкг/кг охратоксина А в лекарственном растительном сырье. График проверяют на линейность. Если содержание охратоксина А в испытуемом образце выходит за пределы калибровки, испытуемый раствор может быть разведен до получения подходящей концентрации охратоксина А.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 45 °С;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: *вода Р*, доведенная *кислотой фосфорной Р* до pH 2,3;

– подвижная фаза В: *ацетонитрил Р*;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–30	80 → 40	20 → 60
30–35	40 → 20	60 → 80
35–37	20	80
37–40	20 → 80	80 → 20

– скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

– *флуоресцентный детектор*, рекомендуемые настройки – 330 нм (длина волны возбуждения) и 460 нм (длина волны эмиссии);

– *объем вводимой пробы*: 20 мкл.

Расчеты: находят уравнение прямой $y = ax + b$ по градуировочному графику, на котором по оси абсцисс откладывают концентрацию охратоксина А (нг/мл), а по оси

ординат – сигнал (S). Концентрация охратоксина А в испытуемом растворе равна $\frac{S-b}{a}$.

Содержание охратоксина А в лекарственном растительном сырье (нг/г) рассчитывают по формуле:

$$\frac{V_1 \cdot V_2 \cdot C}{m \cdot V_i}$$

где:

m – масса лекарственного растительного сырья, взятая для анализа, г;

V_1 – объем разведения, мл;

V_i – аликвота, взятая для иммуно-аффинной очистки, мл;

V_2 – объем раствора, в котором был растворен сухой остаток, мл;

C – найденная концентрация охратоксина А в испытуемом растворе, нг/мл.

Приложение: процедуры обеззараживания лабораторной посуды

Стеклянную посуду ополаскивают *метанолом Р* и обеззараживают, выдерживая ее в *растворе натрия гидроксида концентрированном Р* в течение не менее 2 ч. Тщательно промывают водой.

01/2013:20823

2.8.23. #МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ И# МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

#МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Макроскопический анализ сводится к изучению внешнего вида лекарственного растительного сырья, определению размеров отдельных частей, органолептических показателей (цвета, запаха), морфологических диагностических признаков.

Размеры сырья определяются с помощью измерительной линейки: для крупных объектов (более 3 см) – 3–5 измерений, для мелких – 10–20 измерений. Мелкие семена и плоды измеряют на миллиметровой бумаге и рассчитывают среднее значение.

Определяют цвет сырья поверхности на изломе или в разрезе при дневном освещении.

Запах определяют при растирании между пальцами на изломе или при растирании в ступке.

Морфологические диагностические признаки определяют для всех видов сырья. Высушенные и смятые части сырья предварительно размягчают во влажной камере или путем погружения на несколько минут в горячую воду, после чего раскладывают на стеклянной пластинке, тщательно расправляя. Рассматривают невооруженным глазом или с помощью лупы (10×).

Листья (Folia) – лекарственное сырье, представляющее собой высушенные или свежие листья или отдельные листочки сложного листа. Диагностическими признаками являются: тип листьев (простые или сложные), форма и размеры листовой пластинки и черешка, характер края, жилкование, опушенность.

Цветки (Flores) – лекарственное сырье, представляющее собой высушенные отдельные цветки или соцветия, а также их части. Диагностическими признаками являются: тип соцветия, опушенность, форма и размеры цветка, строение околоцветника (число, форма и характер срастания чашелистиков и лепестков), число и строение тычинок и пестиков, характер завязи и цветоложа.

Травы (Herbae) – лекарственное сырье, представляющее собой высушенные или свежие надземные части травянистых растений (стебли с листьями и цветками, отчасти с

бутонами и незрелыми плодами). Диагностические признаки для листьев и цветков указаны выше. Для стеблей: тип ветвления, форма поперечного сечения, размеры (длина и диаметр у основания), характер поверхности, опушенность, листорасположение.

Плоды (Fructus) – высушенные или свежие простые или сложные плоды (соплодия) и их части. Диагностическими признаками являются: консистенция околоплодника (перикарпия), характер поверхности, размеры (длина, толщина, поперечник плода), расположение остатков частей цветка и др.

Семена (Semina) – цельные семена или отдельные семядоли. Исследуются сухими. Диагностические признаки: форма, размеры (длина, толщина, поперечник), характер поверхности, цвет, запах, форма, размеры и расположение зародыша, наличие и форма рубчика или семяшва.

Кора (Cortices) – лекарственное сырье, представляющее собой наружную часть стволов, ветвей и корней деревьев и кустарников, расположенную к периферии от камбия. Диагностические признаки: размеры и форма кусков, особенности наружной и внутренней поверхности и излома.

Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (Radices, Rhizomata, Bulbi, Tubera, Bulbotubera) – высушенные или свежие подземные органы многолетних растений, очищенные или отмытые от земли, освобожденные от остатков стеблей и листьев. Диагностические признаки: форма, особенности наружной поверхности и излома, размер, цвет поверхности и на свежем изломе, запах.

Сборы (Species) – смесь нескольких видов измельченного (реже цельного) лекарственного растительного сырья, иногда с добавлением солей, эфирных масел. Сырье, используемое для приготовления сборов, должно соответствовать требованиям нормативной документации на каждый вид сырья.

Анализ зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния сырья – цельного или измельченного. Размер лекарственного растительного сырья указывают в частных статьях.

Общие требования к измельченному лекарственному растительному сырью, в том числе значения и допустимые нормы при ситовом анализе, описаны в общей статье *Сборы*, если не указано иное в частных фармакопейных статьях. Степень измельчения указывают в скобках, например, измельченное сырье с частицами, проходящими сквозь сито с размером стороны отверстия 5600 мкм, обозначают как измельченное сырье (5600).

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

[#]Микроскопический анализ зависит от морфологической группы испытуемого сырья, а также от состояния сырья – цельного или измельченного.[#]

[#]ЛИСТЬЯ, ТРАВЫ, ЦВЕТКИ

Цельное и измельченное сырье. При исследовании цельного сырья берут кусочки пластинки листа с краем и жилкой; у трав берут лист, иногда также кусочек стебля и цветок, у цветков – чашечку и венчик. При исследовании резаного сырья берут несколько различных кусочков.

Просветление можно проводить двумя способами.

I. Несколько кусочков сырья помещают в колбу или пробирку, прибавляют раствор 25 г/л *натрия гидроксида P* и кипятят в течение 1–2 мин. Затем содержимое выливают в чашку Петри (или фарфоровую), жидкость сливают и сырье тщательно промывают *водой P*. Из воды кусочки сырья вынимают скальпелем или лопаточкой и помещают на предметное стекло в каплю *раствора хлоралгидрата P1* или *раствора глицерина P*.

II. Кусочки кипятят в *растворе хлоралгидрата P1*, разведенного *водой P* (1:1, об/об), в течение 5–10 мин (до просветления). Просветленный кусочек сырья помещают на предметное стекло в каплю *раствора хлоралгидрата P1* или *глицерина P*, разделяют скальпелем или препаровальной иглой на две части, одну из них осторожно переворачивают. Объект накрывают покровным стеклом, слегка подогревают до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривают лист с обеих сторон под микроскопом сначала при малом, затем при большом увеличении. При приготовлении микропрепаратов из толстых листьев их предварительно раздавливают скальпелем.

Для исследования стеблей их отрезки кипятят в растворе 50 г/л *натрия гидроксида Р*, тщательно промывают *водой Р*, снимают эпидермис скальпелем или препаровальными иглами и рассматривают его с поверхности; из остальных тканей готовят препарат, раздавливая объект скальпелем на предметном стекле в *растворе хлоралгидрата Р1* или *растворе глицерина Р*.

При необходимости приготовления поперечных срезов листьев и стеблей их кипятят в *растворе хлоралгидрата Р1* в течение 10 мин и делают срезы, зажимая кусочки листа в пробку или сердцевину бузины. Готовые срезы помещают в *воду Р* и далее используют для приготовления микропрепаратов, рассматривая их в *растворе хлоралгидрата Р1*.[#]

Исследование при дополнительном измельчении. Для микроскопического испытания лекарственное растительное сырье дополнительно измельчают (355) (2.9.12), если в частной статье не указано иное.

Наиболее широко используемой средой для заключения в нее дополнительно измельченного сырья является *раствор хлоралгидрата Р*. Однако в этом реактиве не всегда хорошо видны некоторые элементы, в таком случае могут быть использованы иные среды, например, 50 % (об/об) *раствор глицерина Р*, позволяющий обнаружить зерна крахмала. При необходимости в частной статье может быть отмечено использование специфических реактивов, например, *реактива молочной кислоты Р* (использование которого позволяет обнаруживать различные диагностические признаки), *раствора рутения красного Р* (позволяющий увидеть присутствие слизи в клетках) или *глицерина Р* (в котором видны крахмал и инулин) и других.

Использование раствора хлоралгидрата. 2–3 капли *раствора хлоралгидрата Р* помещают на предметное стекло. Небольшое количество порошка суспендируют в растворе и накрывают покровным стеклом. Препарат очень аккуратно нагревают на плитке или на газовой микрогорелке до кипения и кипятят в течение непродолжительного времени, при необходимости с помощью пипетки добавляют реактив, охлаждают и просматривают под микроскопом. Нагревание повторяют до тех пор, пока крахмальные зерна и водорастворимое содержимое клеток не станут невидимым. Просматривают полученный препарат под микроскопом. Так как хлоралгидрат склонен к кристаллизации в виде длинных нитей, для предотвращения этого после нагревания удаляют покровное стекло, к препарату прибавляют 1 каплю 10 % (об/об) смеси *раствора хлоралгидрата Р* и *глицерина Р*, накрывают чистым покровным стеклом и просматривают под микроскопом.

Использование 50 % (об/об) раствора глицерина. 2 капли 50 % (об/об) *раствора глицерина Р* помещают на предметное стекло. Небольшое количество порошка суспендируют в растворе и накрывают покровным стеклом. Просматривают под микроскопом.

#ПЛОДЫ, СЕМЕНА

Цельное сырье. Готовят препараты кожуры семени и околоплодника с поверхности или поперечные срезы.

Препараты поверхности кожуры и околоплодника. 2–3 семени или плода кипятят в пробирке в растворе 50 г/л *натрия гидроксида Р* в течение 2–3 мин и тщательно промывают *водой Р*. Объект помещают на предметное стекло, препаровальными иглами отделяют кожуру семени или ткани околоплодника и рассматривают их в *растворе хлоралгидрата Р1* или *растворе глицерина Р*.

Срезы. Для приготовления срезов сухие плоды и семена предварительно размягчают, поместив их на сутки во влажную камеру (влажной камерой служит эксикатор с водой, в которую добавлено несколько капель хлороформа) или водяным паром в течение 15–30 мин или более в зависимости от твердости объекта.

Мелкие плоды и семена запаивают в парафиновый блок размером около 0,5 см × 0,5 см × 1,5 см. Кончиком нагретой препаровальной иглы расплавляют парафин и в образовавшуюся ямку быстро погружают объект. Поверхность объекта должна быть сухой. Срезы объекта делают вместе с парафином; срезы выбирают из парафина препаровальной иглой, смоченной жидкостью, и готовят микропрепараты в *растворе глицерина Р* или *растворе хлоралгидрата Р1*.

Диагностические признаки: форма и строение клеток экзокарпия (эпидермиса), наличие и строение трихом, расположение и форма механических элементов в мезокарпии, число и расположение эфиромаслических каналов, проводящих пучков, наличие кристаллических включений.

Исследование при дополнительном измельчении. Препарат готовят так же, как указано в разделе «Листья, травы, цветки».

#КОРА

Цельное сырье и измельченное сырье. Готовят поперечные или продольные срезы коры. Кусочки коры размером около 2–3 см × 0,5–1 см кипятят в колбе или пробирке с водой *P* в течение 5 мин. Размягченные куски выравнивают скальпелем так, чтобы они имели строго поперечное или продольное сечение. Делают срезы и готовят микропрепараты в растворе хлоралгидрата *P1* или растворе глицерина *P*. При необходимости готовят препараты в соответствующих реактивах для выявления различных структур или веществ.

Диагностические признаки: толщина, окраска и характер пробки, наличие колленхимы, толщина первичной и вторичной коры, ширина сердцевинных лучей, особенности расположения и количество лубяных волокон, каменистых клеток, клеток с эфирным маслом, включения кристаллов оксалата кальция, млечники.

Соскоб коры или мелкие кусочки кипятят в течение 3–5 мин в растворе 50 г/л натрия гидроксида *P*, промывают водой *P* и готовят микропрепараты, раздавливая объект скальпелем в растворе глицерина *P* или растворе хлоралгидрата *P1*.

Исследование при дополнительном измельчении. Препарат готовят так же, как указано в разделе «Листья, травы, цветки».

#КОРНИ, КОРНЕВИЩА, КЛУБНИ, ЛУКОВИЦЫ, КЛУБНЕЛУКОВИЦЫ

Цельное сырье. Готовят поперечные и продольные срезы. Небольшие куски подземных органов помещают в холодную воду *P* и выдерживают около суток, затем помещают в смесь спирт *P* – глицерин *P* (1:1, об/об) на 3 сут. Размоченные объекты выравнивают скальпелем так, чтобы они имели строго поперечное или продольное сечение. Делают срезы и готовят микропрепараты в растворе хлоралгидрата *P1* или растворе глицерина *P*, рассматривают диагностические признаки сначала при малом, затем при большом увеличении.

Диагностические признаки: особенности строения эпидермы или перидермы, расположение и строение механических, проводящих, секреторных тканей, кристаллы оксалата кальция, запасные вещества.

Измельченное сырье. Кусочки подземных органов кипятят в течение 3–5 мин в растворе 50 г/л натрия гидроксида *P*, тщательно промывают водой *P* и готовят микропрепараты, раздавливая кусочки в растворе глицерина *P* или растворе хлоралгидрата *P1*.

Исследование при дополнительном измельчении. Препарат готовят так же, как указано в разделе «Листья, травы, цветки».

#МИКРОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Микрохимический анализ может проводиться одновременно с микроскопическим анализом.

Крахмал. Готовят два препарата – в растворе Люголя *P* и в воде *P*; от йода крахмальные зерна окрашиваются в синий цвет. В воде определяют их форму, строение. Также для идентификации зерен крахмала проводят испытание в поляризованном свете (между перекрестными призмами Николя) – на зернах обнаруживается черный крестик.

Жирное и эфирное масло. Для обнаружения жирного и эфирного масла готовят препарат в растворе судана III *P* и подогревают; капли жирного или эфирного масла окрашиваются в оранжево-розовый цвет.

Слизь. Для обнаружения слизи готовят препарат порошка в растворе черной туши *P* и тотчас рассматривают под микроскопом (малое увеличение); слизь заметна в виде бесцветных масс на черном фоне.

Либо помещают 2 капли *раствора рутения красного P* на предметное стекло, небольшое количество порошка суспендируют в жидкости и накрывают покровным стеклом, через 1 мин дают впитаться капле *воды дистиллированной P* между предметным и покровным стеклами; слизь окрашивается в фиолетово-красный цвет.

Одревесневшие (лигнифицированные) элементы. Небольшое количество порошка помещают на предметное стекло, прибавляют 1–2 капли 10 % (об/об) спиртового раствора *флороглюцина P*, перемешивают и выдерживают до почти полного испарения растворителя, прибавляют 1–2 капли *кислоты хлористоводородной P*, накрывают препарат покровным стеклом и немедленно просматривают под микроскопом; красное окрашивание указывает на присутствие лигнина. Для окраски одревесневших элементов можно использовать также раствор 10 г/л *сафранина P*. Срезы помещают в раствор 10 г/л *сафранина P* в *спирте (50 % об/об) P* на 30 мин (в закрытом бюксе или на часовом стекле), промывают сначала *спиртом (50 % об/об) P*, затем подкисленным спиртом (на 100 мл 96 % *спирта P* прибавляют 2 капли *хлористоводородной кислоты P*) и заключают на предметном стекле в *глицерин P*; одревесневшие оболочки окрашиваются в красный цвет.

Дубильные вещества. Наличие дубильных веществ устанавливают, нанося 1 каплю раствора 10 г/л *железа (III) аммония сульфата P* или раствора 30 г/л *железа (III) хлорида P* на внутреннюю поверхность сухой коры; появляется черно-синее или черно-зеленое окрашивание.

Производные антрацена. Наличие производных антрацена определяют, нанося 1–2 капли раствора 50 г/л *натрия гидроксида P* на внутреннюю поверхность коры (красное окрашивание) или проводя микросублимацию описанным ниже способом. На предметное стекло ставят трубку диаметром 1,5 см и высотой 2 см. Внутри стеклянной трубки помещают небольшое количество порошка (или соскоба) испытуемого образца, сверху накрывают другим предметным стеклом, ставят на асбестовую сетку, закрепленную в штативе, и подогревают. Пламя горелки следует держать от предметного стекла на расстоянии 5–7 см. На поверхность стекла, которое служит для улавливания сублимата, помещают кусочки фильтровальной бумаги и смачивают время от времени холодной водой. Через некоторое время на нижней стороне стекла появляется налет. Под микроскопом в сублимате видны тонкие желтые иголки, которые в ультрафиолетовом свете (люминесцентный микроскоп) имеют яркое желтое или оранжево-красное свечение. В растворе 50 г/л *калия гидроксида P* в 96 % *спирте P* сублимат растворяется с появлением красного окрашивания.

Инулин. Для обнаружения инулина на предметное стекло помещают около 0,1 г порошка образца, 1–2 капли *раствора β-нафтола P1* (или *раствора резорцина P*, или *раствора тимола P*) и 1 каплю *кислоты серной P*; появляется красновато-фиолетовое окрашивание (от резорцина – оранжево-красное). О наличии инулина можно делать выводы только при отсутствии крахмала.

Использование реактива молочной кислоты. Помещают 2–3 капли *реактива молочной кислоты P* на предметное стекло, небольшое количество порошка суспендируют в жидкости, накрывают покровным стеклом, препарат очень аккуратно нагревают на плитке или на газовой микрогорелке до кипения и кипятят в течение непродолжительного времени, при необходимости с помощью пипетки добавляют реактив, охлаждают и просматривают под микроскопом. Лигнифицированные структуры окрашиваются в ярко-желтый цвет; структуры, содержащие целлюлозу, остаются бесцветными. Зерна крахмала окрашиваются в более или менее насыщенный фиолетовый цвет; некоторые секреты (например, эфирные масла, смолы) окрашиваются в оранжевый цвет; пробка окрашивается в красный цвет.

#ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ

Метод люминесцентной микроскопии применяется (где это целесообразно) для определения подлинности лекарственного растительного сырья. Преимуществом метода является возможность его применения для изучения сухого растительного материала, из которого готовят толстые срезы или препараты порошка и рассматривают их в падающем свете при освещении препарата сверху через опак-иллюминатор или объектив.

Люминесцентная микроскопия выполняется с помощью люминесцентных микроскопов, снабженных специальными люминесцентными осветителями.

Приготовление микропрепаратов

Для приготовления микропрепаратов используют сухое лекарственное растительное сырье или его порошок. Предварительное размачивание сырья исключается, так как это приводит к вымыванию веществ из клеток; допускается лишь непродолжительное размягчение во влажной камере.

Листья. Готовят обычно препараты из порошка листьев, которые рассматривают без включающей жидкости. Наиболее яркая люминесценция характерна для одревесневших элементов – сосудов жилки, механических волокон, а также кутикулы и кутинизированных оболочек различных эпидермальных образований (волосков, железок и др.). В эпидермальных клетках часто содержатся флавоноиды, обуславливающие коричневую, желтую или зеленовато-желтую люминесценцию. Клетки мезофилла содержат различные включения – желтые, голубые, зеленовато-желтые, коричневые – в зависимости от их химического состава. Хлорофилл в высушенном растительном материале не люминесцирует. Кристаллы оксалата кальция также не обладают люминесценцией. При необходимости приготовления среза лист предварительно размягчают во влажной камере и с помощью бритвы делают толстый срез (2–3 мм), который закрепляют на предметном стекле пластилином. Более тонкие срезы помещают во включающую жидкость и накрывают покровным стеклом.

В качестве включающей жидкости используют *воду Р, глицерин Р, раствор 50 г/л поливинилового спирта Р, нефлуоресцирующее вазелиновое масло Р.* Включающая жидкость не должна растворять содержащиеся в препарате люминесцирующие вещества.

Травы. При анализе трав готовят микропрепараты листьев. При необходимости приготовления препарата стебля его размягчают во влажной камере и готовят срезы. Толстые срезы (2–3 мм) закрепляют на предметном стекле с помощью пластилина и рассматривают без включающей жидкости, тонкие помещают в подходящую жидкость и накрывают покровным стеклом. Наиболее яркую люминесценцию имеют одревесневшие элементы проводящих пучков – сосуды и механические волокна, склеренхимные клетки, встречающиеся в коре и сердцевине стебля. В клетках эпидермиса и коры часто встречаются флавоноиды; у некоторых видов сырья в клетках обкладки вокруг проводящих пучков содержатся алкалоиды, которые обладают разнообразным свечением: синим, голубым, зеленым, зеленовато-желтым, золотисто-желтым, оранжево-красным в зависимости от состава.

Цветки. Чаще готовят препараты из порошка цветков или отдельных частей цветка (соцветия), которые рассматривают обычно без включающей жидкости. В цветках часто содержатся флавоноиды, каротиноиды и другие вещества, обладающие флуоресценцией. Отчетливо видны пыльцевые зерна, имеющие желтое, зеленовато-желтое или голубоватое свечение.

Плоды. Готовят обычно поперечные срезы плода после предварительного размягчения во влажной камере и рассматривают во включающей жидкости или без нее в зависимости от толщины среза. Для плодов характерна люминесценция тканей околоплодника (экзокарпия, механических клеток мезокарпия, проводящих пучков). Отчетливо видны секреторные каналы: ярко светится их содержимое; клетки выстилающего слоя обычно имеют желтовато-коричневую люминесценцию. В содержимом каналов нередко видны ярко люминесцирующие кристаллические включения, чаще всего желтого или желто-зеленого цвета.

Семена. Готовят обычно поперечные срезы семени после предварительного размягчения во влажной камере и рассматривают их во включающей жидкости или без нее в зависимости от толщины среза. Обращают внимание на характер люминесценции семенной кожуры, в которой отчетливо выделяются склеренхимные слои. Клетки эпидермиса, содержащие слизь, обычно имеют сине-голубое свечение. Эндосперм и ткани зародыша, богатые жирным маслом, характеризуются голубой люминесценцией.

Кора. Кору предварительно размягчают во влажной камере, готовят толстые поперечные срезы (до 3–5 мм), которые закрепляют на предметном стекле пластилином, и рассматривают без включающей жидкости; тонкие срезы заключают в жидкость. Для некоторых видов сырья характерна люминесценция пробкового слоя коры: оболочки клеток пробки светятся интенсивно-синим, их содержимое – темно-красным (антоцианы).

Яркое и разнообразное свечение имеют механические элементы (лубяные волокна и каменистые клетки): голубое, зеленовато-голубое, желтовато-зеленое. Люминесценция паренхимы коры зависит от химического состава. Антрацен-производные обуславливают яркое оранжевое или красновато-оранжевое свечение. Дубильные вещества обладают свойством «тушить» люминесценцию, поэтому ткани, содержащие дубильные вещества, темно-коричневого, почти черного, цвета.

Препарат, приготовленный из порошка коры или соскоба, рассматривают без включающей жидкости. В нем наиболее ярко видны механические элементы.

Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы. Готовят поперечные срезы, распилы, препараты порошка или соскоба. Срезы готовят из материала, предварительно размягченного во влажной камере, распилы (из толстых корней и корневищ) – из сухого материала с помощью тонкой пилы или фрезы. С помощью бритвы с поверхности распила снимают тонкий слой для удаления слоя клеток, покрытых пылью. Толстые срезы и распилы (до 3–5 мм) закрепляют на предметном стекле пластилином и рассматривают без включающей жидкости. Слой пробки у подземных органов обычно тусклый, почти черный. Ярко люминесцируют древесины (у корней и корневищ) и проводящие пучки, а также склеренхимные элементы. Их свечение весьма разнообразно: от буровато-зеленого, желто-зеленого до светло-голубого и интенсивно-синего в зависимости от вида сырья. Еще более разнообразна люминесценция паренхимных тканей и различных секреторных образований (вместилищ, каналов, ходов, млечников, различных идиобластов), что определяется их химическим составом. В секреторных образованиях встречаются кристаллические включения кумаринов, алкалоидов, флавоноидов, обладающие яркой люминесценцией.

В препаратах порошка видны отдельные сосуды, группы механических волокон, каменистые клетки, отдельные секреторные образования и их обрывки, ярко люминесцирующие клетки паренхимы, содержащие те или иные вещества.

Препараты в люминесцентном микроскопе рассматривают в ультрафиолетовом свете, наблюдая первичную (собственную) люминесценцию.

2.9. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

01/2013:20901

2.9.1. РАСПАДАЕМОСТЬ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки или капсулы в пределах установленного времени, если они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

В данном испытании под распадаемостью не подразумевают полное растворение образца или даже ее активного компонента. Считают, что образцы распались, если любой остаток образца, за исключением фрагментов нерастворимой оболочки, прилипших к сетке или к нижней поверхности диска, если они были использованы, состоит из мягкой массы без явного плотного ядра.

В случае, если длина таблеток и капсул не превышает 18 мм, используют прибор А, для таблеток и капсул большего размера используют прибор В.

ТЕСТ А – ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ НОРМАЛЬНОГО РАЗМЕРА

Прибор. Прибор включает в себя корзинку; низкий стакан вместимостью 1 литр, высотой (149±11) мм и внутренним диаметром (106±9) мм для жидкости для распадаемости; термостатическое устройство для нагрева жидкости до температуры от 35 °С до 39 °С; приспособление для поднимания и опускания корзинки в жидкости для распадаемости с постоянной частотой, лежащей в диапазоне от 29 до 32 циклов в минуту на расстояние (55±2) мм. Объем жидкости в сосуде должен быть таким, чтобы при нахождении корзинки в крайнем верхнем положении край проволочной сетки был погружен не менее чем на 15 мм ниже поверхности жидкости; при нахождении корзинки в самом нижнем положении расстояние от сетки до дна химического стакана должно составлять не менее 25 мм. Верх корзинок не должен погружаться в жидкость. Время

движения корзинки вверх должно быть равным времени движения корзинки вниз, а изменение направления движения должно происходить плавно, без резких возвратных движений. Корзинка должна двигаться вертикально вдоль своей оси. Не должно быть ощутимых горизонтальных движений или смещения оси от вертикальной.

Корзинка. Корзинка состоит из шести прозрачных трубок, каждая длиной $(77,5 \pm 2,5)$ мм, внутренним диаметром $(21,85 \pm 1,15)$ мм и толщиной стенок $(1,9 \pm 0,9)$ мм; трубки удерживаются в вертикальном положении с помощью двух пластин, каждая диаметром (90 ± 2) мм и толщиной $(6,75 \pm 1,75)$ мм, с 6 отверстиями, каждое диаметром (24 ± 2) мм, равноудаленными от центра пластины и на одинаковом расстоянии одно от другого. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена плетеная сетка с размером квадратных отверстий $(2,0 \pm 0,2)$ мм и диаметром проволоки $(0,615 \pm 0,045)$ мм. Части корзинок собираются и жестко удерживаются с помощью трех болтов, проходящих сквозь две пластинки. Для предотвращения поднимания и опускания корзинки предусмотрено подходящее приспособление располагающееся на ее оси.

Схема корзинок может несколько отличаться с учетом спецификаций для стеклянных трубок и плетеной сетки. Размеры корзинки приведены на рисунке 2.9.1.-1.

Диски. Использование дисков допускается только в случаях, где это указано или разрешено. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском толщиной $(9,5 \pm 0,15)$ мм и диаметром $(20,7 \pm 0,15)$ мм. Диск изготовлен из подходящего прозрачного пластика с удельной массой 1,18–1,20. Между краями цилиндра расположены пять параллельных отверстий $(2 \pm 0,1)$ мм. Одно из отверстий центрировано по оси цилиндра. Остальные отверстия расположены на расстоянии $(6 \pm 0,2)$ мм от оси на воображаемых линиях, перпендикулярных оси и параллельных друг другу. На боковой поверхности диска вырезаны 4 трапециевидных углубления, почти перпендикулярных краям цилиндра. Трапециевидные формы симметричны; параллельные стороны совпадают с концами цилиндра и параллельны воображаемой линии, соединяющей центры двух расположенных рядом отверстий, отстоящих на 6 мм от оси цилиндра. Параллельная сторона трапеции на нижней поверхности цилиндра имеет длину $(1,6 \pm 0,1)$ мм и ее нижняя часть лежит на расстоянии $(1,6 \pm 0,1)$ мм от края окружности. Параллельная сторона трапеции на верхней стороне цилиндра имеет длину $(9,4 \pm 0,2)$ мм и ее центр лежит на расстоянии $(2,6 \pm 0,1)$ мм от края окружности. Все поверхности диска гладкие.

Если есть указание в частной статье, диски помещают в каждую трубку и проводят испытание, как указано в разделе Методика. Размеры диска приведены на рисунке 2.9.1.-1.

Использование автоматического определения с использованием модифицированных дисков допускается в случае, если использование дисков указано или разрешено. Такие диски должны соответствовать требованиям по плотности и размерам, приведенным в данном разделе.

Методика. В каждую из 6 трубок помещают одну дозированную единицу и, если указано, диск. Проводят испытание, используя указанную среду, поддерживаемую при температуре (37 ± 2) °С, в качестве жидкости для распадаемости. По истечении указанного времени вынимают корзинку из жидкости и исследуют состояние дозированных единиц: все дозированные единицы должны полностью распасться. Если одна или две дозированные единицы не распались, повторяют испытание с использованием 12 дополнительных дозированных единиц. 16 из 18 дозированных единиц должны распасться.

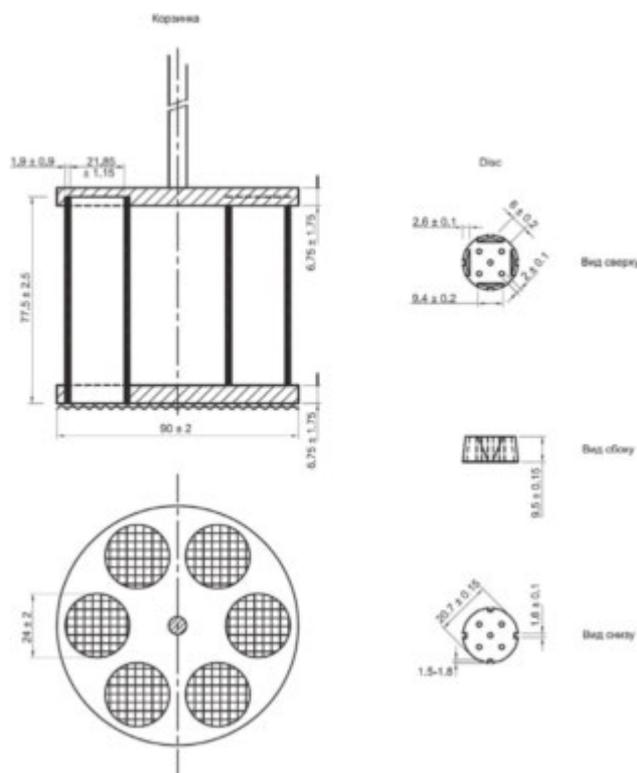


Рисунок 2.9.1.-1. Прибор А (размеры указаны в миллиметрах)

ТЕСТ В – ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ БОЛЬШОГО РАЗМЕРА

Прибор. Основная часть прибора (рисунок 2.9.1.-2) представляет собой жесткую корзину, которая поддерживает 3 прозрачных цилиндрических трубки длиной $(77,5 \pm 2,5)$ мм, внутренним диаметром $(33,0 \pm 0,5)$ мм и толщиной стенки $(2,5 \pm 0,5)$ мм. Каждая трубка имеет цилиндрический диск диаметром $(31,4 \pm 0,13)$ мм и толщиной $(15,3 \pm 0,15)$ мм, изготовленный из прозрачного материала с относительной плотностью 1,18–1,20. В каждом диске просверлено по 7 отверстий, каждое диаметром $(3,15 \pm 0,1)$ мм, одно из которых расположено в центре, а остальные шесть равномерно распределены по кругу диаметром 4,2 мм от центра диска. Трубки удерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя жесткими пластиковыми пластинами диаметром 97 мм и толщиной 9 мм с тремя отверстиями. Отверстия равноудалены от центра и находятся на одинаковом расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена плетеная сетка, изготовленная из проволоки из нержавеющей стали диаметром $(0,63 \pm 0,03)$ мм, с отверстиями размером $(2,0 \pm 0,2)$ мм. Пластины жестко удерживаются на расстоянии 77,5 мм друг от друга с помощью вертикальных металлических стержней, расположенных по краям. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзину к механическому устройству, способному поднимать и опускать ее плавно с постоянной частотой 29–32 цикла в минуту на расстояние (55 ± 2) мм.

Корзину погружают в жидкость, указанную в частной статье, в подходящем сосуде, предпочтительно в химический стакан вместимостью 1 литр. Объем жидкости в сосуде должен быть таким, чтобы при нахождении корзины в крайнем верхнем положении, проволочная сетка была погружена не менее чем на 15 мм ниже уровня жидкости; при нахождении корзины в самом нижнем положении, расстояние от сетки до дна химического стакана должно составлять не менее 25 мм, а верхние открытые концы трубок должны оставаться над поверхностью жидкости. Используют подходящее приспособление для поддержания жидкости при температуре от 35 °С до 39 °С.

Схема корзинок может несколько отличаться с учетом спецификаций для стеклянных трубок и плетеной сетки.

Методика. Испытание проводят на 6 таблетках и капсулах либо с одновременным использованием 2 корзинок, либо повторяя испытание. В каждую трубку помещают по 1 таблетке или капсуле и, если указано, диск; корзины помещают в стакан с указанной жидкостью. По истечении указанного времени вынимают корзину из жидкости и исследуют состояние таблеток или капсул. Все 6 таблеток или капсул должны распасться.

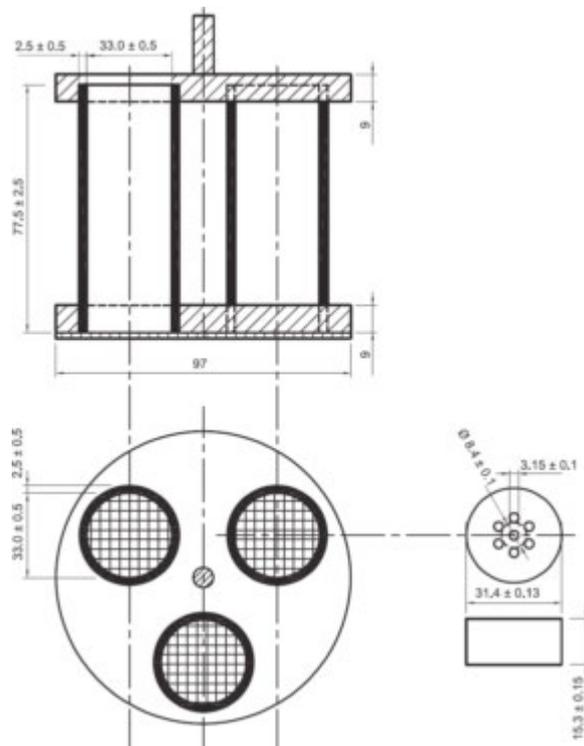


Рисунок 2.9.1.-2. Прибор В (размеры указаны в миллиметрах)

01/2013:20902

2.9.2. РАСПАДАЕМОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ И ПЕССАРИЕВ

Испытание на распадеемость позволяет определить, размягчаются или распадаются суппозитории или пессарии в пределах установленного времени, если они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Считают, что образцы распались, если:

- a) наблюдается полное растворение;
- b) компоненты суппозитория или пессария разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые вещества осели на дно, и растворимые компоненты растворились; в зависимости от состава и способа приготовления компоненты лекарственного средства могут быть распределены по одному или нескольким из вышеуказанных путей;
- c) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория или пессария твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;
- d) наблюдается разрыв желатиновой оболочки ректальной или вагинальной капсулы, позволяющий высвободиться ее содержимому;
- e) на перфорированном диске не осталось осадка или осадок, который остался, состоит из мягкой или пенообразной массы, не имеющей твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки).

Прибор. Прибор (рисунок 2.9.2.-1) состоит из прозрачного стеклянного или пластмассового полого цилиндра с подходящей толщиной стенок, внутри которого с помощью трех держателей закреплено металлическое устройство, представляющее собой два перфорированных диска из нержавеющей стали, каждый с 39 отверстиями диаметром 4 мм; диаметр дисков близок внутреннему диаметру цилиндра; диски закреплены на расстоянии 30 мм друг от друга. Испытание проводят, используя три таких прибора, помещая в каждый по единственному образцу. Каждый прибор помещают в стакан вместимостью не менее 4 литров, наполненный водой с температурой от 36 °С до 37 °С, если иного не указано в частной статье. Все приборы также могут быть помещены в один сосуд емкостью не менее 12 литров. Стакан оборудован медленной мешалкой и

устройством, удерживающим цилиндры в вертикальном положении не менее чем на 90 мм ниже поверхности воды и позволяющим их переворачивать, не вынимая из-под воды.

Методика. Испытывают три суппозитория или пессария. Каждый образец помещают на нижний диск устройства, устанавливают устройство в цилиндр прибора и закрепляют его. Помещают прибор в сосуд с водой и начинают испытание. Приборы переворачивают каждые 10 мин. По истечении времени, указанного в частной статье, исследуют образцы. Лекарственное средство выдерживает испытание, если все образцы распались.

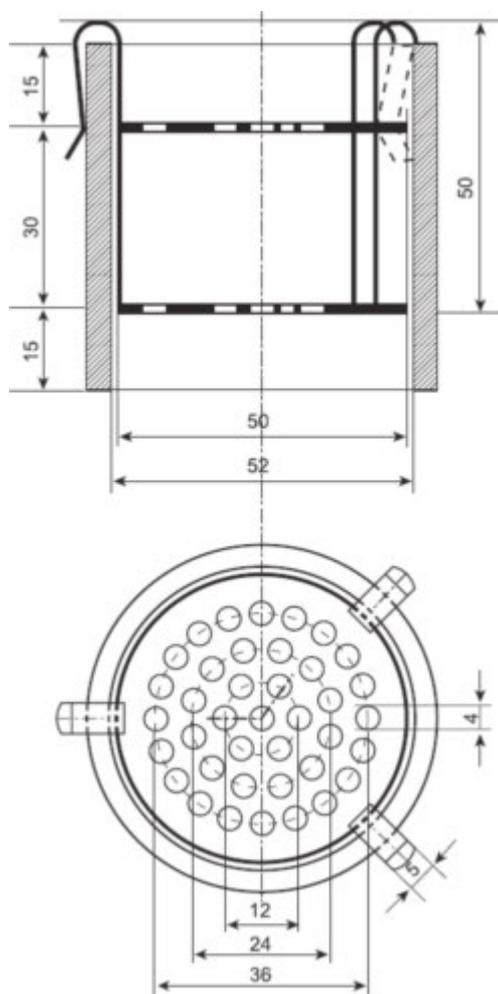


Рисунок 2.9.2.-1. Прибор для определения распадаемости суппозиториев и пессариев (размеры указаны в миллиметрах)

МЕТОД ИСПЫТАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

Применяют описанный выше прибор, установленный на держателях (см. рисунок 2.9.2.-2). Прибор помещают в химический стакан подходящего диаметра, который содержит воду с температурой от 36 °С до 37 °С. Поверхность воды должна быть немного ниже верхнего перфорированного диска. Затем с помощью пипетки прибавляют воду с температурой от 36 °С до 37 °С до тех пор, пока перфорацию диска не будет покрывать однородная пленка воды. Испытывают три вагинальные таблетки. Каждую в отдельности помещают на верхний диск устройства, накрывают прибор стеклянной пластинкой, чтобы поддерживать соответствующие условия влажности. По истечении времени, указанного в частной статье, исследуют образцы. Лекарственное средство выдерживает испытание, если все образцы распались.

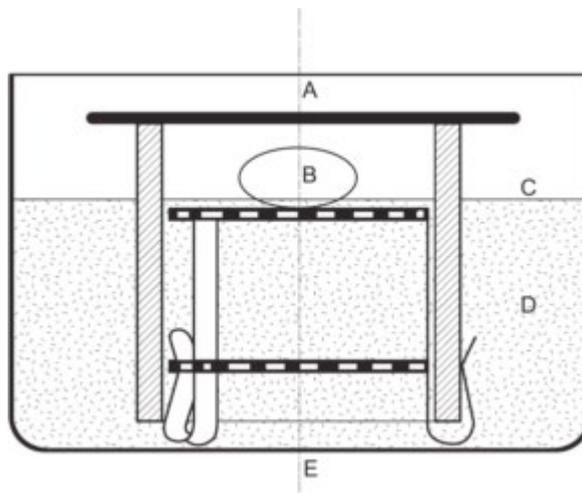


Рисунок 2.9.2.-2.

А – стеклянная пластина;
 В – вагинальная таблетка;
 С – поверхность воды;
 D – вода; E – стакан.

01/2013:20903

2.9.3. ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

Данное испытание используют для определения соответствия требованиям по растворению для оральных твердых дозированных форм. В данной главе под дозированной единицей понимают 1 таблетку, или 1 капсулу или указанное количество.

[#]Если нет других указаний в частной статье, проведение теста «Растворение» не является обязательным для жевательных таблеток, поливитаминных лекарственных средств и в других случаях, для которых обоснована неинформативность данного теста.[#]

ПРИБОР

Прибор 1 (Прибор с корзинкой). Прибор состоит из: выполненного из стекла или другого инертного прозрачного материала¹ сосуда, который может быть закрыт крышкой; мотора; вала; цилиндрической корзинки (вращающийся элемент). Сосуд частично погружен в водяную баню подходящего размера или нагревается с помощью специального приспособления, например нагревательной рубашки. Водяная баня или приспособление для нагрева должны позволять поддерживать в течение испытания температуру внутри сосуда ($37 \pm 0,5$) °С и постоянное легкое движение среды растворения. Никакие части прибора, а также окружение, в котором агрегат расположен, не должны создавать чувствительных движений, тряски или вибраций за исключением плавного вращения перемешивающего элемента. Желательно, чтобы прибор позволял наблюдать за раствором и за перемешиванием во время испытания. Сосуд вместимостью 1 литр имеет цилиндрическую форму и полусферическое дно; высота от 160 мм до 210 мм, внутренний диаметр от 98 мм до 106 мм. Стенки наверху сосуда загнуты. Для предупреждения испарения может быть использована плотно подогнанная крышка². Вал расположен таким образом, чтобы его ось не отклонялась от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм в любой ее точке, и вращение было плавным, без заметного качания, способного повлиять на результаты. Используют устройство для регулирования скорости вращения, способное устанавливать ее и поддерживать в заданном диапазоне ± 4 %.

¹ Материал не должен сорбировать испытуемый образец, реагировать или взаимодействовать с ним.

² Если используется крышка, она должна иметь отверстия, позволяющие быстро поместить туда термометр и отбирать пробы.

Компоненты вала и корзинки изготавливают из нержавеющей стали (тип 316 или эквивалентный) согласно спецификации, приведенной на рисунке 2.9.3.-1.



Рисунок 2.9.3.-1. *Прибор 1. Вращающаяся корзинка (размеры указаны в миллиметрах)*

Могут использоваться корзинки, покрытые слоем золота толщиной около 2,5 мкм (0,0001 дюйма). Дозированную единицу перед началом каждого испытания помещают в сухую корзинку. Расстояние между внутренней частью дна сосуда и дном корзинки во время испытания поддерживают равным (25 ± 2) мм.

Прибор 2 (Прибор с лопастью-мешалкой). Используют тот же прибор, что описан выше, за исключением того, что в качестве перемешивающего элемента используют лопасть и вал. Вал расположен таким образом, чтобы его ось не отклонялась от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм в любой ее точке, и вращение было плавным, без заметного качания, способного повлиять на результаты. Вертикальная осевая линия лопасти проходит сквозь ось вала таким образом, что нижняя часть лопасти совпадает с нижней частью вала. Спецификации для лопасти приведены на рисунке 2.9.3.-2. Расстояние между внутренней частью дна сосуда и нижней частью лопасти во время испытания поддерживают равным (25 ± 2) мм. Металлические или подходящие инертные жесткие лопасть и вал должны составлять единое целое. Может быть использована модель, состоящая из двух частей, при условии, что во время испытания они остаются надежно соединенными. Лопасть и вал мешалки могут быть покрыты подходящим инертным материалом. Раствор начинают перемешивать после того, как дозированная единица достигнет дна. Для предотвращения всплывания дозированной единицы к ней может быть прикреплен небольшой кусочек инертного материала, например, несколько витков проволочной спирали. Одно из возможных приспособлений для погружения приведено на рисунке 2.9.3.-3. Могут быть использованы и другие валидированные приспособления для погружения дозированной единицы.

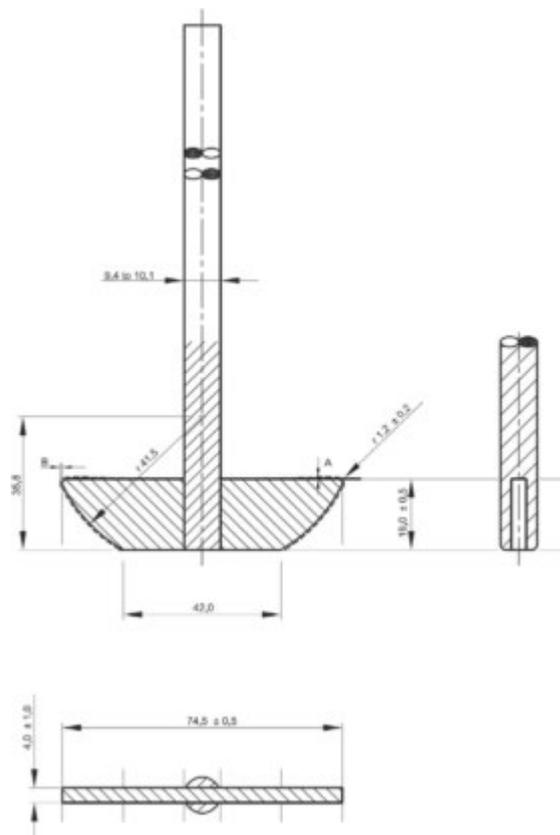


Рисунок 2.9.3.-2. *Прибор 2. Вращающаяся лопасть (размеры указаны в миллиметрах)*

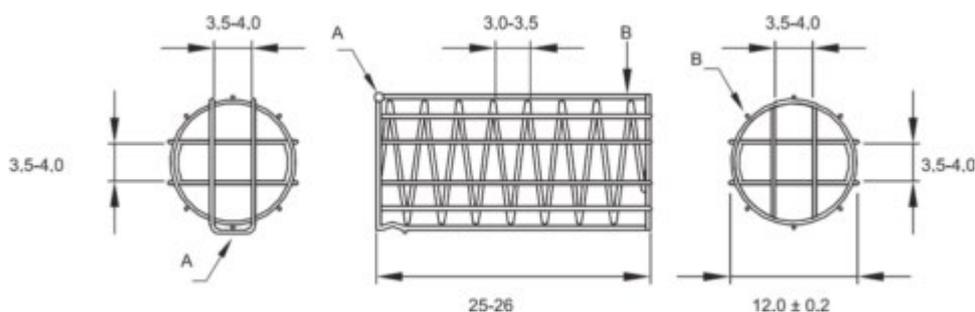


Рисунок 2.9.3.-3. *Альтернативное приспособление для погружения (синкер) (размеры указаны в миллиметрах)*

A – кислотоустойчивый проволочный зажим;
 B – кислотоустойчивая проволочная основа.

Прибор 3 (Прибор с поршневым цилиндром). Прибор состоит из набора цилиндрических плоскодонных стеклянных сосудов; набора стеклянных поршневых цилиндров; инертной гарнитуры (из нержавеющей стали или иного подходящего материала) и сит, выполненных из подходящего не сорбирующего и не реагирующего материала, и созданных таким образом, чтобы подходить к верхним и нижним отверстиям поршневых цилиндров; мотора и передаточного механизма для совершения возвратно-поступательных движений цилиндров вертикально внутри сосудов и, при необходимости, для горизонтального перемещения поршневых цилиндров к различным рядам сосудов. Сосуды частично погружены в водяную баню подходящего размера, поддерживающую в течение испытания температуру $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Никакие части агрегата, а также окружение, в котором агрегат расположен, не должны создавать чувствительных движений, тряски или вибраций, за исключением плавного вертикального возвратно-поступательного движения цилиндра. Используют устройство для регулирования частоты движений, способное устанавливать ее и поддерживать в заданном диапазоне $\pm 5\%$. Желательно, чтобы прибор позволял наблюдать во время испытания за образцами и за двигающимися цилиндрами. Сосуды снабжают колпачками, предотвращающими испарение во время испытания. Если

не указано иное, составляющие прибора должны соответствовать спецификации, приведенной на рисунке 2.9.3.-4.

Расхождение в размерах А и В не должно превышать 0,5 мм при вращении по центральной оси. Допуски составляют $\pm 1,0$ мм, если нет других указаний.

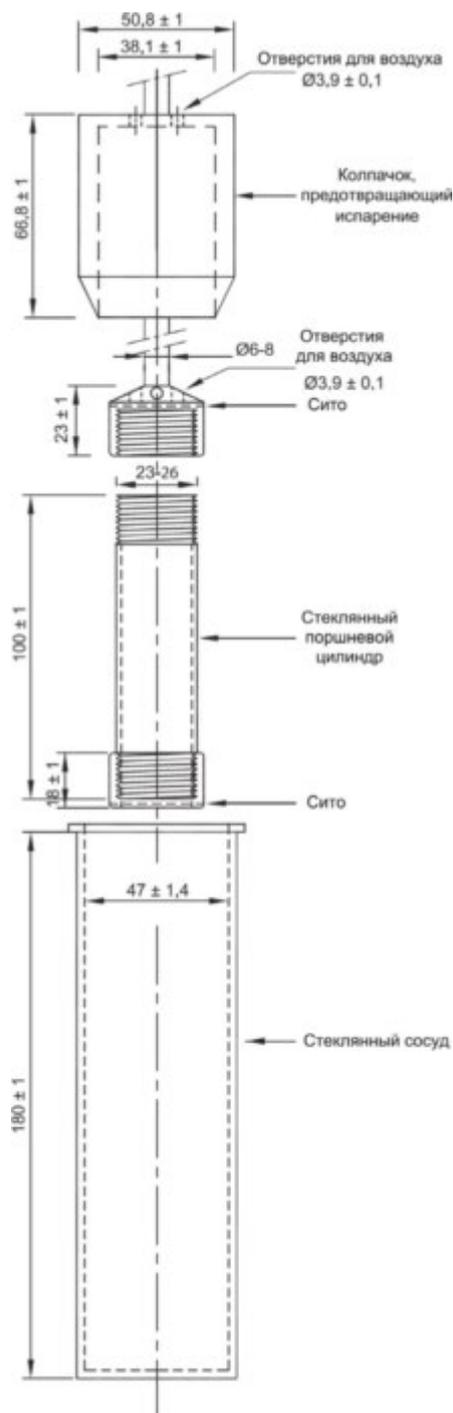


Рисунок 2.9.3.-4. Прибор 3. Стеклоный сосуд и поршневой цилиндр (размеры указаны в миллиметрах)

Прибор 4 (Прибор с проточной кюветой). Прибор состоит из резервуара и насоса для среды растворения; проточной кюветы; водяной бани, поддерживающей температуру среды при $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Используют кюветы специфицированного размера. Насос прокачивает среду растворения через проточную кювету. Насос имеет диапазон изменения объема подачи растворителя от 240 мл/ч до 960 мл/ч, стандартные скорости потока 4 мл/мин, 8 мл/мин и 16 мл/мин. Насос должен обеспечивать стабильный поток ($\pm 5\%$ от номинальной скорости потока); профиль потока синусоидальный с пульсацией (120 ± 10) пульсов в минуту. Так же может быть использован насос без пульсации. Процедуры проведения испытаний с использованием прибора с проточной кюветой должны быть описаны с учетом скорости потока и возможной пульсации. Проточная кювета (см. рисунки

2.9.3.-5 и 2.9.3.-6) изготавливается из прозрачного инертного материала, устанавливается в вертикальном положении и имеет фильтрующую систему, предотвращающую просачивание нерастворившихся частиц из верхней части кюветы. Стандартные диаметры кювет 12 мм и 22,6 мм. Конусовидное дно обычно заполнено мелкими стеклянными шариками диаметром около 1 мм с одним шариком диаметром 5 мм, расположенным в вершине конуса для предотвращения попадания жидкости в трубку. Для позиционирования некоторых дозированных форм возможно наличие держателя для таблетки (см. рисунки 2.9.3.-5 и 2.9.3.-6). Кювету помещают в водяную баню с температурой $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

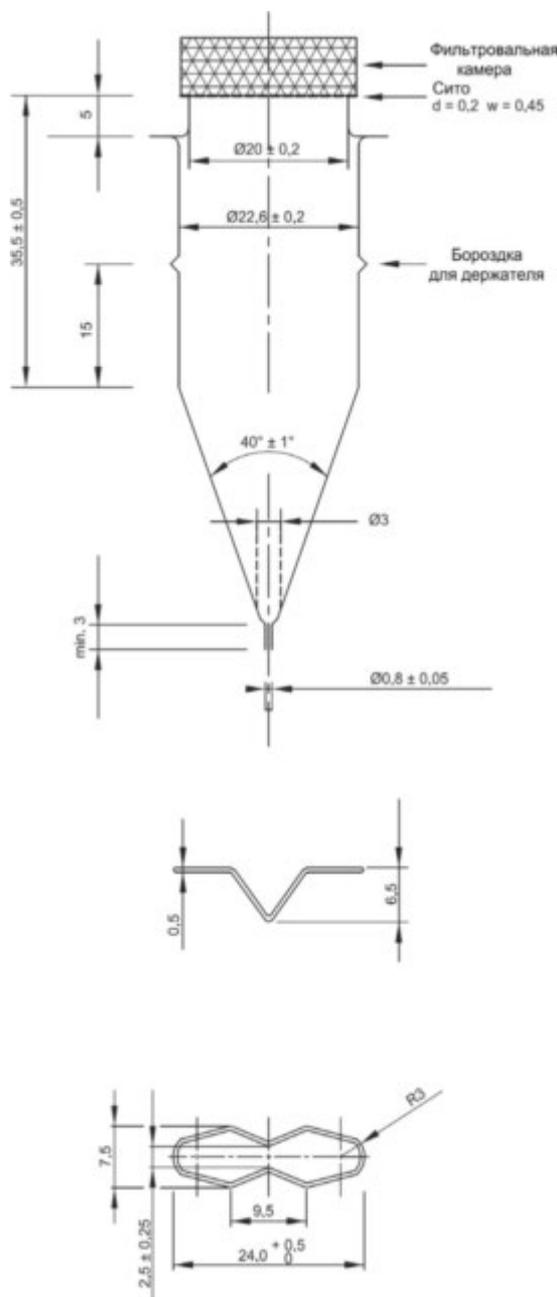


Рисунок 2.9.3.-5. Прибор 4. Большая кювета для таблеток и капсул (сверху) и большой держатель таблеток (снизу) (размеры указаны в миллиметрах)

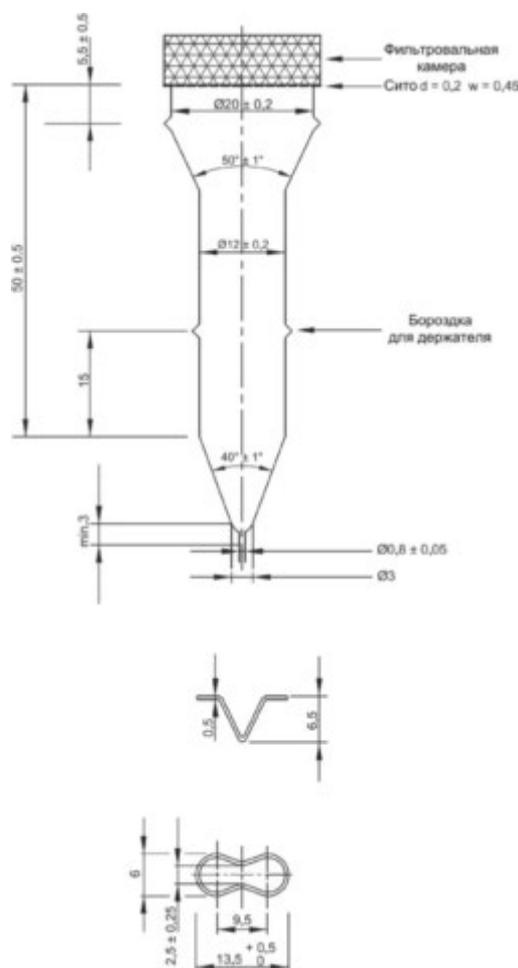


Рисунок 2.9.3.-6. Прибор 4. Малая кювета для таблеток и капсул (сверху) и малый держатель таблеток (снизу) (размеры указаны в миллиметрах)

Для фиксации кюветного отделения используют зажим и два уплотнительных кольца. Насос находится отдельно от ячейки растворения для предотвращения ее вибрации, вызываемой насосом. Насос не должен располагаться на более высоком уровне, чем колбы-резервуары. Соединения трубками должны быть по возможности короткими. Используют подходящие инертные трубки, такие как политетрафторэтиленовые, с внутренним диаметром 1,6 мм и инертные фланцевые соединения.

Пригодность прибора. Определение пригодности прибора для растворения должно включать соответствие требованиям по размерам и допускам, приведенным выше. Кроме того, критические параметры испытания, которые должны проверяться периодически при использовании, включают в себя объем и температуру среды растворения, скорость вращения (Прибор 1 и 2), скорость погружения (Прибор 3) и скорость потока среды (Прибор 4).

Пригодность характеристик прибора для растворения определяют периодически.

МЕТОДИКА

ПРИБОРЫ 1 И 2

Твердые дозированные формы с обычным высвобождением

Методика. Указанный объем среды растворения ($\pm 1\%$) помещают в сосуд указанного прибора. Собирают прибор, уравнивают среду растворения при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и вынимают термометр. Испытание также может быть проведено с термометром, помещенным в среду растворения при условии, что доказана эквивалентность получаемых результатов с испытанием без термометра в среде растворения.

Одну дозированную единицу помещают в прибор, стараясь избежать появления воздушных пузырьков на поверхности дозированной единицы. Испытание проводят с указанной скоростью вращения. По истечении указанного временного интервала или через

каждые установленные периоды времени отбирают пробу из пространства, расположенного посередине между поверхностью среды растворения и верхом вращающейся корзинки или лопасти и расположенного не менее чем 1 см от стенки сосуда. Если происходит неоднократный отбор проб, вместо отбираемой аликвоты в сосуд помещают равный ей объем среды растворения с температурой 37 °С или, если доказано, что восполнение не является необходимым, учитывают изменение объема при проведении расчетов. Сосуды закрывают крышками и периодически проверяют температуру среды. Проводят анализ с помощью подходящего метода количественного определения¹. Повторяют испытание со следующими дозированными единицами.

¹ Если не указано, что фильтрование не является необходимым, образцы фильтруют немедленно после отбора. Используют инертный фильтр, который не вызывает абсорбции активного вещества или не содержит экстрагируемых веществ, способных повлиять на анализ.

Если для отбора проб используется автоматизированное оборудование или прибор модифицирован каким-либо иным способом, необходимо подтверждение того, что получаемые результаты эквивалентны результатам, получаемым с использованием прибора, описанного в данном разделе.

Среда растворения. Используют подходящую среду растворения. Указанный объем соответствует объему, отмерянному при температуре от 20 °С до 25 °С. Если средой растворения является буфер, доводят его значение рН таким образом, чтобы оно не отличалось более чем на 0,05 от указанного значения рН. Растворенные газы могут вызывать образование пузырьков, способных изменять результаты испытания. В таких случаях перед проведением испытания они должны быть удалены².

² Может быть использован следующий способ деаэрации: среду нагревают при аккуратном перемешивании до температуры около 41 °С, немедленно фильтруют под вакуумом через фильтр с размером пор 0,45 мкм или менее при интенсивном перемешивании и продолжают перемешивать под вакуумом в течение 5 мин. Также может быть использован иной валидированный метод удаления растворенных газов.

Время. Если в спецификации указано только одно время растворения, испытание может быть проведено в более короткий промежуток времени при условии, что выполняются требования по минимальному растворенному количеству. Пробы должны отбираться только в указанное время с точностью $\pm 2\%$.

Твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением.

Среда растворения. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением.

Время. Точки отбора проб (обычно 3) указывают в часах.

Твердые дозированные формы с замедленным высвобождением

Методика. Используют Метод А или Метод В.

МЕТОД А

– *Кислотная стадия.* 750 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной помещают в сосуд и собирают прибор. Выдерживают среду для уравнивания при температуре $(37 \pm 0,5)$ °С. Помещают одну дозированную единицу в прибор, закрывают сосуд крышкой и проводят испытание при указанной скорости вращения. Через 2 часа растворения в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной отбирают аликвоту жидкости и немедленно продолжают испытание, как указано в Буферной стадии. Анализ аликвот проводят с помощью подходящего метода количественного определения.

– *Буферная стадия.* Завершают операции по прибавлению буфера и доведению рН в течение 5 мин. Проводя испытание при указанной скорости вращения, в сосуд прибавляют 250 мл 0,20 М раствора натрия фосфата додекагидрата Р, предварительно подогретого до температуры $(37 \pm 0,5)$ °С. При необходимости доводят 2 М раствором кислоты хлористоводородной Р или 2 М раствором натрия гидроксида до значения рН $(6,8 \pm 0,05)$. Продолжают испытание в течение 45 мин или в течение указанного времени. По истечении

указанного периода времени отбирают аликвоту жидкости и проводят анализ с помощью подходящего метода количественного определения.

МЕТОД В

– *Кислотная стадия.* 1000 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной помещают в сосуд и собирают прибор. Выдерживают среду для уравнивания при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Помещают одну дозированную единицу в прибор, закрывают сосуд крышкой и проводят испытание при указанной скорости вращения. Через 2 часа растворения в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной отбирают аликвоту жидкости и немедленно продолжают испытание, как указано в Буферной стадии. Анализ аликвот проводят с помощью подходящего метода количественного определения.

– *Буферная стадия.* Используют заранее приготовленный и уравновешенный при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ буфер. Из сосуда выливают кислоту и прибавляют 1000 мл буферного раствора со значением рН 6,8, приготовленного смешиванием 3 объемов 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной с 1 объемом 0,20 М раствора натрия фосфата додекагидрата Р, доведенного при необходимости 2 М раствором кислоты хлористоводородной Р или 2 М раствором натрия гидроксида до значения рН $(6,8 \pm 0,05)$. Этот же результат может быть достигнут путем замены сосуда с кислотой на другой сосуд, содержащий буферный раствор, и перенесением дозированной единицы в этот сосуд. Продолжают испытание в течение 45 мин или в течение указанного времени. По истечении указанного периода времени отбирают аликвоту жидкости и проводят анализ с помощью подходящего метода количественного определения.

Время. Если не указано иного, все временные периоды должны быть соблюдены с точностью $\pm 2\%$.

ПРИБОР 3

Твердые дозированные формы с обычным высвобождением

Методика. Указанный объем среды растворения ($\pm 1\%$) помещают в каждый сосуд прибора. Собирают прибор, уравнивают среду растворения при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и вынимают термометр. Помещают по одной дозированной единице в каждый поршневой цилиндр, стараясь избежать образования пузырьков воздуха на поверхности дозированных единиц, и немедленно включают прибор. При поднятии и погружении поршневого цилиндра общее расстояние, на которое он двигается, должно составлять 9,9–10,1 см. По истечении указанного временного интервала или через каждые установленные периоды времени отбирают пробу из пространства, расположенного между поверхностью среды растворения и дном каждого сосуда. Анализ проводят, как указано. При необходимости повторяют испытание на дополнительных дозированных единицах.

Вместо отбираемой аликвоты в сосуд помещают равный ей объем среды растворения с температурой 37°C или, если доказано, что восполнение не является необходимым, учитывают изменение объема при проведении расчетов. Сосуды на время проведения испытания закрывают колпачками и периодически проверяют температуру среды.

Среда растворения. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Прибора 1 и 2.

Время. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Приборов 1 и 2.

Твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Приборов 3.

Среда растворения. Как указано для твердых дозированных форм с пролонгированным высвобождением для Приборов 1 и 2.

Время. Как указано для твердых дозированных форм с пролонгированным высвобождением для Приборов 1 и 2.

Твердые дозированные формы с замедленным высвобождением

Методика. Как указано для твердых дозированных форм с замедленным высвобождением для Приборов 1 и 2, метод В, используя один ряд сосудов для среды

кислотной стадии, а другой ряд – для буферной стадии. Используют указанный объем среды (обычно 300 мл).

Время. Как указано для твердых дозированных форм с замедленным высвобождением для Приборов 1 и 2.

ПРИБОР 4

Твердые дозированные формы с обычным высвобождением

В указанную кювету помещают стеклянные шарики. Сверху стеклянных шариков или, если указано, в проволочный держатель помещают одну дозированную единицу. Присоединяют фильтрующий элемент и соединяют части с помощью подходящего фиксирующего приспособления. С помощью насоса через дно кюветы подают среду растворения при температуре $(37 \pm 0,5)$ °С со скоростью, измеренной с точностью 5 %. Через каждые установленные периоды времени собирают фракции элюата. Анализ проводят, как указано. Повторяют испытание на дополнительных дозированных единицах.

Среда растворения. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Приборов 1 и 2.

Время. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Приборов 1 и 2.

Твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Методика. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Прибора 4.

Среда растворения. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Прибора 4.

Время. Как указано для твердых дозированных форм с обычным высвобождением для Прибора 4.

Твердые дозированные формы с замедленным высвобождением

Методика. Как указано для твердых дозированных форм с замедленным высвобождением для Приборов 1 и 2, метод В, используя указанные среды.

Время. Как указано для твердых дозированных форм с замедленным высвобождением для Приборов 1 и 2.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Твердые дозированные лекарственные формы с обычным высвобождением

Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество растворившегося действующего вещества соответствует таблице 2.9.3.-1. Количество Q – нормируемое количество растворившегося действующего вещества, выраженное в процентах от номинального содержания (содержания, указанного в разделе «Состав»); кроме этого, значения 5 %, 15 % и 25 % выражены в процентах от номинального содержания и имеют ту же размерность, что и Q . Если результат не соответствует уровню S_1 , то продолжают испытание в соответствии с уровнем S_2 , если результат не соответствует уровню S_2 , то продолжают испытание в соответствии с уровнем S_3 .

Таблица 2.9.3.-1

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерий приемлемости
S_1	6	Каждая единица не менее $Q + 5\%$
S_2	6	Среднее значение из 12 единиц ($S_1 + S_2$) равно или более Q , и ни одной единицы менее $Q - 15\%$
S_3	12	Среднее значение из 24 единиц ($S_1 + S_2 + S_3$) равно или более Q , не более 2 единиц менее $Q - 15\%$ и ни одной единицы менее $Q - 25\%$

Твердые дозированные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением

Если нет других указаний в частной статье, испытуемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество растворившегося

действующего вещества соответствует таблице 2.9.3.-2. Если результат не соответствует уровню L_1 , то продолжают испытание в соответствии с уровнем L_2 , если результат не соответствует уровню L_2 , то продолжают испытание в соответствии с уровнем L_3 . Предельные значения количества растворившегося действующего вещества выражают в процентах от номинального содержания. Предельные значения включают каждое значение Q_i – нормируемое количество растворившегося действующего вещества в каждый заданный момент времени. В случае если нормируется более чем 1 интервал значений, критерии приемлемости применяются отдельно к каждому интервалу.

Таблица 2.9.3.-2

Уровень	Количество испытываемых единиц	Критерий приемлемости
L_1	6	Ни одно индивидуальное значение не лежит за пределами каждого заданного интервала значений и ни одно индивидуальное значение не должно быть менее нормируемого значения на момент завершения испытания
L_2	6	Среднее значение из 12 единиц ($L_1 + L_2$) не лежит за пределами каждого заданного интервала значений и среднее значение не должно быть менее нормируемого значения на момент завершения испытания; ни одно индивидуальное значение не выходит за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания; и ни одно индивидуальное значение не должно быть менее нормируемого значения на момент завершения испытания более чем на 10 % от номинального содержания
L_3	12	Среднее значение из 24 единиц ($L_1 + L_2 + L_3$) не лежит за пределами каждого заданного интервала значений и среднее значение не должно быть менее нормируемого значения на момент завершения испытания; не более 2 из 24 единиц могут выходить за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания; не более 2 из 24 единиц могут выходить за пределы заданного интервала значений более чем на 10 % от номинального содержания на момент завершения испытания; ни одно индивидуальное значение не выходит за пределы заданного интервала значений более чем на 20 % от номинального содержания или не должно быть менее нормируемого значения на момент завершения испытания более чем на 20 % от номинального содержания

Твердые дозированные лекарственные формы с замедленным высвобождением

Кислотная стадия. Если нет других указаний в частной статье, испытываемое лекарственное средство выдерживает требования этой части теста «Растворение», когда количество высвободившегося/растворившегося действующего вещества в процентах от номинального содержания соответствует таблице 2.9.3.-3. Если результат обеих стадий (кислотной и буферной) не соответствует первым двум уровням (A_1 , A_2 и B_1 , B_2) то продолжают испытание в соответствии с третьим уровнем (A_3 и B_3).

Таблица 2.9.3.-3

Уровень	Количество испытываемых единиц	Критерий приемлемости
A_1	6	Ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 10 %
A_2	6	Среднее значение степени растворения из 12 единиц ($A_1 + A_2$) не превышает 10 %, и ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 25 %
A_3	12	Среднее значение степени растворения из 24 единиц ($A_1 + A_2 + A_3$) не превышает 10 % и ни одно индивидуальное значение степени растворения не превышает 25 %

Буферная стадия. Если нет других указаний в частной статье, испытываемое лекарственное средство выдерживает требования теста «Растворение», когда количество

высвободившегося/растворившегося действующего вещества соответствует таблице 2.9.3.-4, где Q – нормируемое общее количество растворившегося действующего вещества в ходе обеих стадий (кислотной и буферной), выраженное в процентах от номинального содержания (кроме этого, значения 5 %, 15 % и 25 % выражены в процентах от номинального содержания и имеют ту же размерность, что и Q). Если нет других указаний в частной статье, то значение Q принимают равным 75 %. Если результат обеих стадий (кислотной и буферной) не соответствует первым двум уровням (A_1 , A_2 и B_1 , B_2), то продолжают испытание в соответствии с третьим уровнем (A_3 и B_3).

Таблица 2.9.3.-4

Уровень	Количество испытываемых единиц	Критерий приемлемости
B_1	6	Каждая единица не менее $Q + 5 \%$
B_2	6	Среднее значение из 12 единиц ($B_1 + B_2$) равно или более Q , и ни одной единицы менее $Q - 15 \%$
B_3	12	Среднее значение из 24 единиц ($B_1 + B_2 + B_3$) равно или более Q , не более 2 единиц менее $Q - 15 \%$, и ни одной единицы менее $Q - 25 \%$

Рекомендации по испытанию «Растворение» приведены в общей статье 5.17.1.

01/2013:20904

2.9.4. ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРЕЙ

Данный тест используется для определения степени растворения действующих веществ трансдермальных пластырей.

1. МЕТОД СБОРНОГО ДИСКА

Оборудование. Используют мешалку и конструкцию сосуда прибора с лопастью-мешалкой, описанного в тесте «Растворение» твердых дозированных форм (2.9.3) с добавлением сборного диска из нержавеющей стали (ССД – сборный стальной диск) в виде сетки с размером отверстий 125 мкм (рисунок 2.9.4.-1).



Рисунок 2.9.4.-1. Сборный диск

ССД удерживает систему на дне сосуда и спроектирован таким образом, чтобы минимизировать мертвый объем между ССД и дном сосуда. На ССД параллельно низу лопасти мешалки крепится пластырь поверхностью высвобождения кверху. Во время

испытания расстояние между низом лопасти-мешалки и поверхностью пластыря в ССД должно составлять (25 ± 2) мм (см. рисунок 2.9.4.-2). Испытание выполняют при температуре $(32 \pm 0,5)$ °С. Во время испытания сосуд следует закрывать, чтобы избежать испарения.

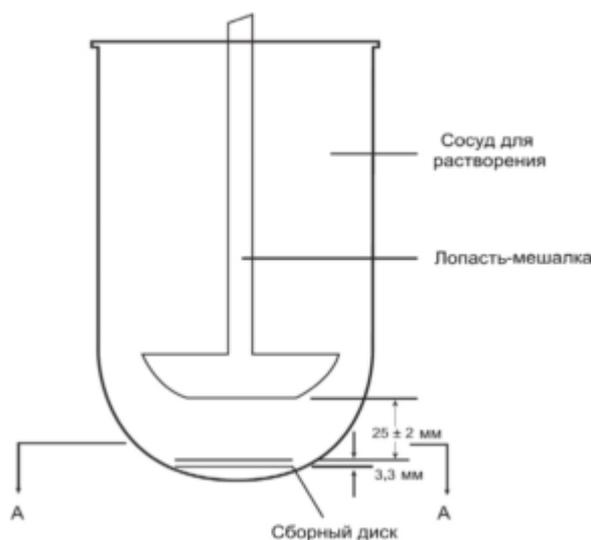


Рисунок 2.9.4.-2. Лопасть-мешалка и диск

Методика. Помещают указанный в частной статье объем среды растворения в сосуд и доводят температуру до $(32 \pm 0,5)$ °С. Пластырь помещают на ССД, убедившись в том, чтобы поверхность высвобождения пластыря была максимально распластана на диске. Пластырь может крепиться к ССД с помощью клея или двусторонней клейкой ленты. Предварительно следует проверить, не влияют ли клей или лента на результаты испытания и не адсорбируются ли на них действующие вещества. Прижимают пластырь поверхностью высвобождения кверху на адгезивную сторону ССД таким образом, чтобы он не выходил за края диска. Для этого, а также для того, чтобы убедиться в однородности лекарственного средства и равномерности его распределения на поверхности, для испытания можно отрезать точно отмерянную часть пластыря. Эти же действия могут использоваться для достижения необходимых условий погружения. Но эти действия не могут быть применены к пластырям мембранного типа. Пластырь, прикрепленный к ССД, помещают на дно сосуда поверхностью высвобождения пластыря вверх. Немедленно включают мешалку, например, со скоростью 100 об/мин. Через определенные промежутки времени отбирают пробу из участка между поверхностью среды растворения и верхушкой лопасти мешалки не менее чем в 1 см от стенки сосуда.

Анализируют пробу, при необходимости учитывают поправку на изменение объема. Повторяют испытание с несколькими пластырями.

2. МЕТОД ЯЧЕЙКИ

Оборудование. Используют мешалку и конструкцию сосуда прибора с лопастью-мешалкой, описанного в тесте «Растворение» твердых дозированных форм (2.9.3) с добавлением экстракционной ячейки (*ячейка*).

Ячейка выполнена из химически инертного материала и состоит из *основания*, *крышки* и при необходимости *мембраны*, которая помещается на пластырь для его изоляции от среды, которая может повлиять на физико-химические свойства пластыря (рисунок 2.9.4.-3).

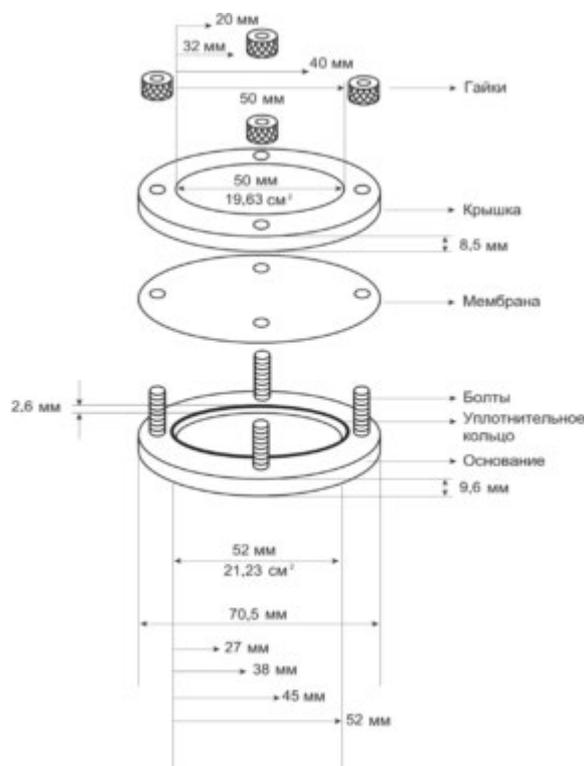


Рисунок 2.9.4.-3. Экстракционная ячейка

Основание. Центральная часть основания имеет полость, в которую помещается пластырь. Глубина полости – 2,6 мм, диаметр должен соответствовать размеру испытуемого пластыря. Можно использовать следующие диаметры: 27 мм, 38 мм, 45 мм и 52 мм, что соответствует объемам 1,48 мл, 2,94 мл, 4,13 мл и 5,52 мл.

Крышка. Крышка имеет отверстие в центре, диаметром в соответствии с размером испытуемого пластыря. Таким образом, пластырь будет располагаться точно в центре, а поверхность высвобождения будет ограничена. Используются следующие диаметры: 20 мм, 32 мм, 40 мм и 50 мм, что соответствует площадям 3,14 см², 8,03 см², 12,56 см² и 19,63 см². Крышка удерживается с помощью гаек, накрученных на болты, вставленные в основание. Между крышкой и основанием помещается уплотнительное кольцо, которое надевается прямо на сосуд.

Экстракционная ячейка. Ячейка позволяет удерживать пластырь поверхностью высвобождения кверху в горизонтальном положении параллельно нижнему краю лопасти-мешалки. Расстояние между лопастью и поверхностью пластыря должно составлять (25±2) мм (см. рисунок 2.9.4.-4). Испытание выполняют при температуре (32±0,5) °С. Во время испытания сосуд следует закрывать, чтобы избежать испарения.

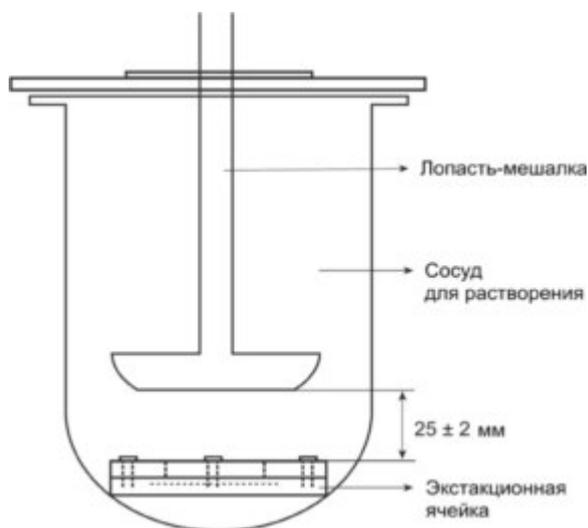


Рисунок 2.9.4.-4. Мешалка над экстракционной ячейкой (размеры указаны в миллиметрах)

Методика. Помещают указанный в частной статье объем среды растворения в сосуд и доводят до необходимой температуры. Пластырь помещают поверхностью высвобождения вверх точно по центру ячейки. Закрывают *ячейку*, если необходимо, используют гидрофобное вещество (например, вазелин) для смазывания плоских поверхностей для более плотного соединения. Помещают ячейку на дно резервуара. Немедленно включают мешалку, например, со скоростью 100 об/мин. Через определенные промежутки времени отбирают пробу из участка между поверхностью среды растворения и верхушкой лопасти мешалки не менее чем в 1 см от стенки сосуда.

Анализируют пробу, при необходимости учитывают поправку на изменение объема. Повторяют испытание с несколькими пластырями.

3. МЕТОД ВРАЩАЮЩЕГОСЯ ЦИЛИНДРА

Оборудование. Используют прибор с лопастью-мешалкой, описанный в тесте «Растворение» твердых дозированных форм (2.9.3). Мешалку и вал заменяют на цилиндрический вращающийся элемент из нержавеющей стали (*цилиндр*) (рисунок 2.9.4.-5). Перед началом испытания пластырь помещают в *цилиндр*. Расстояние между внутренней поверхностью дна сосуда и цилиндром в процессе испытания составляет (25 ± 2) мм. Испытание выполняют при температуре $(32 \pm 0,5)$ °С. Во время испытания сосуд следует закрывать, чтобы избежать испарения.

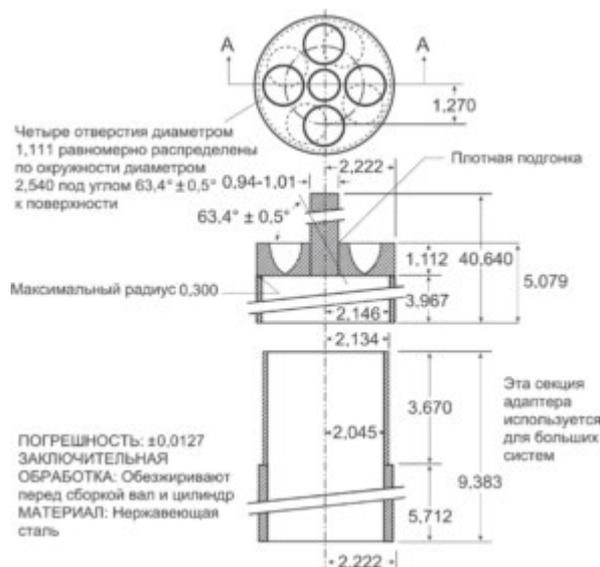


Рисунок 2.9.4.-5. Вращающийся цилиндр (размеры указаны в сантиметрах)

Методика. Указанное в частной статье количество среды растворения помещают в сосуд и доводят до температуры $(32 \pm 0,5)$ °С. Удаляют защитную ленту и помещают пластырь клейкой стороной на кусочек инертной пористой мембраны. Размер мембраны со всех сторон должен быть на 1 см больше пластыря. Пластырь помещают на чистую поверхность таким образом, чтобы с ней контактировала мембрана. Можно использовать два способа прикрепления пластыря к цилиндру:

– наносят подходящий клей на мембрану и при необходимости на заднюю поверхность пластыря;

– используют двустороннюю клейкую ленту, которую крепят к внешней стенке *цилиндра*.

Несильно надавливая, тщательно прикрепляют пластырь нелипкой стороной к цилиндру так, чтобы поверхность высвобождения находилась в контакте со средой растворения и длинная ось пластыря соответствовала окружности *цилиндра*.

Предварительно следует проверить, не влияют ли клей или лента на результаты испытаний и не адсорбируются ли на них действующие вещества.

Цилиндр помещают в прибор и немедленно включают мешалку, например, со скоростью 100 об/мин. Через определенные промежутки времени отбирают пробу из

участка между поверхностью среды растворения и верхушкой вращающегося цилиндра не менее чем в 1 см от стенки сосуда.

Анализируют пробу, при необходимости учитывают поправку на изменение объема. Повторяют испытание с несколькими пластырями.

Оценка результатов. Лекарственное средство выдерживает испытание, если количество действующего вещества, высвобожденного из пластыря, во временных точках отбора проб, выраженное в количестве на единицу площади в единицу времени, соответствует предписанным пределам, указанным в частных статьях.

01/2013:20905

2.9.5. ОДНОРОДНОСТЬ МАССЫ ДЛЯ ЕДИНИЦЫ ДОЗИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

20 единиц дозированного лекарственного средства или содержимое каждого из 20 контейнеров, в случае однодозовых лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в таблице 2.9.5.-1. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в два раза превышающую значение, указанное в таблице 2.9.5.-1.

Таблица 2.9.5.-1

Лекарственная форма	Средняя масса	Допустимое отклонение, %
Таблетки (без оболочки и покрытые пленочной оболочкой)	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7,5
	250 мг или более	5
Капсулы, гранулы (без оболочки, однодозовые) и порошки (однодозовые)	Менее 300 мг	10
	300 мг и более	7,5
Порошки для приготовления лекарственных средств для парентерального применения* (однодозовые)	Более 40 мг	10
Суппозитории и пессарии	Для всех случаев	5
Порошки для приготовления глазных капель и примочек	Менее 300 мг	10
	300 мг и более	7,5

* Если средняя масса равна 40 мг и менее, лекарственное средство подлежит испытанию на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного средства (2.9.6).

Для капсул и порошков для приготовления лекарственных средств для парентерального применения испытание проводят, как описано ниже.

[#] Данное испытание не проводится для поливитаминных лекарственных средств и для лекарственных средств, содержащих микроэлементы, если нет других указаний в частной статье.[#]

КАПСУЛЫ

Взвешивают невскрытую капсулу. Затем вскрывают капсулу таким образом, чтобы не была потеряна какая-либо часть оболочки, и удаляют как можно полнее ее содержимое. В случае капсул с мягкой оболочкой промывают оболочку подходящим растворителем и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Затем взвешивают оболочку. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого капсулы. Повторяют процедуру с другими 19 капсулами.

ПОРОШКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Удаляют бумажную этикетку с поверхности контейнера. Контейнер моют снаружи и сушат. Затем контейнер вскрывают и тотчас взвешивают. Осторожно постукиванием

освобождают контейнер от содержимого как можно полнее, ополаскивают его, если необходимо, *водой P* и затем *96 % спиртом P* и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч или, если природа контейнера не позволяет использовать нагревание при этой температуре, сушат при более низкой температуре до постоянной массы. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого контейнера. Повторяют процедуру с остальными 19 контейнерами.

01/2013:20906

2.9.6. ОДНОРОДНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ЕДИНИЦЕ ДОЗИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства основывается на количественном определении содержания в индивидуальных однодозовых единицах лекарственного средства с целью выяснения, находится ли это содержание внутри пределов, установленных по отношению к среднему содержанию в испытуемом образце.

Данное испытание не проводится для поливитаминных лекарственных средств и для лекарственных средств, содержащих микроэлементы, если нет других указаний в частных статьях.

Метод. Используя аналитическую методику, указанную в частной статье, определяют содержание действующего вещества в каждой из 10 дозированных единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме.

Применяют критерии тестов А, В или С, как указано в статье для испытываемой дозированной формы.

ТЕСТ А

Таблетки, порошки для приготовления лекарственных средств для парентерального применения, глазные вставки, суспензии для инъекций. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание в каждой его однодозовой единице находится в пределах 85–115 % от среднего содержания. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в одной единице выходит за вышеуказанные пределы или если содержание хотя бы в одной единице выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания.

Если содержание в одной единице лекарственного средства выходит за пределы 85–115 %, но находится в пределах 75–125 %, определяют содержание в каждой из 20 дополнительных однодозовых единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной из проанализированных 30 единиц выходит за пределы 85–115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания.

ТЕСТ В

Капсулы, порошки для приготовления лекарственных средств не для парентерального применения, гранулы, суппозитории, пессарии. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной единице выходит за пределы 85–115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания в лекарственном средстве. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в трех единицах выходит за пределы 85–115 % от среднего содержания или если хотя бы в одной единице выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания.

Если содержание в двух или трех единицах лекарственного средства выходит за пределы 85–115 %, но находится в пределах 75–125 %, определяют содержание в каждой из 20 дополнительных однодозовых единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в трех из проанализированных 30 единиц выходит за пределы 85–115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания.

ТЕСТ С

Трансдермальные пластыри. Лекарственное средство выдерживает испытание, если среднее содержание в 10 однодозовых единицах находится в пределах 90–110 % от содержания, указанного в разделе «Состав», и если содержание в каждой из 10 единиц находится в пределах 75–125 % от среднего содержания.

01/2013:20907

2.9.7. ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОЧКИ НА ИСТИРАНИЕ

В данной статье приведено руководство для определения истираемости таблеток без оболочки. Описанное испытание обычно пригодно для большинства таблеток. Определение прочности таблеток на истирание дополняет другие данные о прочности, например, прочность таблеток на излом.

Используют барабан с внутренним диаметром от 283 мм до 291 мм и глубиной от 36 мм до 40 мм, изготовленный из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться (см. рисунок 2.9.7.-1). Одна сторона барабана съемная. При каждом обороте барабана таблетки приводятся в движение посредством изогнутой лопасти с внутренним диаметром от 75,5 мм до 85,5 мм, расположенной между центром барабана и его наружной стенкой. Внешний диаметр центрального кольца от 24,5 мм до 25,5 мм. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего скорость вращения около (25 ± 1) об/мин. Таким образом, при каждом обороте барабана таблетки падают, переворачиваясь или скользя, на стенку барабана или друг на друга.

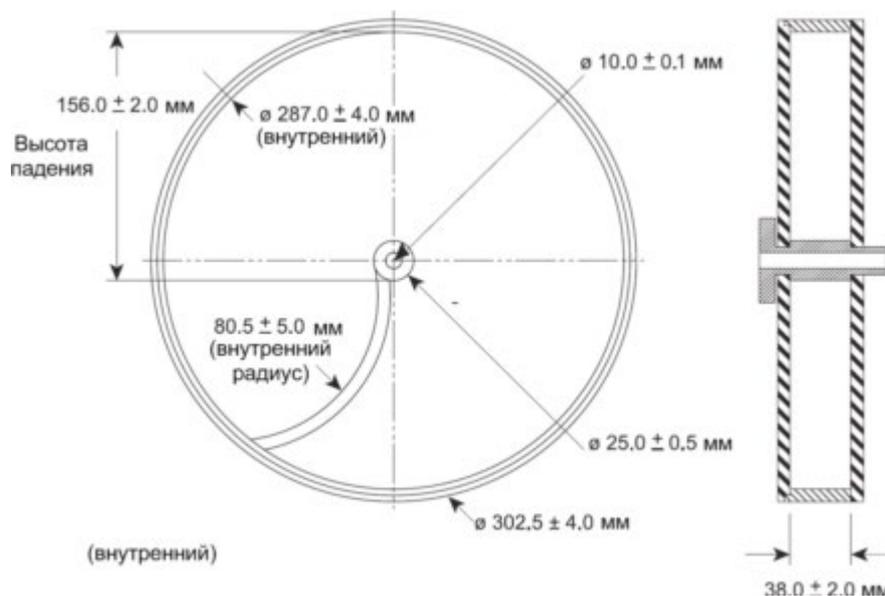


Рисунок 2.9.7.-1. Прибор для определения прочности таблеток на истирание

При массе одной таблетки 650 мг или менее для испытания берут такое количество целых таблеток, чтобы их общая масса находилась как можно ближе к 6,5 г. При массе одной таблетки более 650 мг для анализа используют 10 целых таблеток. Перед испытанием таблетки тщательно обеспыливают. Затем таблетки точно взвешивают и помещают в барабан. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают, снова тщательно обеспыливают и точно взвешивают.

Обычно испытание проводят один раз. Если по окончании испытания обнаруживается явное присутствие треснувших, расколотых или поломанных таблеток, считают, что лекарственное средство не выдержало испытание. Если результаты испытания тяжело интерпретировать или если потеря в массе получилась большей, чем необходимо, испытание повторяют еще два раза и находят среднее из трех полученных результатов. В качестве максимальной потери в массе (полученной в одном испытании или средней,

рассчитанной по трем испытаниям) для большинства лекарственных средств обычно принимают значение 1,0 %.

Если размер таблеток или их форма приводит к получению невоспроизводимых результатов, устанавливают основание барабана таким образом, чтобы оно находилось под углом 10° к горизонтали для того, чтобы таблетки не образовывали группы, когда они лежат вплотную друг к другу, и падали свободно.

Шипучие таблетки и таблетки для разжевывания могут иметь иные требования к истираемости. В случае гигроскопичных таблеток испытание необходимо проводить в условиях контролируемой влажности окружающей среды. Допускается использование приборов с барабаном с двойной лопастью или с более чем с одним барабаном для проведения одновременного испытания нескольких образцов.

01/2013:20908

2.9.8. ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК НА СЖАТИЕ

Испытание позволяет определить прочность таблеток на сжатие при определенных условиях путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток.

ПРИБОР

Прибор представляет собой два расположенные друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зоны контакта с таблеткой. Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н.

МЕТОДИКА

Таблетку помещают между зажимами, принимая во внимание ее форму, а также разделительную линию и надпись, если они есть. Для всех измерений таблетка должна быть ориентирована одинаково по отношению к направлению прилагаемой силы. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Эта методика неприменима при использовании полностью автоматизированного прибора.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Необходимо указывать среднее, минимальное и максимальное значения измеренной силы в ньютонах. Также указывают тип использованного прибора и, если необходимо, ориентацию таблеток.

01/2013:20909

2.9.9. ИЗМЕРЕНИЕ КОНСИСТЕНЦИИ МЕТОДОМ ПЕНЕТРОМЕТРИИ

Испытание позволяет измерить в установленных и валидированных условиях проникновение объекта в испытуемый образец, находящийся в контейнере определенной формы и размера.

ПРИБОР

Прибор состоит из пенетromетра, представляющего собой штатив и проникающий объект. Образец пенетromетра показан на рисунке 2.9.9.-1.

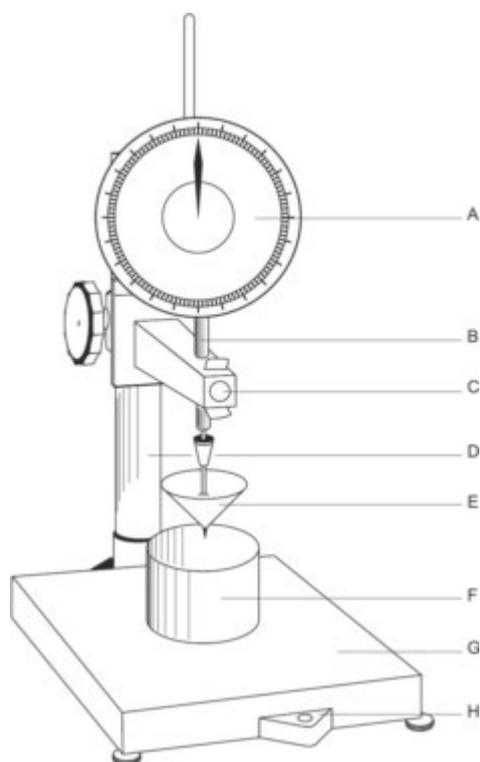


Рисунок 2.9.9.-1. Пенетрометр

- А – шкала, показывающая глубину проникновения, проградуированная в десятичных долях миллиметра;
- В – вертикальный стержень, который поддерживает и вводит проникающий объект;
- С – устройство для автоматического введения проникающего объекта в течение постоянного времени;
- Д – устройство, обеспечивающее вертикальное положение проникающего объекта и горизонтальное положение основания; Е – проникающий объект (см. рисунки 2.9.9.-2 и 2.9.9.-3);
- Ф – контейнер; G – горизонтальное основание;
- Н – контроль горизонтального положения основания.

Штатив состоит из следующих частей:

- вертикальный стержень, который поддерживает и направляет проникающий объект;
- горизонтальный стержень;
- устройство, которое обеспечивает вертикальное положение проникающего объекта;
- устройство, которое поддерживает горизонтальное положение основания;
- устройство для ввода и извлечения проникающего объекта;
- шкала, проградуированная в десятичных долях миллиметра, показывающая глубину проникновения.

Проникающий объект изготовлен из соответствующего материала, имеет гладкую поверхность и определенную форму, размер и массу.

Пример проникающего объекта приведен на рисунках 2.9.9.-2 и 2.9.9.-3.

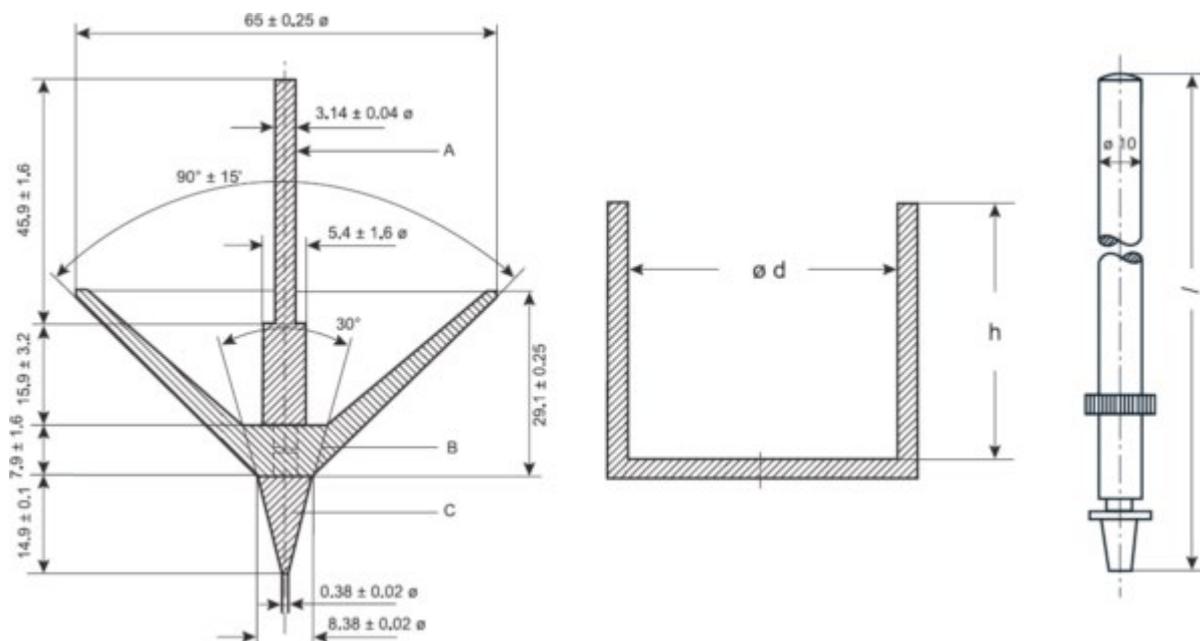


Рисунок 2.9.9.-2. Воронка ($m = 102,5$ г), контейнер ($d = 102$ мм или 75 мм, $h \geq 62$ мм) и стержень ($l = 162$ мм, $m = 47,5$ г) (размеры указаны в миллиметрах)

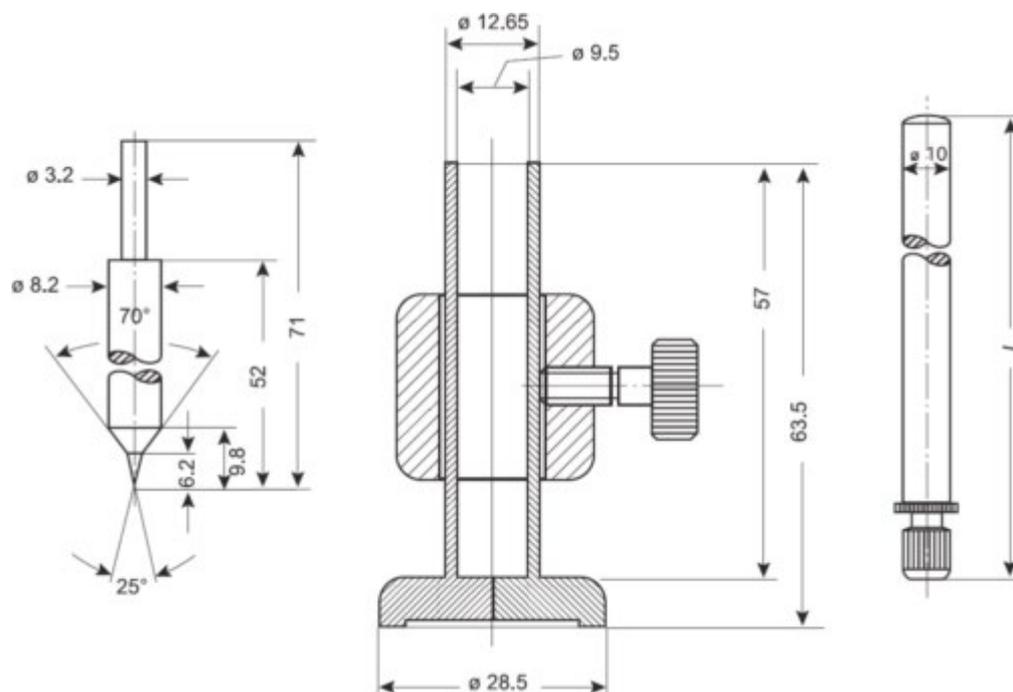


Рисунок 2.9.9.-3. Микроворонка ($m = 7,0$ г), контейнер и стержень ($l = 116$ мм, $m = 16,8$ г) (размеры указаны в миллиметрах)

МЕТОДИКА

Перед испытанием образец подготавливают одним из методов:

А. Аккуратно наполняют доверху три контейнера, исключая образование пузырьков воздуха. Если необходимо, разглаживают поверхность и выдерживают образцы при температуре $(25 \pm 0,5)$ °C в течение 24 ч, если нет других указаний в частной статье.

В. Три испытуемых образца выдерживают при температуре $(25 \pm 0,5)$ °C в течение 24 ч. В течение 5 мин подходящим способом нарезают образцы и аккуратно наполняют три контейнера доверху, исключая образование пузырьков воздуха. Если необходимо, разглаживают поверхность.

С. Расплавляют три испытуемых образца и аккуратно наполняют три контейнера доверху, исключая образование пузырьков воздуха. Образцы выдерживают при температуре $(25 \pm 0,5)$ °C в течение 24 ч, если нет других указаний в частной статье.

Определение проникновения. На основании пенетрометра помещают испытуемый образец. Проверяют, чтобы поверхность образца была перпендикулярна вертикальной оси проникающего объекта. Доводят температуру проникающего объекта до $(25 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ и устанавливают в таком положении, чтобы наконечник слегка касался поверхности образца. Проникающий объект разблокируют и выдерживают в таком состоянии 5 с. Затем проникающий объект фиксируют и измеряют глубину проникновения. Испытание повторяют с двумя оставшимися контейнерами.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проникновение выражают в десятых долях миллиметра как среднее значение трех измерений. Если один из индивидуальных результатов отличается от среднего значения больше чем на 3 %, испытание повторяют и рассчитывают среднее значение и относительное среднеквадратичное отклонение шести испытаний.

01/2013:20912

2.9.12. СИТОВОЙ АНАЛИЗ

Степень измельчения образца может быть выражена размерами отверстий сит, соответствующих требованиям для неаналитических сит (2.1.4).

Степень измельчения порошков в случае определения ее с помощью просеивания выражают, учитывая номер использованного сита, либо с применением нижеприведенных терминов, либо, если такие термины не могут быть использованы, степень измельчения выражают в процентах вещества (m/m), проходящего через сито определенного размера.

При описании порошков используют следующую терминологию:

Грубый порошок. Не менее 95 % массы порошка проходит через сито (1400) и не более 40 % массы порошка проходит через сито (355).

Среднемелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка проходит через сито (355) и не более 40 % массы порошка проходит через сито (180).

Мелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка проходит через сито (180) и не более 40 % массы порошка проходит через сито (125).

Очень мелкий порошок. Не менее 95 % массы порошка проходит через сито (125) и не более 40 % массы порошка проходит через сито (90).

Если указано сито одного номера, не менее 97 % массы порошка должно проходить через указанное сито, если нет других указаний в частной статье.

[#]В случае измельченного лекарственного растительного сырья должны выдерживаться требования к степени измельчения, указанные в статье «[#]Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное», если нет других указаний в частной статье.[#]

Для определения степени измельчения порошка собирают сита, порошок полностью просеивают и взвешивают каждую фракцию.

[#]Степень измельчения указывают в скобках; например, измельченный образец с частицами, проходящими сквозь сито с размером стороны отверстия 5600 мкм, обозначают как измельченный образец (5600).[#]

[#]МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ПОРОШКОВ

Если нет других указаний в частной статье, грубые, среднемелкие порошки в количестве 25–100 г помещают на соответствующее сито, встряхивают в течение 10 мин, периодически постукивая по ситу. Для мелких и очень мелких порошков навеска образца не должна превышать 25 г, сито встряхивают в течение 20 мин. Если порошки закупоривают отверстия во время просеивания, допускается осторожная прочистка нижней поверхности сита. Навеску порошка, время и условия просеивания указывают в частной статье.

[#]МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Если нет других указаний в частной статье, лекарственное растительное сырье в количестве 25–100 г помещают на соответствующее сито, снабженное плотно пригнанным приемным лотком и крышкой, и просеивают, не допуская дополнительного измельчения. Просеивание измельченных частиц считается законченным, если количество сырья, прошедшего сквозь сито при дополнительном просеве в течение 1 мин, составляет менее 1 % от оставшегося на сите.

01/2013:20914

2.9.14. УДЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ

Испытание предназначено для измерения удельной площади поверхности сухих порошков, прошедших сквозь сито, и выражается в метрах квадратных на грамм. Молекулярный поток, который может повлиять на результаты испытания порошков, размеры частиц которых составляют несколько микрометров, не учитывают в уравнении, которое используется для расчета удельной площади поверхности.

ПРИБОР

Прибор состоит из следующих частей:

(а) *пропускная камера* (см. рисунок 2.9.14.-1), состоящая из цилиндра, имеющего внутренний диаметр $(12,6 \pm 0,1)$ мм (A), изготовленного из стекла или нержавеющей металла. Дно камеры герметично соединено (например, посредством адаптера) с манометром (рисунок 2.9.14.-2). На расстоянии (50 ± 15) мм от верхушки ячейки имеется выступ шириной 0,5–1 мм. На выступе фиксируется перфорированный металлический диск (B), выполненный из нержавеющей металла толщиной $(0,9 \pm 0,1)$ мм. Диск перфорирован 30–40 отверстиями с диаметром 1 мм, равномерно распределенными по всей поверхности.

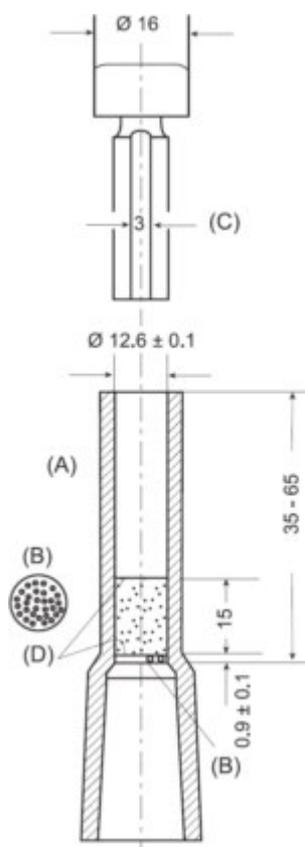


Рисунок 2.9.14.-1. Пропускная камера (размеры указаны в миллиметрах)

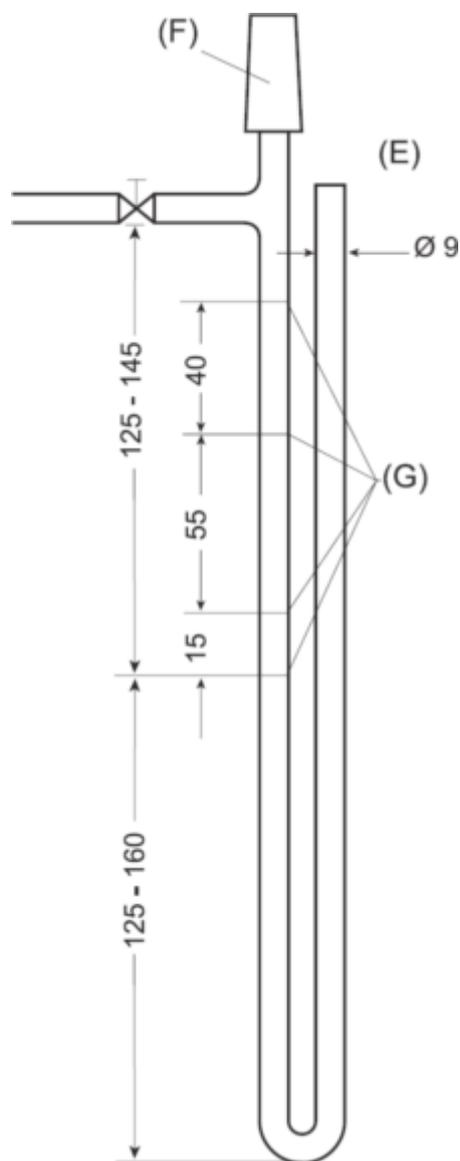


Рисунок 2.9.14.-2. Манометр (размеры указаны в миллиметрах)

Поршень (С) изготовлен из нержавеющей металла и подогнан к камере с зазором не более 0,1 мм. Дно поршня имеет острые края перпендикулярно по отношению к центральной оси. На одной стороне поршня имеется воздушный дренаж длиной 3 мм и 0,3 мм глубиной. Верхушка поршня имеет воротник, который при погружении поршня в камеру соприкасается с верхушкой камеры. Расстояние между дном поршня и верхушкой перфорированного диска (В) составляет (15 ± 1) мм.

Диски из фильтровальной бумаги (D) имеют ровные края и диаметр, совпадающий с внутренним диаметром камеры.

(b) U-образный манометр (E) (рисунок 2.9.14.-2) изготовлен из стеклянной трубки с внешним диаметром 9 мм и внутренним диаметром 7 мм. Верхушка одного из плеч манометра герметично соединена с пропускной камерой (F). На плечо манометра, соединенное с пропускной камерой, нанесена линия на 125–145 мм ниже верхушки выпускного отверстия, расположенного сбоку. Еще три линии расположены на 15 мм, 70 мм и 110 мм выше этой линии (G). Выпускное отверстие, расположенное на 250–305 мм выше дна манометра, используется для вакуумирования плеча манометра, соединенного с пропускной камерой. Кран выпускного отверстия располагается не далее чем на 50 мм от плеча манометра. Манометр установлен таким образом, чтобы его плечи были расположены вертикально. До нижней метки он заполнен дибутилфталатом P, содержащим липофильную краску.

Испытуемый порошок следует предварительно высушить и пропустить через сито (например, № 125). Массу порошка, необходимую для выполнения испытания, рассчитывают по формуле:

$$M = V \cdot \rho \cdot (1 - \varepsilon), \quad (1)$$

где:

V – насыпной объем уплотненного слоя порошка;

ρ – плотность испытуемого вещества, г/мл;

ε – пористость уплотненного слоя.

Изначально пористость принимают равной 0,5 и учитывают при расчете массы (M) испытуемого порошка по формуле (1).

Фильтровальный диск помещают на верхушку металлического диска (B). Взвешивают необходимое количество испытуемого порошка с точностью до 1 мг. Помещают порошок в чистую взвешенную пропускную камеру, осторожно заполняют камеру таким образом, чтобы получилась ровная поверхность, и накрывают слой порошка вторым фильтровальным диском. Медленно сдавливают порошок поршнем, стараясь избежать вращения. Надавливают на поршень до тех пор, пока он полностью не погрузится в пропускную камеру. Если это невозможно, следует уменьшить количество порошка, взятого для испытания. Если напротив, сопротивление недостаточно, следует увеличить количество порошка. В этом случае пористость нужно рассчитать еще раз. Через 10 с поршень удаляют.

Пропускную камеру герметично соединяют с манометром. Отсасывают из манометра воздух с помощью резиновой груши до тех пор, пока уровень окрашенной жидкости не установится на уровне верхней метки. Перекрывают кран и проверяют герметичность прибора, закрыв верхний конец камеры, например, резиновой пробкой. Удаляют пробку и с помощью таймера замеряют время, необходимое для опускания столбика жидкости со второй до третьей метки.

Полученное значение используют при расчете удельной площади поверхности (S), которую выражают в метрах квадратных на грамм, с помощью следующей формулы:

$$S = \frac{K \cdot \sqrt{\varepsilon^3} \cdot \sqrt{t}}{\rho \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \sqrt{\eta}}, \quad (2)$$

где:

t – время, необходимое для опускания столбика жидкости со второй до третьей метки, с;

η – динамическая вязкость воздуха, мПа/с (см. таблицу 2.9.14.-1);

K – константа прибора, рассчитанная по формуле (4);

ρ – плотность испытуемого вещества, г/мл;

ε – пористость уплотненного слоя порошка.

ГРАДУИРОВКА ПРИБОРА

Насыпной объем уплотненного слоя порошка определяют методом ртутного смещения, как описано ниже.

Два диска из фильтровальной бумаги помещают в пропускную камеру, прижимают вниз с помощью стержня, диаметр которого немного меньше диаметра камеры, до тех пор, пока фильтровальные диски не будут горизонтально лежать на перфорированном металлическом диске. Камеру заполняют ртутью, удаляя пузырьки воздуха со стенок, и отсасывают ее избыток таким образом, чтобы на верху камеры получилась ровная поверхность. Если клетка изготовлена из материала, способного вступать в реакцию с ртутью, предварительно смазывают камеру и металлический диск тонким слоем вазелинового масла. Сливают ртуть в стакан и определяют ее массу (M_A) и температуру.

Создают уплотненный слой, используя образец сравнения порошка, и снова заполняют клетку ртутью до образования плоской поверхности на верху клетки. Затем ртуть сливают в стакан и снова определяют ее массу (M_B) и температуру. Рассчитывают насыпной объем (V) уплотненного порошка по формуле:

$$V = \frac{M_A - M_B}{\rho_{Hg}}, \quad (3)$$

где:

$M_A - M_B$ – разница количества ртути, г;

ρ_{Hg} – плотность ртути при данной температуре, г/мл.

Повторяют измерения дважды, используя каждый раз новую порцию порошка. Колебания рассчитанного объема (V) не должны превышать 0,01 мл. Используют среднее значение, рассчитанное по трем испытаниям.

Константу прибора K определяют, используя стандартный порошок с известной удельной площадью поверхности, по методике, приведенной ниже:

Рассчитывают необходимое количество порошка по формуле (1), используя указанную плотность и найденный по формуле (3) объем уплотненного порошка.

Гомогенизируют и разрыхляют порошок, встряхивая его в течение 2 мин в бутылке вместимостью 100 мл. Создают уплотненный слой порошка и измеряют время истечения, как указано ранее. Рассчитывают константу прибора (K) по формуле:

$$K = \frac{S_{sp} \cdot \rho \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \sqrt{\eta}}{\sqrt{\varepsilon^3} \times \sqrt{t}}, \quad (4)$$

где:

S_{sp} – известная удельная площадь поверхности стандартного порошка;

ρ – плотность испытуемого вещества, г/мл;

ε – пористость компактного слоя порошка;

t – время, необходимое для опускания столбика жидкости со второй до третьей метки, с;

η – динамическая вязкость воздуха, мПа/с (см. таблицу 2.9.14.-1).

Плотность ртути и вязкость воздуха при различных температурах приведены в таблице 2.9.14.-1.

Таблица 2.9.14.-1

Температура, °С	Плотность ртути, г/мл	Вязкость воздуха (η), мПа/с	$\sqrt{\eta}$
16	13,56	0,018 00	0,1342
17	13,56	0,018 05	0,1344
18	13,55	0,018 10	0,1345
19	13,55	0,018 15	0,1347
20	13,55	0,018 19	0,1349
21	13,54	0,018 24	0,1351
22	13,54	0,018 29	0,1353
23	13,54	0,018 34	0,1354
24	13,54	0,018 39	0,1356

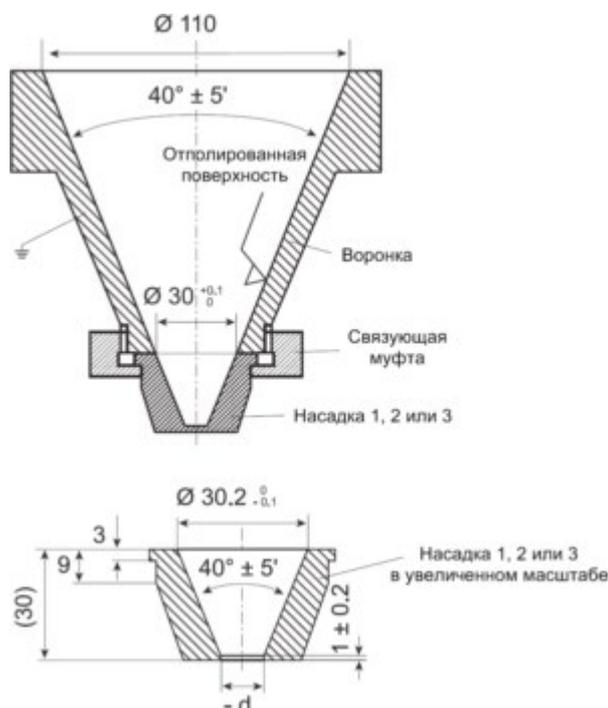
01/2013:20916

2.9.16. СЫПУЧЕСТЬ

Испытание на сыпучесть предназначено для определения способности материала, состоящего из твердых частиц (например, порошков и гранул) течь в вертикальном направлении при заданных условиях.

ПРИБОР

В зависимости от сыпучести испытуемого образца используют воронки с выходным стволом или без выходного ствола, с разными углами и диаметрами выходных отверстий. Типовые воронки показаны на рисунках 2.9.16.-1 и 2.9.16.-2. Воронка поддерживается в вертикальном положении при помощи специального приспособления. Вся конструкция должна быть защищена от вибрации[#] (метод неподвижной воронки)[#].



Насадка	Диаметр (d) выходного отверстия (мм)
1	(10±0,01)
2	(15±0,01)
3	(25±0,01)

Рисунок 2.9.16.-1. Воронка и насадка. Насадку изготавливают из нержавеющей кислотоупорной стали (V4A, CrNi) (размеры указаны в миллиметрах)

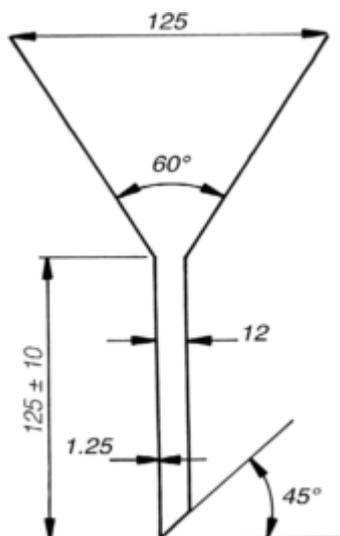


Рисунок 2.9.16.-2. (Размеры указаны в миллиметрах)

В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто подходящим способом, помещают без уплотнения навеску испытуемого образца, взвешенную с точностью 0,5 %. Количество испытуемого образца зависит от его насыпного объема и от типа использованного прибора. Открывают выходное отверстие воронки и определяют время, необходимое для истечения испытуемого образца из воронки. Проводят три измерения.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сыпучесть выражают в секундах и десятых долях секунд, отнесенных к 100 г образца. Результаты зависят от условий хранения испытуемого образца.

Результаты могут быть представлены следующим образом:

- a) как среднее значение полученных результатов при условии, что ни один из трех результатов не отклоняется от среднего значения более чем на 10 %;
- b) в виде диапазона значений, если отдельные результаты отклоняются от среднего значения более чем на 10 %;
- c) в виде графика зависимости массы от времени истечения;
- d) указывают бесконечное время, если образец полностью не вытек через воронку.

01/2013:20917

2.9.17. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗВЛЕКАЕМОГО ОБЪЕМА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Суспензии и эмульсии необходимо встряхивать перед извлечением содержимого и перед определением его плотности. Масляные и вязкие лекарственные средства при необходимости предварительно нагревают, согласно указаниям на этикетке, и встряхивают перед извлечением содержимого. Перед измерением объема содержимое охлаждают до температуры 20–25 °С.

ОДНОДОЗОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ

Если номинальный объем составляет 10 мл и более, испытывают один контейнер, если номинальный объем более 3 мл, но менее 10 мл, испытывают три контейнера, если номинальный объем составляет 3 мл и менее, испытывают пять контейнеров. Содержимое каждого контейнера по отдельности извлекают с помощью сухих шприцев для подкожного введения вместимостью не более чем тройной измеряемый объем, имеющих иглу 21 калибра длиной не менее 2,5 см.

Вытесняют пузырьки воздуха из шприца и иглы, содержимое переливают в специальный сухой градуированный цилиндр, избегая опорожнения иглы. Вместимость цилиндра должна быть достаточной для того, чтобы измеряемый объем составлял не менее 40 % градуированной части цилиндра. Другим способом объем содержимого в миллилитрах можно рассчитать путем деления массы испытуемого лекарственного средства на плотность.

Содержимое подходящего числа контейнеров, имеющих номинальный объем 2 мл и менее, может быть объединено при выполнении измерений. При этом для извлечения содержимого каждого контейнера следует использовать отдельный сухой шприц. Для контейнеров, содержимое которых имеет объем 10 мл и более, допускается переливание лекарственного средства непосредственно в цилиндр или предварительно взвешенный стакан.

Полученный объем не должен быть меньше номинального объема. Для контейнеров с объемом 2 мл и менее полученный объем должен быть не менее суммы объединенных номинальных объемов.

МНОГОДОЗОВЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ

Для лекарственных средств, предназначенных для инъекционного введения, на этикетке обязательно указывают количество доз определенного объема. Выбирают один контейнер и проводят испытание, как для однодозовых контейнеров, используя столько шприцев, сколько доз лекарственного средства указано на контейнере.

Объем должен быть таковым, чтобы каждый шприц высвобождал дозу, не менее указанной на этикетке.

КАРТРИДЖИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО НАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ

Если номинальный объем составляет 10 мл и более, испытывают один контейнер, если номинальный объем составляет более 3 мл, но менее 10 мл, испытывают три контейнера, если номинальный объем составляет 3 мл и менее, испытывают пять контейнеров. При необходимости к контейнеру присоединяют принадлежности (иглу, поршень, шприц) и переносят все содержимое, избегая опорожнения иглы, в сухую тарированную мензурку путем медленного и постоянного давления на поршень. Извлекаемый объем рассчитывают путем деления массы содержимого каждого контейнера на плотность лекарственного средства.

Измеренный объем для каждого контейнера должен быть не меньше номинального объема.

ИНФУЗИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Отбирают один контейнер. Содержимое переносят в сухой мерный цилиндр такой вместимости, чтобы определяемый объем заполнил не менее 40 % номинального объема цилиндра. Измеряют извлекаемый объем.

Полученный объем должен быть не меньше номинального объема, указанного на контейнере.

01/2013:20918

2.9.18. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ: АЭРОДИНАМИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ МЕЛКИХ ЧАСТИЦ

Испытание предназначено для определения характеристик мелких частиц облаков аэрозолей, образующихся при использовании лекарственных средств для ингаляций.

Для испытания используют один из описанных ниже приборов по указанной методике, если нет других указаний в частных статьях.

Измерение размеров ступени проводят периодически вместе с проверкой других размеров, являющихся критическими для эффективной работы импактора.

Обратный захват (для приборов D и E). Для того чтобы убедиться в эффективности захвата частиц, каждую пластинку покрывают глицерином, силиконовым маслом или подобной жидкостью с высокой вязкостью, обычно наносимой с помощью летучего растворителя. Процесс покрытия пластинки должен быть частью валидации методики и может отсутствовать, если это обосновано и утверждено.

Баланс масс. Общая масса активного вещества должна быть не менее 75 % и не более 125 % от средней высвобождаемой дозы, определенной в испытании на однородность высвобождаемой дозы. Это не является испытанием для ингалятора, однако, он может служить для подтверждения правильности результатов.

ПРИБОР А – СТЕКЛЯННЫЙ ИМПИНДЖЕР

Прибор изображен на рисунке 2.9.18.-1 (см. также таблицу 2.9.18.-1).

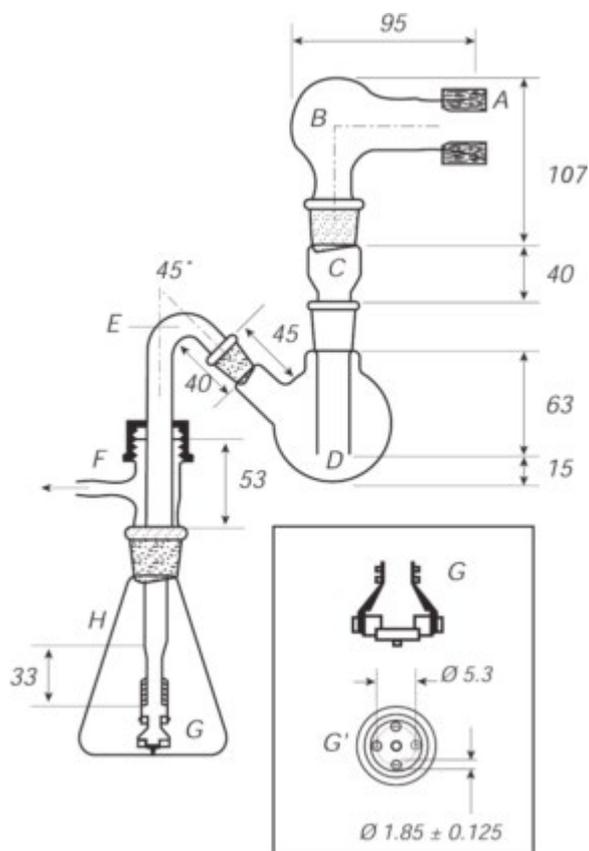


Рисунок 2.9.18.-1. Прибор А: стеклянный импиджер (размеры указаны в миллиметрах; допустимые отклонения ± 1 мм, если нет других указаний)

Таблица 2.9.18.-1

Спецификации компонентов для рисунка 2.9.18.-1

Код	Компонент	Описание	Размеры*
A	Адаптер мундштука	Формованный резиновый адаптер для мундштука	
B	Горло	Видоизмененная круглодонная колба: – входное отверстие из притертого стекла – воронка выпускного отверстия из притертого стекла	50 мл 29/32 24/29
C	Шея	Видоизмененный стеклянный адаптер: – входное отверстие из притертого стекла – воронка выпускного отверстия из притертого стекла Нижняя часть выпускного отверстия в виде трубки определенного диаметра: – диаметр трубки Отдельная тонкостенная трубка определенного диаметра: – наружный диаметр	24/29 24/29 14 17
D	Верхняя ударная камера	Видоизмененная круглодонная колба: – входное отверстие из притертого стекла – воронка выпускного отверстия из притертого стекла	100 мл 24/29 24/29
E	Соединительная трубка	Стеклообразная трубка со стенками средней толщины: – воронка из притертого стекла Согнутая часть и верхняя вертикальная часть: – наружный диаметр	14/23 13

		Нижняя вертикальная часть: – <i>наружный диаметр</i>	8
F	Резьба винта бокового адаптера	Пластмассовый наконечник винта Силиконовая резиновая прокладка PTFE шайба Стеклоплавильная резка винта, размер Выпускное отверстие для присоединения вакуумного насоса: – <i>минимальный диаметр</i>	28/13 28/11 28/11 28 5
G	Нижняя форсунка	Модифицированный полипропиленовый держатель для фильтра, соединенный с нижней вертикальной частью соединительной трубки с помощью PTFE шайбы Ацетальный циркулярный диск, имеющий в центре четыре форсунки, расположенные в диаметре 5,3 мм от общей форсунки: – <i>диаметр форсунки</i> – <i>выступ форсунки</i>	см. прибор 2.9.18.-1 10 2 2
H	Нижняя ударная камера	Коническая колба: – <i>входное отверстие из притертого стекла</i>	250 мл 24/29

* Размеры указаны в миллиметрах, если нет других указаний в частных статьях.

Методика для небулайзера

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю ударные камеры соответственно.

Соединяют все части, расположив прибор вертикально. Форсунка в нижней части прибора должна только слегка касаться дна нижней ударной камеры. Присоединяют насос с фильтром (с подходящим размером пор) к выпускному отверстию прибора. Скорость воздуха на входе в горло устанавливают на уровне (60±5) л/мин.

Помещают жидкое лекарственное средство для ингаляций в резервуар распылителя (небулайзера). Надевают мундштук и соединяют с помощью адаптера с прибором.

Включают насос прибора и через 10 с включают распылитель.

Если иного не указано в частной статье, через 60 с выключают распылитель, через 5 с после чего выключают насос прибора. Демонтируют прибор и промывают внутреннюю поверхность верхней ударной камеры растворителем, указанным в частной статье. Промывную жидкость собирают в мерную колбу. Затем промывают внутреннюю поверхность нижней ударной камеры. Промывную жидкость собирают в другую мерную колбу. Промывают фильтр насоса и его соединение с нижней ударной камерой, промывную жидкость объединяют с промывной жидкостью, полученной при мытье нижней ударной камеры. Определяют количественное содержание активного вещества в каждой из двух колб аналитическим методом, описанным в частной статье. Результаты выражают для каждой части прибора в процентах по отношению к общему количеству активного вещества.

Методика для ингаляторов под давлением Адаптер мундштука помещают в конец горла таким образом, чтобы наконечник мундштука при надевании его на глубину около 10 мм располагался вдоль горизонтальной оси горла, а открытый конец мундштука, который соединяется с контейнером под давлением, располагался выше остальных частей прибора и находился в одной вертикальной плоскости с остальными частями прибора.

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю ударные камеры соответственно.

Соединяют все части, расположив прибор вертикально. Форсунка в нижней части аппарата должна только слегка касаться дна нижней ударной камеры. Присоединяют насос с фильтром (с подходящим размером пор) к выпускному отверстию прибора. Скорость воздуха на входе в горло устанавливают на уровне 60±5 л/мин.

Подготавливают дозирующий клапан, встряхивая ингалятор в течение 5 с и выпуская одну дозу в воздух; не менее чем через 5 с снова встряхивают и выпускают одну дозу в воздух. Повторяют процедуру еще 3 раза.

Встряхивают ингалятор в течение 5 с, подключают насос к прибору, соединяют наконечник мундштука с адаптером и быстро нажимают на дозирующий клапан, опорожняя дозу лекарственного средства. Отсоединяют ингалятор от адаптера, встряхивают в течение не менее 5 с, соединяют наконечник мундштука с адаптером и снова нажимают на дозирующий клапан. Повторяют описанную выше процедуру. Число нажатий может быть минимизировано и обычно не превышает 10 раз. После последнего нажатия ожидают 5 с и отсоединяют насос. Демонтируют прибор.

Промывают внутреннюю поверхность и внешнюю поверхность (которая выступает внутрь камеры) входной трубки нижней ударной камеры растворителем, указанным в частной статье. Промывную жидкость собирают в нижней ударной камере. Определяют количественное содержание активного вещества в полученном растворе аналитическим методом, описанным в частной статье. Рассчитывают количество активного вещества, собранного в нижней камере, в пересчете на каждое нажатие, и результаты выражают в процентах по отношению к дозе, указанной на этикетке.

Методика для порошковых ингаляторов

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю ударные камеры соответственно.

Соединяют все части, расположив прибор вертикально. Форсунка в нижней части прибора должна только слегка касаться дна нижней ударной камеры. Присоединяют насос с фильтром (с подходящим размером пор) к выпускному отверстию прибора. Скорость воздуха на входе в горловину устанавливают на уровне 60 ± 5 л/мин.

Готовят ингалятор к использованию и вставляют через подходящий адаптер мундштук ингалятора в прибор. Включают насос на 5 с. Выключают насос и достают ингалятор. Повторяют описанную выше процедуру. Число повторов может быть минимизировано и обычно не превышает 10 раз. Демонтируют прибор.

Промывают внутреннюю поверхность и внешнюю поверхность (которая выступает внутрь камеры) входной трубки нижней ударной камеры растворителем, указанным в частной статье. Промывную жидкость собирают в нижней ударной камере. Определяют количественное содержание активного вещества в полученном растворе аналитическим методом, описанным в частной статье. Рассчитывают количество активного вещества, собранного в нижней камере, в пересчете на одну выпущенную дозу, и результаты выражают в процентах по отношению к дозе, указанной на этикетке.

Дозирование мелких частиц и распределение частиц по размеру

ПРИБОР С – МНОГОСТУПЕНЧАТЫЙ ЖИДКОСТНЫЙ ИМПИНДЖЕР

Многоступенчатый жидкостный импинджер состоит из ступеней столкновения 1 (пре-сепаратор), 2, 3 и 4 и составной ступени фильтра (5) (см. рисунки 2.9.18.-4–2.9.18.-6). Ступень столкновения состоит из верхней горизонтальной металлической перегородки (В), через которую выступает входное отверстие трубки (А) с пластинкой столкновения (D), стеклянного цилиндра (Е) с отверстием для отбора проб (F), образующего вертикальную стенку ступени, и нижней горизонтальной металлической перегородки (G), через которую трубка (H) соединяется со следующей ступенью. Трубка ступени 4 (U) завершается многофорсуночной конструкцией. Пластинка столкновения (D) крепится на металлическом каркасе (J), который присоединен двумя проволоками (K) к втулке (L), соединенной с распылителем. Горизонтальная поверхность собирающей пластинки перпендикулярна оси распылителя и расположена по центру. Верхняя поверхность пластинки столкновения немного приподнята над краем металлического каркаса. Паз по периметру горизонтальной стенки предназначен для стеклянного цилиндра. Стеклянные цилиндры и горизонтальные стенки скреплены между собой шестью болтами (N), в месте их контакта расположена уплотнительная прокладка (M). Отверстия для отбора проб закрыты пробками. Дно нижней стенки 4 ступени имеет концентрический выступ, соединение которого с фильтром, который вставлен в специальный держатель, уплотнено резиновым кольцом (P). Держатель фильтра (R) выполнен в виде резервуара с концентрическим углублением, в котором смонтирована перфорированная подставка для фильтра (S). Держатель фильтра имеет размер, позволяющий вставлять фильтры диаметром 76 мм. Конструкция, включающая все

ступени, зафиксирована на держателе фильтра двумя защелками (Т). Порт индукции (рисунок 2.9.18.-7) соединяют с распылителем первой ступени импинджера. Резиновое уплотнительное кольцо распылителя обеспечивает герметичность соединения с портом индукции. Для герметичного соединения ингалятора и порта индукции используется специальный адаптер мундштука. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна совпадать с передней поверхностью входного отверстия порта индукции.

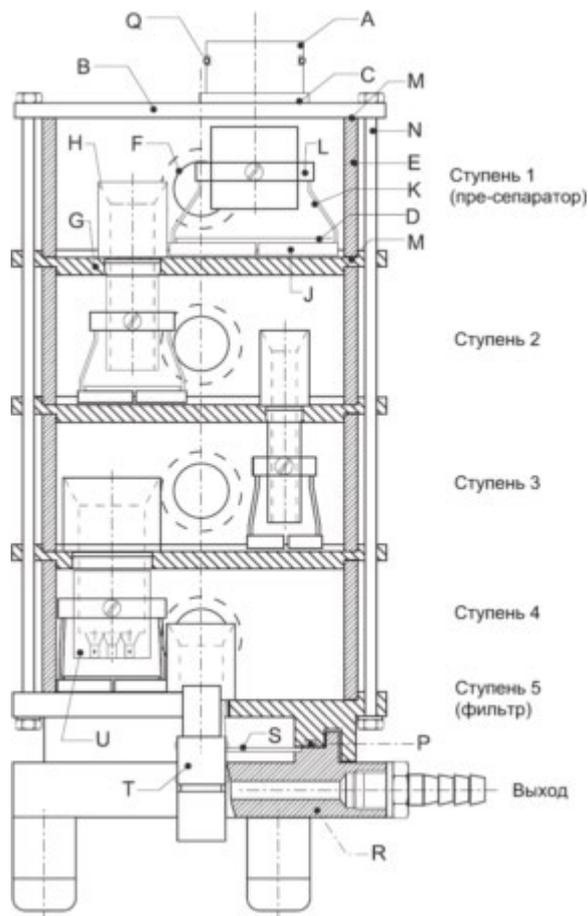


Рисунок 2.9.18.-4. Прибор С: многоступенчатый жидкостный импинджер

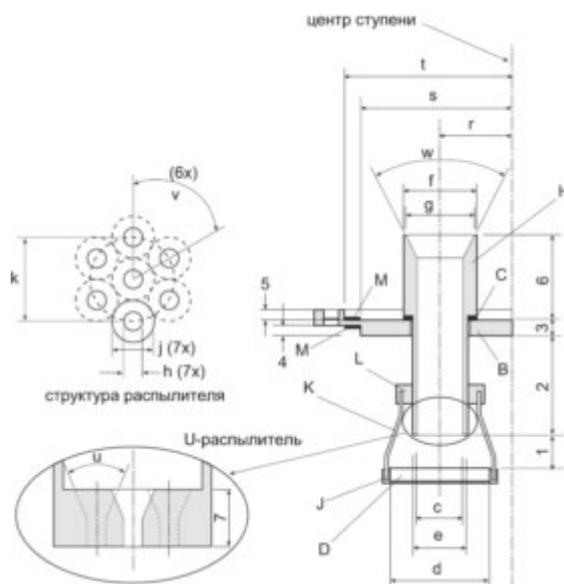


Рисунок 2.9.18.-5. Прибор С: подробная схема распылителя и пластинки столкновения. На вставках изображены концы U-распылителя на ступени 4 (номера и строчные буквы соответствуют обозначениям таблицы 2.9.18.-3; прописные буквы соответствуют обозначениям рисунка 2.9.18.-4)

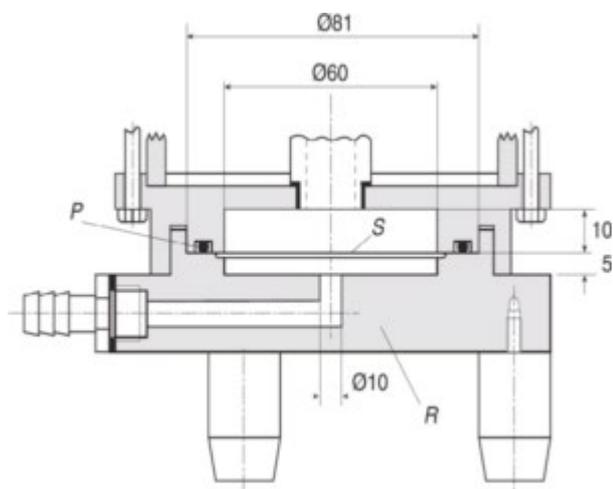


Рисунок 2.9.18.-6. Прибор С: подробная схема фильтра (5 ступень). Цифры обозначают размеры (\varnothing = диаметр). Прописным буквам соответствуют обозначения в таблице 2.9.18.-2 (размеры указаны в миллиметрах, если нет других указаний в частной статье)



Примечание:

- (1) Материалом может служить алюминий, нержавеющая сталь, а также другое подходящее вещество.
- (2) Провести обработку из стержневой заготовки 38 мм.
- (3) Просверлить в стержне канал диаметром 19 мм.
- (4) Разрез трубки точно под углом 45°, как показано.
- (5) Внутренние отверстия и конусы должны быть гладкими – шлифовка приблизительно 0,40 мкм.
- (6) Соединения выполняются таким образом, чтобы не было протекания.
- (7) Установить зажимное приспособление для выравнивания канала диаметром 19 мм, а также для сверления и нарезания резьбы М4 × 0,7. Не должно быть несовпадений внутренних каналов в угловых соединениях.

Рисунок 2.9.18.-7. Порт индукции (размеры указаны в миллиметрах, если нет других указаний в частной статье)

Таблица 2.9.18.-2

Спецификации компонентов для рисунков 2.9.18-4–2.9.18-6

Код*	Компонент	Описание	Размеры**
А, Н	Грубка форсунки	Металлическая трубка с гладкой внутренней поверхностью, прикрученная к разделительной	см. рисунок 2.9.18.-5

		стенке, с уплотнительной прокладкой (С)	
B, G	Разделительная стенка	Круглая металлическая пластинка – диаметр – толщина	120 см. рисунок 2.9.18.-5
C	Уплотнительная прокладка	Например, PTFE	для уплотнения трубки форсунки
D	Пластинка столкновения	Стекланный диск с пористостью 0 – диаметр	см. рисунок 2.9.18.-5
E	Стекланный цилиндр	Плоская полированная разрезанная стекланныя труба – высота, включая уплотнительные прокладки – внешний диаметр – толщина стенок – диаметр отверстия для отбора проб – пробка для отверстия для отбора проб	46 100 3,5 18 ISO 24/25
J	Металлический каркас	L-образный круглый каркас с пазом – внутренний диаметр – высота – толщина горизонтальной секции – толщина вертикальной секции	подходящий к пластинке столкновения 4 0,5 2
K	Проволока	Стальная проволока, связывающая металлический каркас и втулки (по 2 на каждый каркас) – диаметр	1
L	Втулка	Металлическая втулка, закрепленная на трубке форсунки резьбой – внутренний диаметр – высота – толщина	подходящий к трубке форсунки 6 5
M	Уплотнительная прокладка	Например, силиконовая	подходящий к стеклянному цилиндру
N	Винт	Металлический винт в гайкой (6 пар) – длина – диаметр	205 4
P	Уплотнительное кольцо	Резиновое уплотнительное кольцо – диаметр × толщина	66,34×2,62
Q	Уплотнительное кольцо	Резиновое уплотнительное кольцо – диаметр × толщина	29,1×1,6
R	Держатель фильтра	Металлический корпус со станиной и выходным отверстием	см. рисунок 2.9.18.-6
S	Подставка для фильтра	Перфорированный металлический лист – диаметр – диаметр отверстия – расстояние между центрами отверстий	65 3 4
T	Защелка		
U	Распылитель	конец распылителя (Н) в многофорсуночной конструкции	см. рисунок 2.9.18.-5

* Ссылки на рисунок 2.9.18.-4.

** Размеры в миллиметрах с допустимым отклонением в соответствии с ISO 2768-m, если нет других указаний в частной статье.

Таблица 2.9.18.-3

Размеры⁽¹⁾ трубки форсунки и пластинки столкновения прибора С

Тип	Код ⁽²⁾	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Фильтр (Ступень 5)
Расстояние	1	9,5 (-,0+,5)	5,5 (-,0+,5)	4,0 (-,0+,5)	6,0 (-,0+,5)	н.о.
Расстояние	2	26	31	33	30,5	0
Расстояние	3	8	5	5	5	5
Расстояние	4	3	3	3	3	н.о.
Расстояние	5	0	3	3	3	3
Расстояние	6 ⁽³⁾	20	25	25	25	25
Расстояние	7	н.о.	н.о.	н.о.	8,5	н.о.
Диаметр	c	25	14	8,0 (±,1)	21	14
Диаметр	d	50	30	20	30	н.о.
Диаметр	e	27,9	16,5	10,5	23,9	н.о.
Диаметр	f	31,75 (-,0+,5)	22	14	31	22
Диаметр	g	25,4	21	13	30	21
Диаметр	h	н.о.	н.о.	н.о.	2,70 (±,5)	н.о.
Диаметр	j	н.о.	н.о.	н.о.	6,3	н.о.
Диаметр	k	н.о.	н.о.	н.о.	12,6	н.о.
Радиус ⁽⁴⁾	r	16	22	27	28,5	0
Радиус	s	46	46	46	46	н.о.
Радиус	t	н.о.	50	50	50	50
Угол	w	10 °	53 °	53 °	53 °	53 °
Угол	u	н.о.	н.о.	н.о.	45 °	н.о.
Угол	v	н.о.	н.о.	н.о.	60 °	н.о.

(1) Размеры в миллиметрах с допустимым отклонением в соответствии с *ISO 2768-m*, если нет других указаний в частной статье.

(2) Относится к рисунку 2.9.18.-5.

(3) Включая уплотнительную прокладку.

(4) Относительно центра перегородки ступени.
н.о. – не относится.

Методика для ингаляторов под давлением

20 мл растворителя, указанного в частной статье, предназначенного для растворения активного вещества, распределяют по ступеням 1–4 и закрывают пробками. Наклоняют прибор, чтобы смочить пробки для нейтрализации электростатического заряда. Вставляют фильтр для сборки активного вещества на 5 ступени и собирают прибор. Соответствующий адаптер мундштука присоединяют к концу входного отверстия порта индукции таким образом, чтобы наконечник мундштука находился на одной линии с горизонтальной осью входного отверстия порта, а ингалятор был ориентирован в рабочую позицию. К выходному отверстию прибора присоединяют вакуумный насос и регулируют поток воздуха через прибор со скоростью на входе 30 л/мин (±5 %). Выключают насос.

Если в инструкции по применению нет других указаний, встряхивают ингалятор в течение 5 с и опорожняют одну дозу в воздух. Присоединяют насос к прибору, вставляют мундштук в адаптер и высвобождают дозу ингалятора в прибор. Нажимают дозирующий клапан до полного высвобождения дозы. Через 5 с отсоединяют ингалятор от адаптера. Повторяют процедуру. Количество выпусков должно быть минимальное, как правило, не более десяти. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос.

Демонтируют ступень фильтра прибора. Аккуратно извлекают фильтр и смывают активное вещество аликвотой растворителя, указанного в частной статье. Отсоединяют порт индукции и адаптер мундштука от прибора и смывают активное вещество аликвотой растворителя. При необходимости ополаскивают внутреннюю поверхность распылителя ступени 1 растворителем, позволяя ему свободно течь. Смывают активное вещество с внутренних стенок и собирающей пластинки всех четырех верхних ступеней прибора в раствор соответствующих ступеней, осторожно поворачивая прибор. Следят, чтобы жидкость не проникала из одной ступени в другую.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждой аликвоте растворителей.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

Методика для порошковых ингаляторов

Вставляют низкорезистентный фильтр для сбора актинового вещества на ступени 5 и собирают прибор. Присоединяют прибор к системе регулирования скорости потока в соответствии со схемой, представленной на рисунке 2.9.18.-8 и в таблице 2.9.18.-4. Если нет других указаний, выполняют испытание при скорости потока Q_{out} , как в испытании на определение однородности дозы, пропуская через прибор с мундштуком ингалятора 4 литра воздуха.

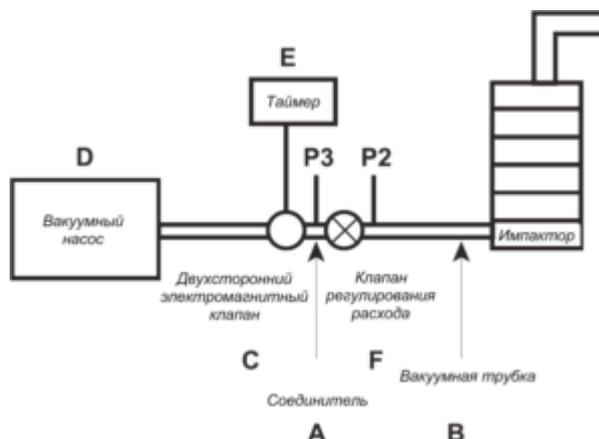


Рисунок 2.9.18.-8. Экспериментальный прибор для испытания порошковых ингаляторов

Таблица 2.9.18.-4

Спецификации компонентов для рисунка 2.9.18-8

Код	Компонент	Описание
A	Соединитель	Внутренний диаметр ≥ 8 мм, например, короткое металлическое сцепление с отводом малого диаметра к P3
B	Вакуумная трубка	Отрезок подходящей трубки с внутренним диаметром ≥ 8 мм и внутренним объемом (25 ± 5) мл
C	Двусторонний электромагнитный клапан	Двусторонний электромагнитный клапан с двумя выходами, с минимальной сопротивляемостью воздуха отверстия при внутреннем диаметре ≥ 8 мм и времени открытия < 100 мс (например, тип 256-A08, <i>Bürkert GmbH, D-74653 Ingelfingen</i> , или аналогичный)
D	Вакуумный насос	Насос должен обеспечивать необходимый поток воздуха через собранный прибор с порошковым ингалятором (например, тип 1023, 1423 или 2565, <i>Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI, 49022</i> или аналогичный). Соединение насоса и электромагнитного клапана осуществляется с помощью короткого и/или широкого (внутренний диаметр ≥ 10 мм) вакуумного шланга и соединителей, для уменьшения требований к емкости насоса
E	Таймер	Таймер, способный управлять электромагнитным клапаном на заданном протяжении времени (например, тип <i>G814 RS Components International, Corby, NN17 9RS</i> , Великобритания, или аналогичный)
P2 P3	Измерения давлений	Измерения осуществляются в условиях постоянного тока с трансдуктором абсолютного давления
F	Клапан регулирования расхода	Регулируемый клапан, имеющий максимальное значение $C_v \geq 1$, (например, тип <i>8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX31 1NP</i> , Великобритания, или аналогичный)

К порту индукции присоединяют объемный счетчик, откалиброванный для измерения объема выходного потока, либо рассчитывают выходной поток, используя закон для идеального газа (Q_{out}). Для измерительных приборов, калиброванных на входной поток (Q_{in}), используют следующее уравнение:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P},$$

где:

P_0 – атмосферное давление;

ΔP – падение давления на измерительном приборе.

Клапан регулирования расхода настраивают на постоянную скорость потока Q_{out} ($\pm 5\%$) через систему. Отключают насос.

Удостоверяются, что критический поток контролируется в клапане регулирования потока во время проведения процедуры. Устанавливают ингалятор и при установленной испытательной скорости потока измеряют абсолютное давление с обеих сторон контрольного клапана (давление в точках P2 и P3 на рисунке 2.9.18.-8). Соотношение P3/P2 равное 0,5 и меньше свидетельствует о критическом потоке. Если критического потока не достигнуто, переключаются на более мощный насос и измеряют испытательную скорость потока.

20 мл растворителя, указанного в частной статье, предназначенного для растворения активного вещества, распределяют по четырем верхним ступеням прибора и закрывают пробками. Наклоняют прибор, чтобы смочить пробки для нейтрализации электростатического заряда. К входному отверстию порта индукции присоединяют подходящий адаптер мундштука. Готовят порошковый ингалятор в соответствии с инструкцией по применению. При работающем насосе и закрытом двустороннем электромагнитном клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открывая клапан на необходимое время T ($\pm 5\%$). Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более десяти. Число высвобождений должно быть достаточным для верного и точного определения доз мелких частиц.

Демонтируют ступень фильтра прибора. Аккуратно извлекают фильтр и смывают активное вещество аликвотой растворителя. Отсоединяют порт индукции и адаптер мундштука от прибора и смывают активное вещество аликвотой растворителя. При необходимости ополаскивают растворителем внутреннюю поверхность распылителя ступени 1, позволяя растворителю течь. Смывают активное вещество с внутренних стенок и собирающей пластинки всех четырех верхних ступеней прибора в раствор соответствующих ступеней, осторожно поворачивая прибор. Следят, чтобы жидкость не проникала из одной ступени в другую.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждом собранном объеме растворителей.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

АППАРАТ D – КАСКАДНЫЙ ИМПАКТОР АНДЕРСЕНА

Каскадный импактор Андерсена (*Andersen*) 1 ACFM состоит из 8 ступеней и конечного фильтра. Прибор может быть выполнен из алюминия, нержавеющей стали или иного подходящего материала. Ступени соединены уплотнительными кольцами. Основные критические размеры, закладываемые изготовителями прибора D, приведены в таблице 2.9.18.-5. При использовании прибора возможно появление закупорок и изнашивания отверстий. Допуски размеров при использовании прибора необходимо обосновывать. В конфигурациях, используемых в ингаляторах под давлением (рисунок 2.9.18.-9), входная часть импактора соединена с портом индукции (рисунок 2.9.18.-7). Для обеспечения герметичности соединения ингалятора и порта используют подходящий адаптер мундштука. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна совпадать с передней поверхностью входного отверстия.

Основные критические размеры для прибора D

Описание	Число	Размеры (мм)
Ступень 0: диаметр распылителя	96	2,55±0,025
Ступень 1: диаметр распылителя	96	1,89±0,025
Ступень 2: диаметр распылителя	400	0,914±0,0127
Ступень 3: диаметр распылителя	400	0,711±0,0127
Ступень 4: диаметр распылителя	400	0,533±0,0127
Ступень 5: диаметр распылителя	400	0,343±0,0127
Ступень 6: диаметр распылителя	400	0,254±0,0127
Ступень 7: диаметр распылителя	201	0,254±0,0127

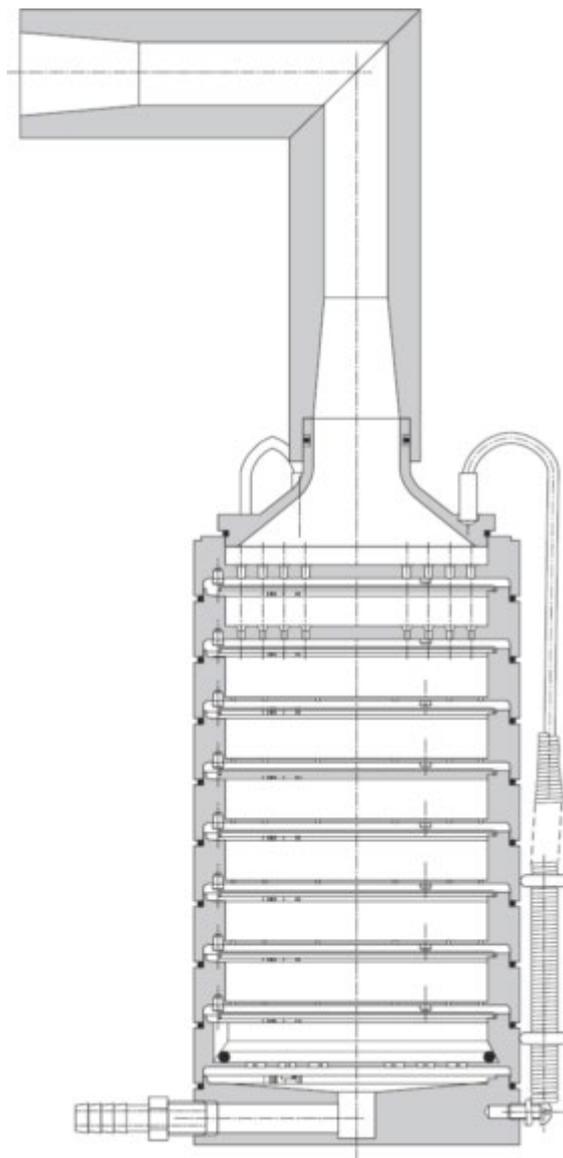


Рисунок 2.9.18.-9. Каскадный импактор Андерсена для ингаляторов под давлением

В конфигурациях, используемых в порошковых ингаляторах, пре-сепаратор располагается над верхней ступенью для сбора порошка, не попавшего в дыхательные пути. Он соединяется с портом индукции (рисунок 2.9.18.-10). Чтобы обеспечить быстрое прохождение потока через импактор, выступающий патрубок, который используется для соединения импактора с вакуумной системой, увеличивают, чтобы его внутренний диаметр был не менее 8 мм.



Рисунок 2.9.18.-10. Присоединение порта индукции к пре-сепаратору каскадного импактора Андерсена (размеры указаны в миллиметрах, если нет других указаний в частной статье)

Методика для ингаляторов под давлением

Собирают импактор с соответствующим фильтром и проверяют систему на герметичность в соответствии с рекомендациями производителя прибора. Адаптер мундштука располагают в конце входного отверстия порта индукции таким образом, чтобы конец наконечника мундштука находился на одном уровне с горизонтальной осью входного отверстия, а ингалятор был ориентирован в рабочую позицию. Насос соединяют с выходным отверстием прибора и регулируют поток воздуха через прибор со скоростью на входе 28,3 л/мин ($\pm 5\%$). Отключают насос.

Если нет других указаний в инструкции по применению, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Присоединяют насос к прибору, вставляют мундштук в адаптер и высвобождают дозу ингалятора, перевернув его вверх дном, в прибор. Нажимают дозирующий клапан до полного высвобождения дозы. Через 5 с отсоединяют ингалятор от адаптера. Повторяют процедуру. Количество выпусков должно быть минимальное, как правило, не более десяти. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос.

Демонтируют ступень фильтра прибора. Аккуратно извлекают фильтр и смывают активное вещество аликвотой растворителя, указанного в частной статье. Отсоединяют порт индукции и адаптер мундштука от прибора и смывают активное вещество растворителем. При необходимости смачивают распылитель снаружи растворителем. Смывают активное вещество с внутренних стенок и собирающей пластинки всех ступеней прибора аликвотами растворителя, указанного в частной статье.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждом собранном объеме растворителя.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

Методика для порошковых ингаляторов

Границы аэродинамических диаметров для каждой ступени прибора в настоящее время являются недостаточно изученными при скорости потока, отличающейся от

28,3 л/мин. Использование прибора при скорости потока, отличающейся от 28,3 л/мин, должно быть валидировано.

Собирают импактор с пре-сепаратором и соответствующим фильтром и проверяют систему на герметичность. В зависимости от характеристик испытуемого образца и если это обосновано и утверждено, пре-сепаратор может отсутствовать. При соответствующем обосновании ступени 6 и 7 также могут отсутствовать. Пре-сепаратор может быть покрыт таким же образом, как и пластины, или может содержать 10 мл подходящего растворителя. Присоединяют прибор к системе регулирования потока в соответствии со схемой, представленной на рисунке 2.9.18.-8 и в таблице 2.9.18.-4. Если нет других указаний, выполняют испытание при скорости потока Q_{out} , как в испытании на определение однородности дозы, пропуская через прибор с мундштуком ингалятора 4 литра воздуха.

К порту индукции присоединяют объемный счетчик, откалиброванный для измерения объема выходного потока, либо рассчитывают выходной поток, используя закон для идеального газа (Q_{out}). Для измерительных приборов, калиброванных на входной поток (Q_{in}), используют следующее уравнение:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P},$$

где:

P_0 – атмосферное давление;

ΔP – падение давления на измерительном приборе.

Клапан регулирования расхода настраивают на постоянную скорость потока Q_{out} ($\pm 5\%$) через систему. Удостоверяются, что критический поток контролируется в клапане регулирования потока в соответствии с процедурой, описанной для прибора С. Отключают насос.

Готовят порошковый ингалятор в соответствии с инструкцией по применению. При работающем насосе и закрытом двустороннем электромагнитном клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открывая клапан на необходимое время T ($\pm 5\%$). Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более десяти. Число высвобождений должно быть достаточным для верного и точного определения доз мелких частиц.

Демонтируют ступень фильтра прибора. Аккуратно извлекают фильтр и смывают активное вещество аликвотой растворителя. Отсоединяют пре-сепаратор, порт индукции и адаптер мундштука от прибора и смывают активное вещество аликвотой растворителя. Смывают активное вещество с внутренних стенок и собирающей пластинки всех ступеней прибора аликвотами растворителя, указанного в частной статье.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждом собранном объеме растворителя.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

ПРИБОР Е

Прибор Е представляет собой каскадный импактор с 7 ступенями и коллектором с микроотверстиями (*micro-orifice collector, МОС*). В диапазоне скорости потока от 30 л/мин до 100 л/мин диапазон предельных диаметров, определяемых с 50 % эффективностью (значение D_{50}), составляет от 0,24 мкм до 11,7 мкм.

Кривая эффективности сбора для каждой ступени имеет малый радиус кривизны и сводит к минимуму наложения между ступенями.

Прибор может быть изготовлен из алюминия, нержавеющей стали или иного подходящего материала.

Конфигурация импактора включает в себя съемные импакторные (ударные) чашки, которые располагаются в одной плоскости (рисунки 2.9.18.-11–2.9.18.-14). Прибор состоит из трех основных частей: нижней рамы, в которой закрепляются импакторные чашки; уплотнительного устройства, включающего в себя распылители (форсунки); крышки, в которой находятся межступеневые каналы (рисунки 2.9.18.-11–2.9.18.-12). Составные

распылители находятся на всех ступенях, кроме первой (рисунок 2.9.18.-13). Поток протекает через пилообразный импактор.

Основные критические размеры приведены в таблице 2.9.18.-6.

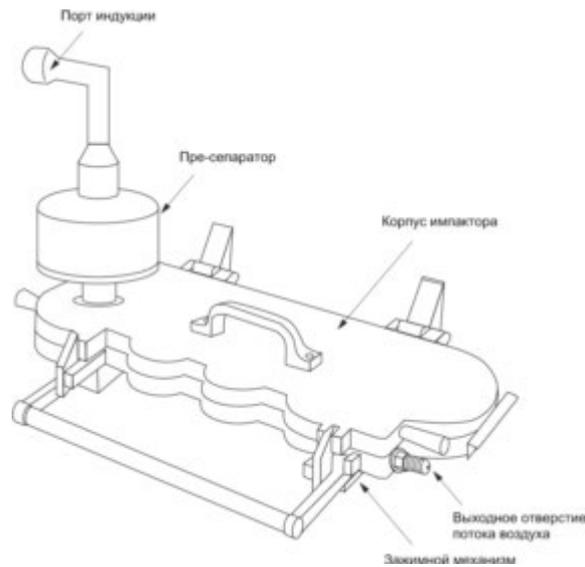


Рисунок 2.9.18.-11. *Прибор E (изображено с установленным пре-сепаратором)*

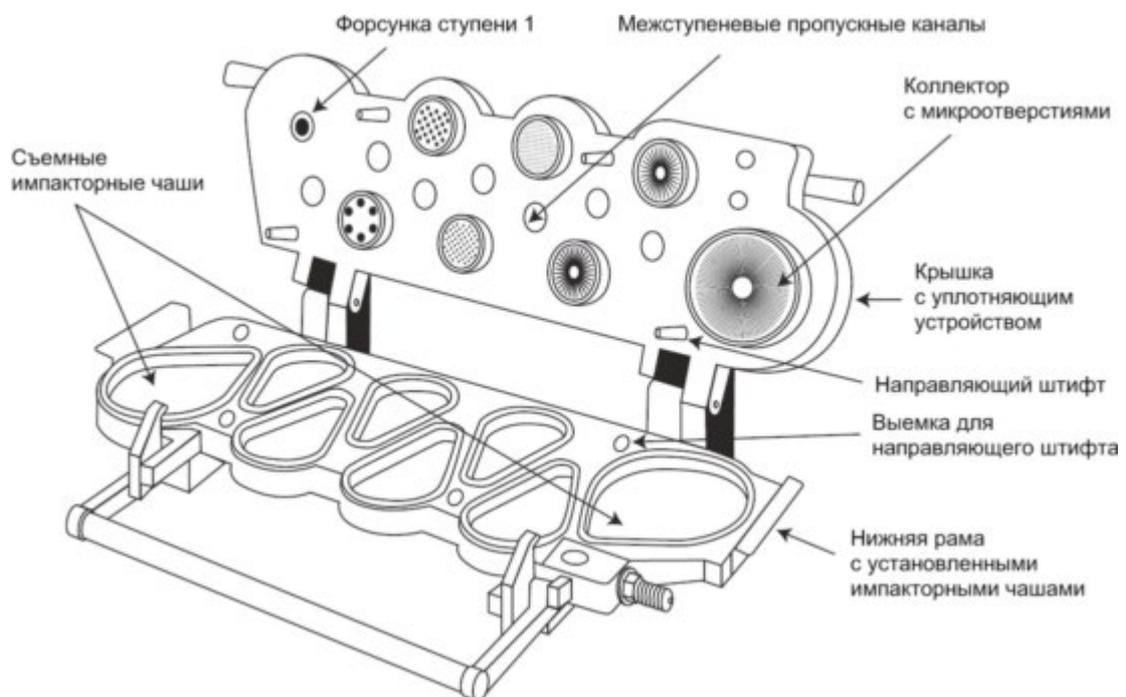


Рисунок 2.9.18.-12. *Прибор E с указанием деталей*

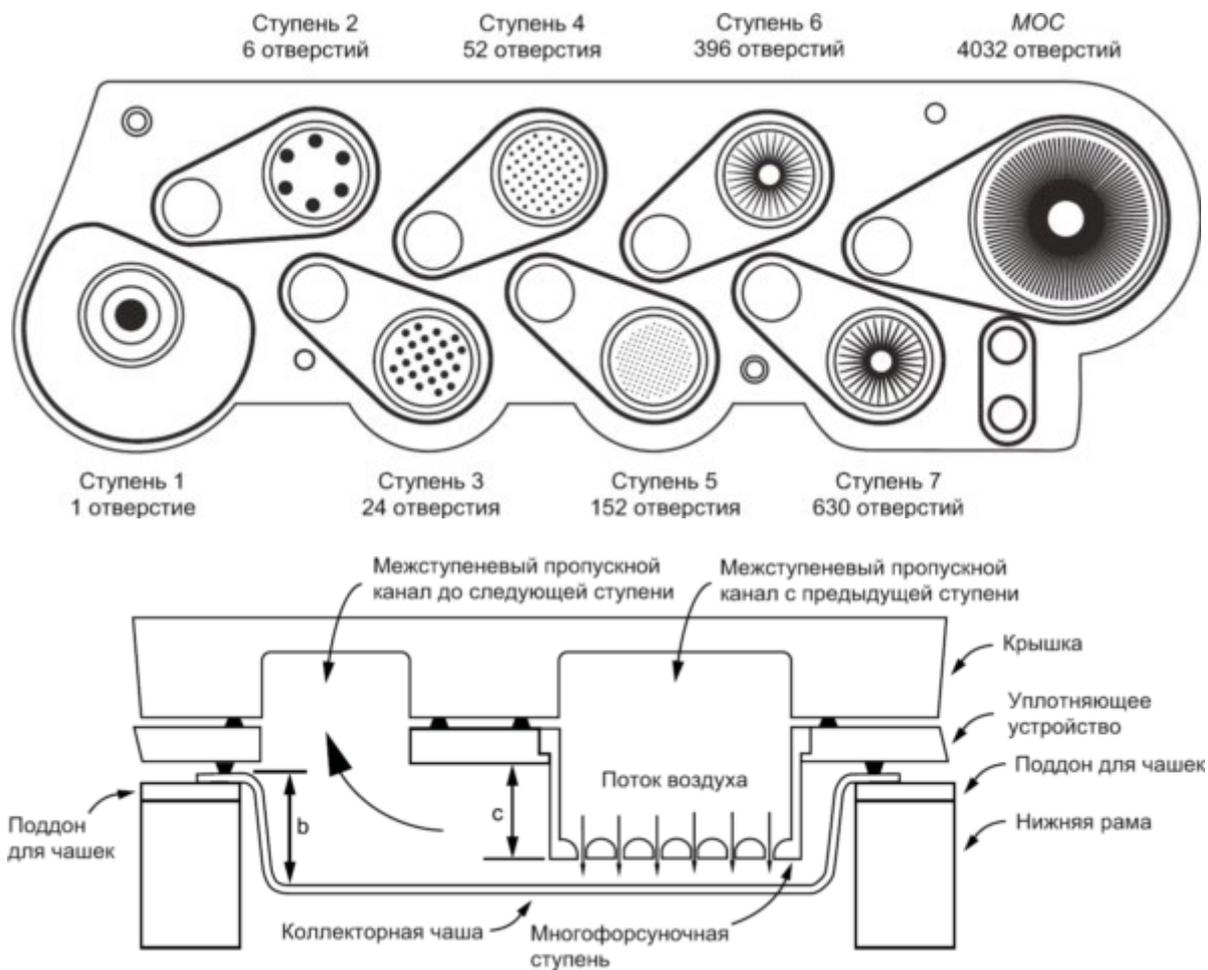


Рисунок 2.9.18.-14. Прибор Е: конфигурация межступеневых пропускных каналов

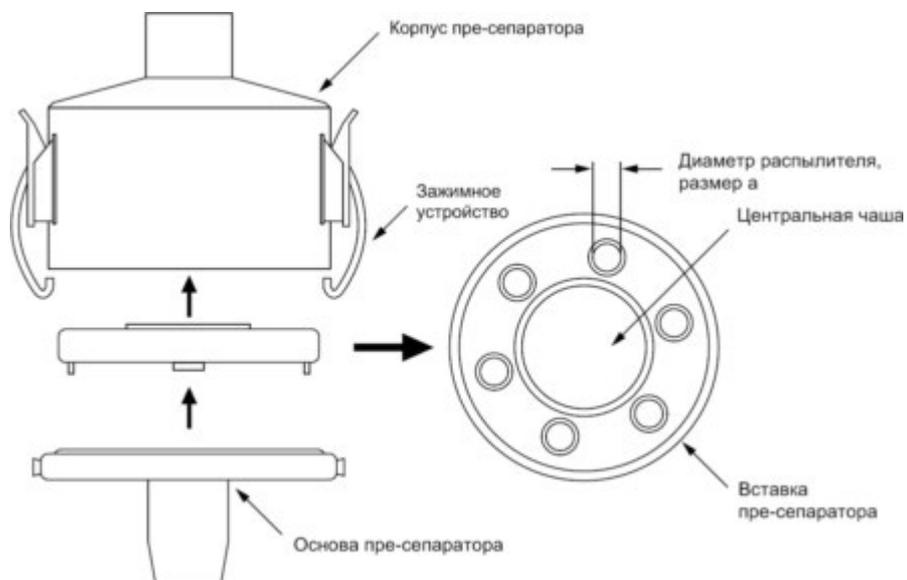


Рисунок 2.9.18.-15. Прибор Е: конфигурация пре-сепаратора

Таблица 2.9.18.-6

Основные критические размеры для прибора Е

Описание	Размер (мм)
Пре-сепаратор (размер а – см. рисунок 2.9.18.-15)	(12,8±0,05)
Ступень 1* Диаметр распылителя	(14,3±0,05)
Ступень 2* Диаметр распылителя	(4,88±0,04)
Ступень 3* Диаметр распылителя	(2,185±0,02)
Ступень 4* Диаметр распылителя	(1,207±0,01)

Ступень 5* Диаметр распылителя	(0,608±0,01)
Ступень 6* Диаметр распылителя	(0,323±0,01)
Ступень 7* Диаметр распылителя	(0,206±0,01)
<i>МОС*</i>	около 0,070
Глубина чашки (размер b – см. рисунок 2.9.18.-14)	(14,625±0,10)
Шероховатость поверхности чашки (<i>Ra</i>)	0,5–2 мкм
Ступень 1 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(0±1,18)
Ступень 2 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(5,236±0,736)
Ступень 3 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(8,445±0,410)
Ступень 4 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(11,379±0,237)
Ступень 5 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(13,176±0,341)
Ступень 6 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(13,999±0,071)
Ступень 7 расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(14,000±0,071)
<i>МОС</i> расстояние от распылителя до уплотняющего устройства** – размер с	(14,429–14,571)

* Смотри рисунок 2.9.18.-13.

** Смотри рисунок 2.9.18.-14.

При рутинных операциях крышка и уплотнительное устройство скреплены вместе в единое целое. После окончания испытания при поднятой верхней части импакторные чашки становятся доступными для обслуживания. Все чашки расположены на одном поддоне таким образом, что они одновременно все могут быть извлечены путем поднятия этого поддона.

Порт индукции с внутренним диаметром (играющим большую роль в скорости потока воздуха), указанным на рисунке 2.9.18.-7, соединяется с входным отверстием импактора. При необходимости, обычно при испытании порошковых ингаляторов, может быть использован пре-сепаратор, располагающийся между портом индукции и импактором. Для обеспечения герметичности соединения ингалятора и порта индукции используют подходящий адаптер мундштука.

Прибор Е имеет терминальный коллектор с микроотверстиями (*МОС*), который, в случае большинства лекарственных средств, при соответствующей валидации позволяет избежать последней стадии фильтрования. *МОС* является пластинкой импактора с номинальным количеством отверстий 4032, каждое с диаметром около 70 мкм. Большинство частиц, не захваченных на седьмой ступени, будут захвачены поверхностью чашки под *МОС*. В случае импактора, используемого при скорости потока 60 л/мин, *МОС* обеспечивает поимку 80 % частиц с диаметром 0,14 мкм. Для лекарственных средств, содержащих большую фракцию частиц, не захватываемых *МОС*, может быть использован держатель фильтра, который может быть установлен вместо *МОС* либо располагаться после него (подходящим является фильтр из стекловолокна).

Методика для ингаляторов под давлением

Чашки устанавливаются в поддон, который затем вставляют в нижнюю раму и опускают на место. Закрывают импактор крышкой с присоединенным уплотнительным устройством и герметично закрывают с помощью ручки.

Присоединяют порт индукции с внутренними диаметрами, указанными на рисунке 2.9.18.-7, к входу импактора. Адаптер мундштука располагают в конце порта индукции таким образом, чтобы конец мундштука находился на одном уровне с горизонтальной осью порта, а ингалятор был ориентирован в рабочую позицию. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна совпадать с передней поверхностью порта индукции. Насос соединяют с выходным отверстием прибора и регулируют поток воздуха через прибор со скоростью на входе 30 л/мин ($\pm 5\%$). Отключают насос.

Если нет других указаний в инструкции по применению, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Присоединяют насос к прибору, вставляют мундштук в адаптер и высвобождают дозу ингалятора, перевернув его вверх дном, в

прибор. Нажимают дозирующий клапан до полного высвобождения дозы. Через 5 с отсоединяют ингалятор от адаптера. Повторяют процедуру. Количество выпусков должно быть минимальное, как правило, не более десяти. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос.

Демонтируют прибор и собирают активное вещество: отсоединяют порт индукции и адаптер мундштука от прибора и смывают отложения активного вещества аликвотой растворителя. С помощью ручки открывают импактор и поднимают крышку. Достают поддон для чашек вместе с чашками и аликвотами растворителя смывают активное вещество из каждой чашки.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждом собранном объеме растворителя.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

Методика для порошковых ингаляторов

Собирают импактор с пре-сепаратором (рисунок 2.9.18.-15). В зависимости от характеристик испытуемого образца и если это обосновано и утверждено, пре-сепаратор может отсутствовать.

Чашки устанавливают в поддон, который затем вставляют в нижнюю раму и опускают на место. Закрывают импактор крышкой с присоединенным уплотнительным устройством и герметично закрывают с помощью ручки.

При использовании пре-сепаратора присоединяют вставку пре-сепаратора к основанию пре-сепаратора. Присоединяют основание пре-сепаратора к входному отверстию импактора. Прибавляют 15 мл растворителя, используемого для смыва активного образца, в центральную чашку вкладыша пре-сепаратора. На верх собранной конструкции помещают корпус пре-сепаратора и закрепляют с помощью двух зажимов.

Присоединяют порт индукции с внутренними диаметрами, указанными на рисунке 2.9.18.-7, к входу импактора или входу пре-сепаратора. Адаптер мундштука располагают в конце порта индукции таким образом, чтобы конец мундштука находился на одном уровне с горизонтальной осью порта, а ингалятор был ориентирован в рабочую позицию. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна совпадать с передней поверхностью порта индукции. Присоединяют прибор к системе регулирования потока в соответствии со схемой, представленной на рисунке 2.9.18.-8 и в таблице 2.9.18.-4.

Если нет других указаний, выполняют испытание при скорости потока Q_{out} , как в испытании на определение однородности дозы, пропуская через прибор с мундштуком ингалятора 4 литра воздуха.

К порту индукции присоединяют объемный счетчик, откалиброванный для измерения объема выходного потока, либо рассчитывают выходной поток, используя закон для идеального газа (Q_{out}). Для измерительных приборов, калиброванных на входной поток (Q_{in}), используют следующее уравнение:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P},$$

где:

P_0 – атмосферное давление;

ΔP – падение давления на измерительном приборе.

Клапан регулирования расхода настраивают на постоянную скорость потока Q_{out} ($\pm 5\%$) через систему. Отключают поток. Удостоверяются, что критический поток контролируется в клапане регулирования потока в соответствии с процедурой, описанной для прибора С. Отключают поток воздуха.

Готовят порошковый ингалятор в соответствии с инструкцией по применению. При работающем насосе и закрытом двустороннем электромагнитном клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открывая клапан на необходимое время T ($\pm 5\%$). Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более десяти. Число высвобождений должно быть достаточным для верного и точного определения доз мелких частиц.

Демонтируют прибор и собирают активное вещество: отсоединяют порт индукции и адаптер мундштука от пре-сепаратора, если он был использован, и смывают отложения активного вещества аликвотой растворителя. Если использовался пре-сепаратор, его аккуратно отсоединяют от импактора, избегая попадания жидкости в импактор. Смывают активное вещество с пре-сепаратора.

С помощью ручки открывают импактор и поднимают крышку. Достают поддон для чашек вместе с чашками и аликвотами растворителя смывают активное вещество из каждой чашки.

Используя аналитический метод, указанный в частной статье, определяют количество активного вещества в каждом собранном объеме растворителя.

Рассчитывают концентрацию мелких частиц (см. раздел Расчеты).

РАСЧЕТЫ

При испытании растворов рассчитывают массу активного вещества, отложившуюся на каждой ступени в расчете на одно высвобождение, и массу активного вещества в расчете на одно высвобождение в порте индукции, адаптере мундштука и, если используется, в пре-сепараторе.

Начиная с конечного места сбора (фильтр или МОС), определяют кумулятивную массу на предельный диаметр соответствующей ступени (таблица 2.9.18.-7 для прибора С, таблица 2.9.18.-8 для прибора D, таблица 2.9.18.-9 для прибора E). Методом интерполяции рассчитывают массу активного вещества менее 5 мкм. Это концентрация мелких частиц (КМЧ – концентрация мелких частиц).

Таблица 2.9.18.-7

Расчеты для прибора С. Используют $q = \sqrt{(60/Q)}$, где Q – скорость потока во время испытания, л/мин (Q_{in} для порошковых ингаляторов)

Предельный диаметр (мкм)	Масса отложившегося активного вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная масса отложившегося активного вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная фракция активного вещества (%)
$d_4 = 1,7 \cdot q$	масса на ступени 5, m_5^*	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4 / c) \cdot 100$
$d_3 = 3,1 \cdot q$	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3 / c) \cdot 100$
$d_2 = 6,8 \cdot q$	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2 / c) \cdot 100$
	масса на ступени 2, m_2	$c = c_2 + m_2$	100

* Ступень 5 является ступенью фильтра.

Таблица 2.9.18.-8

Расчеты для прибора D, использующегося при скорости потока 28,3 л/мин

Предельный диаметр (мкм)	Масса отложившегося действующего вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная масса отложившегося активного вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная фракция активного вещества (%)
$d_7 = 0,4$	масса на ступени 8, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7 / c) \cdot 100$
$d_6 = 0,7$	масса на ступени 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6 / c) \cdot 100$
$d_5 = 1,1$	масса на ступени 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5 / c) \cdot 100$
$d_4 = 2,1$	масса на ступени 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4 / c) \cdot 100$
$d_3 = 3,3$	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3 / c) \cdot 100$

$d_2 = 4,7$	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2 / c) \cdot 100$
$d_1 = 5,8$	масса на ступени 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1 / c) \cdot 100$
$d = 9,0$	масса на ступени 1, m_0	$c_0 = c_1 + m_1$	$f_0 = (c_0 / c) \cdot 100$
	масса на ступени 0, m_1	$c = c_0 + m_0$	100

Таблица 2.9.18.-9

Расчеты для прибора Е. Используют $q = (60 / Q)^x$, где Q – скорость потока во время испытания, л/мин, а x – указанное в таблице значение

Предельный диаметр (мкм)	x	Масса отложившегося активного вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная масса отложившегося активного вещества, на одно высвобождение	Кумулятивная фракция активного вещества (%)
$d_7 = 0,34 \cdot q$	0,67	масса из МОС или с фильтра, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7 / c) \cdot 100$
$d_6 = 0,55 \cdot q$	0,60	масса на ступени 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6 / c) \cdot 100$
$d_5 = 0,94 \cdot q$	0,53	масса на ступени 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5 / c) \cdot 100$
$d_4 = 1,66 \cdot q$	0,47	масса на ступени 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4 / c) \cdot 100$
$d_3 = 2,82 \cdot q$	0,50	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3 / c) \cdot 100$
$d_2 = 4,46 \cdot q$	0,52	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2 / c) \cdot 100$
$d_1 = 8,06 \cdot q$	0,54	масса на ступени 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1 / c) \cdot 100$
		масса на ступени 1, m_0	$c = c_1 + m_1$	100

Если необходимо, и где это применимо (например, в случае, если наблюдается нормальное логарифмическое распределение), строят график зависимости кумулятивной фракции активного вещества от предельного диаметра (таблицы 2.9.18.-7–2.9.18.-9) на логарифмической бумаге. Этот график используют для определения значений средней массы аэродинамического диаметра (СМАД – средняя масса аэродинамического диаметра) и стандартного геометрического отклонения (СГО – стандартное геометрическое отклонение). Для расчетов можно использовать соответствующие компьютерные программы.

01/2013:20919

2.9.19. ЗАГРЯЗНЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКИМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ: НЕВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

Механическими включениями в инъекционных и инфузионных растворах являются инородные подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно оказавшиеся в растворе.

Два метода определения загрязнения механическими включениями описаны ниже: метод 1 – метод подсчета количества частиц в режиме светотени и метод 2 – метод подсчета частиц при помощи микроскопа. При испытании инъекционных и инфузионных растворов на наличие механических включений, невидимых невооруженным глазом, использование метода 1 является предпочтительным. Однако чтобы сделать заключение о соответствии требованиям, предъявляемым к лекарственному средству, после проведения подсчета

частиц в режиме светотени для некоторых лекарственных средств может возникнуть необходимость подсчета частиц методом 2.

Не все парентеральные лекарственные средства могут быть испытаны на наличие механических включений, невидимых невооруженным глазом, с использованием одного или обоих этих методов. Когда метод 1 неприменим (например, если лекарственное средство недостаточно прозрачно или обладает повышенной вязкостью (например, эмульсии, коллоидные и липосомальные лекарственные средства)), испытание проводят по методу 2. Аналогично для испытания лекарственных средств, в которых происходит выделение воздуха или пузырьков газа при их помещении в измерительное устройство, может потребоваться проведение подсчета количества частиц при помощи микроскопа. Если вязкость испытуемого лекарственного средства слишком высока для того, чтобы проводить испытание при помощи одного из описанных методов, для понижения вязкости проводят количественное разбавление путем добавления соответствующего количества разбавителя.

Результаты, полученные при испытании каждого отдельного образца или группы образцов на загрязнение механическими включениями, не могут быть с уверенностью экстраполированы на другие, неиспытанные, образцы. Таким образом, должны быть разработаны статистически достоверные схемы отбора образцов, при условии что выводы об уровне загрязнения частицами делаются на основании анализа большой группы образцов.

МЕТОД 1. ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ЧАСТИЦ В РЕЖИМЕ СВЕТОТЕНИ

Используют соответствующий прибор, принцип действия которого основан на блокировке подачи света, который позволяет автоматически определять размеры и количество частиц в соответствии с их размером.

Прибор калибруют с использованием соответствующего сертифицированного стандартного материала, представляющего собой дисперсионную взвесь сферических частиц с размером от 10 мкм до 25 мкм. Стандартные частицы диспергируют в *воде, свободной от частиц, Р*. Следует избегать агрегации частиц во время диспергирования.

Общие указания

Испытание выполняют в условиях, ограничивающих попадание механических включений, предпочтительно в камере с ламинарным потоком воздуха.

Тщательно моют стеклянную посуду и используемое оборудование для фильтрации, за исключением мембранных фильтров, теплым раствором моющего средства с последующим ополаскиванием большим количеством воды для удаления следов моющего средства. Непосредственно перед испытанием прибор ополаскивают сверху донизу, снаружи и затем внутри *водой, свободной от частиц, Р*.

Необходимо исключать попадание пузырьков воздуха в испытуемый образец, особенно при переносе пробы в емкость, в которой будет проводиться испытание.

Необходимо убедиться в соответствии среды требованиям к проведению испытания: стеклянная посуда должна быть очищена, в используемой воде должны отсутствовать механические включения. Для этого проводят следующий тест: определяют наличие механических включений в пяти пробах *воды, свободной от частиц, Р*, каждая объемом по 5 мл, согласно методике, описанной ниже. Если в 25 мл для пяти объединенных проб число частиц размером 10 мкм и более превышает 25, предпринятые меры предосторожности недостаточны. Обработку повторяют до тех пор, пока среда, стеклянная посуда и вода не будут пригодными для проведения испытания.

Методика

Перемешивают содержимое образца, медленно и непрерывно переворачивая контейнер 20 раз. Если необходимо, осторожно удаляют колпачки. Внешнюю поверхность вскрываемого контейнера очищают струей *воды, свободной от частиц, Р* и вскрывают контейнер, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Для удаления пузырьков воздуха дают отстояться в течение 2 мин или обрабатывают ультразвуком.

При испытаниях парентеральных лекарственных средств большого объема испытывают одиночные образцы. При испытаниях парентеральных лекарственных средств малого объема объемом менее 25 мл содержимое 10 или более образцов смешивают в

чистой емкости до получения объема не менее 25 мл; если указано в частных статьях, испытуемый раствор может быть приготовлен путем смешивания содержимого соответствующего количества контейнеров и разбавления *водой, свободной от частиц, Р* или растворителем, указанным в частной статье, не содержащим механических включений, если *вода, свободная от частиц, Р* является неподходящей. Парентеральные лекарственные средства малого объема объемом 25 мл и более могут испытываться индивидуально.

Порошки для приготовления лекарственных средств для парентерального применения восстанавливают в *воде, свободной от частиц, Р* или растворителе, указанном в частной статье, не содержащем механических включений, если *вода, свободная от частиц, Р* является неподходящей.

Количество испытуемых образцов должно обеспечивать статистически достоверную оценку данных. Для испытания больших объемов парентеральных лекарственных средств или малых объемов парентеральных лекарственных средств, имеющих объем 25 мл и более, можно проводить испытание менее 10 образцов при соответствующей схеме отбора образцов.

Отбирают четыре пробы, каждая объемом не менее 5 мл, и определяют количество частиц размером, равным или более 10 мкм и 25 мкм. Исключают результат, полученный для первой пробы, и рассчитывают среднее количество частиц в испытуемом образце.

Оценка результатов

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом более 100 мл, применяют требования теста 1.А.

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом менее 100 мл, применяют требования теста 1.В.

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом 100 мл, применяют требования теста 1.В.

Если среднее количество частиц превышает допустимые нормы, испытание лекарственного средства проводят, используя метод подсчета количества частиц при помощи микроскопа.

Тест 1.А – Растворы для инфузий или инъекционные растворы, выпускаемые в контейнере номинальным объемом более 100 мл.

Лекарственное средство выдерживают испытание, если в испытуемых образцах среднее количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 25 в одном миллилитре, а размером 25 мкм и более не превышает 3 в одном миллилитре.

Тест 1.В – Растворы для инфузий или инъекционные растворы, выпускаемые в контейнере номинальным объемом менее 100 мл.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если в испытуемых образцах среднее количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000 в одном контейнере, а размером 25 мкм и более не превышает 600 в одном контейнере.

МЕТОД 2. ПОДСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ЧАСТИЦ ПРИ ПОМОЩИ МИКРОСКОПА

Используют подходящий бинокулярный микроскоп, комплект фильтров для сбора механических включений и мембранный фильтр для проведения испытания.

Микроскоп должен быть оснащен окулярным микрометром, калиброванным по объект-микрометру, предметным столиком для удерживания и перемещения образца, двумя подходящими осветительными приборами для обеспечения эпископического освещения в дополнение к отраженному освещению, а также должен быть настроен на увеличение в 100 ± 10 раз.

Окулярный микрометр представляет собой окружность, разделенную по диаметру (см. рисунок 2.9.19.1-1), и состоит из большого круга, разделенного перекрестиями на квадранты, прозрачных и черных стандартных окружностей диаметром 10 мкм и 25 мкм при стократном увеличении, и линейной шкалы с делениями по 10 мкм. Калибровка выполнена при помощи стандартного микрометра, соответствующего международным или национальным стандартам. Допустимая относительная погрешность линейной шкалы при делении на квадранты составляет ± 2 %. Большой круг служит для определения поля зрения.

Требуется два источника света: эпiscopический, с широким полем охвата, направленный внутрь микроскопа, и внешний, дополнительный, под углом 10–20 ° для обеспечения отраженного освещения.

Комплект фильтров для сбора механических включений состоит из держателя фильтра, изготовленного из стекла или другого подходящего материала, вакуумного насоса и подходящего мембранного фильтра.

Мембранный фильтр должен иметь подходящий размер и быть черного или темно-серого цвета, с нанесенной разметкой или без разметки и номинальным диаметром пор 1,0 мкм или менее.

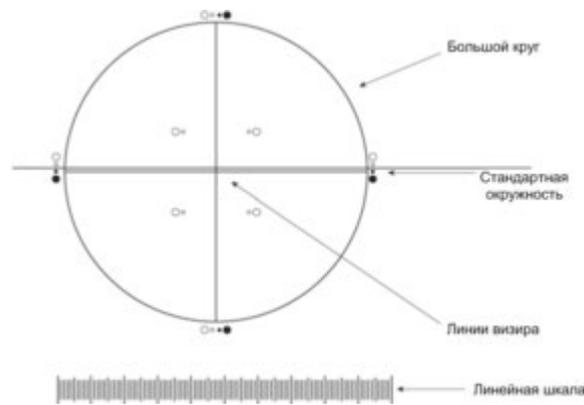


Рисунок 2.9.19.-1. Окружность, разделенная по диаметру

Общие указания

Испытание выполняют в условиях, ограничивающих попадание механических включений, предпочтительно в камере с ламинарным потоком воздуха.

Тщательно моют стеклянную посуду и используемое оборудование для фильтрации, за исключением мембранных фильтров, теплым раствором моющего средства с последующим ополаскиванием большим количеством воды для удаления следов моющего средства. Непосредственно перед испытанием обе стороны мембранного фильтра и оборудование сверху донизу, снаружи и затем внутри ополаскивают *водой, свободной от частиц, Р*.

Необходимо убедиться в соответствии среды требованиям к проведению испытания: стеклянная посуда должна быть очищена, в используемой воде должны отсутствовать механические включения. Для этого проводят следующий тест: определяют наличие механических включений в 50 мл *воды, свободной от частиц, Р*, как описано ниже. Если на используемом мембранном фильтре содержание частиц размером 10 мкм и более превышает 20 или частиц размером 25 мкм и более превышает 5, предпринятые меры предосторожности недостаточны. Обработку повторяют до тех пор, пока среда, стеклянная посуда, вода и мембранный фильтр не будут пригодными для проведения испытания.

Методика

Перемешивают содержимое образца, медленно и непрерывно переворачивая контейнер 20 раз. Если необходимо, осторожно удаляют колпачки. Внешнюю поверхность вскрываемого контейнера очищают струей *воды, свободной от частиц, Р* и вскрывают контейнер, избегая какого-либо загрязнения содержимого.

При испытаниях парентеральных лекарственных средств большого объема испытываются одиночные образцы. При испытаниях парентеральных лекарственных средств малого объема объемом менее 25 мл содержимое 10 или более образцов смешивают в чистой емкости; если указано в частных статьях, испытуемый раствор может быть приготовлен путем смешивания содержимого соответствующего количества контейнеров и разбавления *водой, свободной от частиц, Р* или растворителем, указанным в частной статье, не содержащим механических включений, если *вода, свободная от частиц, Р* является неподходящей, до получения объема не менее 25 мл. Парентеральные лекарственные средства малого объема объемом 25 мл и более могут испытываться индивидуально.

Порошки для приготовления лекарственных средств для парентерального применения восстанавливают *водой, свободной от частиц, Р* или растворителем, указанным в частной статье, не содержащим механических включений, если *вода, свободная от частиц, Р* является неподходящей.

Количество испытуемых образцов должно обеспечивать статистически достоверную оценку данных. Для испытания больших объемов парентеральных лекарственных средств или малых объемов парентеральных лекарственных средств, имеющих объем 25 мл и более, можно провести испытание менее 10 образцов при соответствующей схеме отбора образцов.

Внутреннюю поверхность держателя фильтра, соединенного с мембранным фильтром, увлажняют несколькими миллилитрами *воды, свободной от частиц, Р*. В фильтрационную воронку помещают весь раствор или объем одного образца и подключают вакуум. При необходимости раствор добавляют постепенно, порциями, пока не профильтруется весь объем лекарственного средства. После добавления последней порции раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра струей *воды, свободной от частиц, Р*. Не выключают вакуум до тех пор, пока с поверхности мембранного фильтра полностью не исчезнет вода. Фильтр помещают в чашку Петри и сушат его на воздухе со слегка приоткрытой крышкой. После того, как фильтр высохнет, чашку Петри помещают на предметный столик микроскопа, рассматривают мембранный фильтр в отраженном свете и подсчитывают количество частиц размером 10 мкм и более и количество частиц размером 25 мкм и более. В качестве альтернативы допускается проведение частичного либо полного подсчета количества частиц на фильтре. Вычисляют среднее количество частиц в испытуемом лекарственном средстве.

Размер частиц определяют при помощи разделенной по диаметру окружности путем воображаемого наложения изображения каждой частицы на окружность с последующим сравнением со стандартно размеченными окружностями размером 10 мкм и 25 мкм. Таким образом, частицы не перемещают с места их первоначального расположения в поле зрения и не накладывают на стандартные окружности для сравнения. Внутренний диаметр прозрачных стандартных окружностей используют для определения размера белых и прозрачных частиц, в то время как размер темных частиц определяют, используя наружный диаметр черных непрозрачных стандартных окружностей.

При выполнении испытания методом подсчета количества частиц при помощи микроскопа не следует пытаться определить размер или количество аморфных, полужидких или других морфологически нечетких материалов, имеющих вид пятна или обесцвечивающихся на мембранном фильтре. Эти частицы могут иметь небольшой поверхностный рельеф, быть желеобразными или иметь пленочную поверхность. В таких случаях проводится испытание образца раствора методом подсчета количества частиц в режиме светотени.

Оценка результатов

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом более 100 мл, применяют требования теста 2.А.

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом менее 100 мл, применяют требования теста 2.В.

К лекарственным средствам, выпускаемым в контейнере номинальным объемом 100 мл, применяют требования теста 2.В.

Тест 2.А – Растворы для инфузий или инъекционные растворы, выпускаемые в контейнере номинальным объемом более 100 мл.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если в испытуемых образцах среднее количество частиц с размером 10 мкм и более не превышает 12 в одном миллилитре, а размером 25 мкм и более не превышает 2 в одном миллилитре.

Тест 2.В – Растворы для инфузий или инъекционные растворы, выпускаемые в контейнере номинальным объемом менее 100 мл.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если в испытуемых образцах среднее количество частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000 в одном контейнере, а размером 25 мкм и более не превышает 300 в одном контейнере.

2.9.20. ЗАГРЯЗНЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКИМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ: ВИДИМЫЕ ЧАСТИЦЫ

Механическими включениями в инъекционных и инфузионных растворах являются посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно оказавшихся в растворе.

Испытание предназначено для визуальной оценки качества парентеральных растворов, [#]порошков для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных средств, глазных капель и примочек, порошков для приготовления глазных капель и примочек[#] на наличие видимых частиц. Могут использоваться другие валидированные методы.

[#]Испытание распространяется как на лекарственные средства, находящиеся в процессе производства, так и на готовый продукт, находящийся на разных стадиях контроля (в отделе контроля качества или организации государственного контроля), а также на вышеуказанные лекарственные средства, изготовленные в аптеках по индивидуальным прописям и внутриаптечной заготовке.

Условия проведения испытаний лекарственных средств в контейнерах из непрозрачных материалов указываются в частных фармакопейных статьях.[#]

ПРИБОР

Прибор (см. рисунок 2.9.20.-1) состоит из устройства для просмотра, которое включает в себя:

- черный матовый экран подходящего размера, находящийся в вертикальном положении;
- белый матовый экран подходящего размера, находящийся в вертикальном положении, рядом с черным экраном;
- регулируемый плафон, снабженный подходящим затемненным источником дневного света с подходящим отражателем (осветитель может состоять из 2 флуоресцентных ламп по 13 Вт каждая длиной 525 мм). Интенсивность освещения в точке контроля должна быть от 2000 люкс до 3750 люкс; для цветных стеклянных и пластмассовых контейнеров предпочтительно использовать более высокие мощности света.

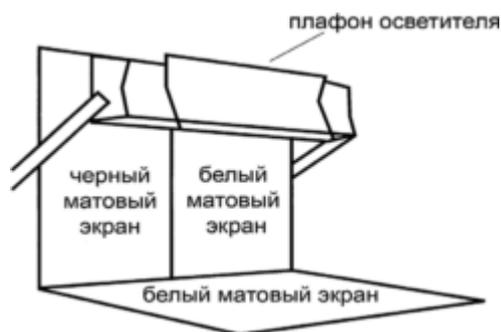


Рисунок 2.9.20.-1. Прибор для обнаружения видимых частиц

[#]Допускается использование регулируемого плафона, снабженного подходящим затемненным источником дневного света или электрической лампой накаливания с подходящим отражателем. Примерная освещенность приведена в таблице #2.9.20.-1.

Таблица #2.9.20.-1

Таблица мощности источника света

Окраска	Электрическая лампа накаливания, Вт	Лампа дневного света, Вт
Бесцветные	60	20

Окрашенные (или опалесцирующие)	100	30
---------------------------------	-----	----

Примечания:

1. В группу «Окрашенные» включают бесцветные растворы в контейнерах из светозащитного стекла и окрашенные растворы в контейнерах из бесцветного стекла, а также растворы в контейнерах из прозрачных полимерных материалов и опалесцирующие растворы.

2. При просмотре на установках типа KVLC–10 допускается использование лампы накаливания мощностью 40 Вт.[#]

#МЕТОДИКА

Плавно вращают или переворачивают контейнер, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают в течение примерно 5 с перед белым экраном. Повторяют эту процедуру перед черным экраном. Отмечают наличие любых частиц.

Помещение для проведения контроля (испытаний) на механические включения защищают от прямого попадания солнечных лучей.

Рабочее место специалиста оснащают столом и источником освещения.

Контроль (испытание) лекарственных средств на механические включения должен проводиться специалистом невооруженным глазом на черном и белом фоне (рисунок 2.9.20-1). Зона испытания при просмотре должна быть освещена электрической лампой накаливания или лампой дневного света соответствующей мощности, указанной в таблице #2.9.20-1 в зависимости от степени окраски растворов или материалов упаковки.

При испытании допускается механизированная подача емкостей в зону контроля с последующей их транспортировкой на дальнейшие стадии операции, а также использование различных типов специальных установок для просмотра, обеспечивающих качество контроля.

Для проведения испытания специалист должен иметь зрение «единицу». При необходимости производится очковая коррекция зрения. Состояние зрения специалиста должно проверяться врачом-окулистом не реже одного раза в 6 месяцев, о чем должна быть отметка в медицинской карточке (книжке). Для снятия усталости глаз при просмотре через каждые 1,5–2 ч работы устанавливают десятиминутный перерыв.

Расстояние от глаз специалиста до объекта контроля должно быть в пределах 25–30 см. Угол между оптической осью просмотра и направлением лучей света соответствует примерно 90 °.

Глаза специалиста должны быть защищены от попадания света непосредственно от источника освещения, линия зрения должна быть направлена несколько вниз при вертикальном положении головы.

#ПОРЯДОК КОНТРОЛЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ И ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Порядок контроля на предприятиях

На предприятиях осуществляется трехкратный контроль чистоты лекарственных средств парентерального введения больших и малых объемов: первичный – внутрицеховой сплошной, вторичный – внутрицеховой выборочный и третий – выборочный контроль, осуществляемый специалистом отдела контроля качества.

Первичному контролю подлежат 100 % ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других полимерных контейнеров с лекарственными средствами, прошедшими стадию стерилизации или приготовленными в асептических условиях, перед маркировкой и упаковкой.

Первичный и вторичный контроль осуществляют специалисты (просмотрщики) цеха, участка. Специалисты (просмотрщики) должны иметь свои номера. Номер специалиста (просмотрщика) вкладывают в упаковку продукции или штампуют на колпачке флакона.

Таблица #2.9.20.-2

Нормативы объемов выборок для контроля растворов малого объема на механические включения и параметры их оценки

Объем серии, шт.	Степень визуального контроля	Объем выборки для визуального контроля, шт.	Количество емкостей с растворами малого объема, имеющими включения, шт.	
			Приемочное	Браковочное
1	2	3	4	5
1201–3200	первая суммарно (по 2 ступеням)	80	2	5
		60	6	7
3201–10 000	то же	200	6	10
		400	15	16
Свыше 10 000	то же	315	9	14
		630	23	24

Таблица #2.9.20.-3

Нормативы объемов выборок для контроля растворов большого объема на механические включения и параметры их оценки

Объем серии, шт.	Степень визуального контроля	Объем выборки для визуального контроля, шт.	Количество емкостей с растворами малого объема, имеющими включения, шт.	
			Приемочное	Браковочное
1	2	3	4	5
151–280	первая суммарно (по 2 ступеням)	20	0	2
		40	1	2
281–500	то же	32	0	2
		64	1	2
501–1200	то же	50	0	2
		100	2	3
1201–3200	то же	80	0	3
		160	3	4
Свыше 3200	то же	125	1	4
		250	5	6

Для проведения вторичного контроля от каждой партии, прошедшей первичный контроль, отбирают среднюю пробу – 5 % от партии до 2000 ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и 250 штук от всех других партий. При обнаружении более 2 % ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков с механическими включениями всю партию, от которой отобрана средняя проба, возвращают для повторного первичного контроля.

Требования вторичного выборочного контроля не распространяются на учреждения службы крови (станция переливания крови).

Порядок контроля специалистами отдела контроля качества

Третий выборочный контроль осуществляется специалистами отдела контроля качества. Для контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии изготовленной продукции перед маркировкой и упаковкой ампул, флаконов, бутылок, шприц-тюбиков и других полимерных контейнеров.

Отбор образцов

Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от объема (малый или большой в соответствии с таблицами #2.9.20.-2 и #2.9.20.-3), количества единиц лекарственного средства в серии.

Для проведения визуального контроля инъекционных лекарственных средств, не требующих вскрытия и растворения (неразрушающий контроль), производят отбор выборок продукции и оценку результатов контроля с помощью усиленного двухступенчатого контроля.

Растворы малого объема (неразрушающий контроль)

От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа – 1 и 2 ступени в соответствии с таблицей #2.9.20.-2.

Растворы большого объема (неразрушающий контроль)

От каждой серии произвольно отбирают выборку в два этапа – 1 и 2 ступени в соответствии с таблицей #2.9.20.-3.

Таблица #2.9.20.-4

Нормативы количества одновременно контролируемых емкостей, времени и скорости контроля

Количество емкостей, одновременно взятых для контроля						Время контроля одновременно взятых емкостей, с			Скорость контроля, шт/ч		
Ампулы		Флаконы, бутылки		Шприц-тубики		Ампулы	Флаконов, бутылок	Шприц-тубиков	Ампулы	Флаконов, бутылок	Шприц-тубиков
Вместимость, мл	Штук, не более	Вместимость, мл	Штук, не более	Вместимость, мл	Штук, не более						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Малого объема											
1,0	15	5,0	5–6	1,0	7–8	15	8–10	15	до 2000	до 1700	до 870
2,0–3,0	13	30,0–50,0	2			15	8		до 1750	до 600	
5,0	10	50,0–100,0	2			15	10		до 1600	до 400	
10,0	9					15	до 20		до 1400	до 300	
20,0–30,0	8					15			до 1250		
Большого объема											
		Свыше 100,0	1				до 20			до 300	

На станциях переливания крови для просмотра инъекционных лекарственных средств отдел контроля качества производит выборку 10 % контейнеров от серии, но не менее 10 бутылок. При обнаружении хотя бы одного контейнера с механическими включениями всю серию возвращают для повторного первичного контроля.

Подготовка образцов

Для проведения визуального контроля инъекционных лекарственных средств большого и малого объемов, не требующих вскрытия и растворения, поверхность контейнеров (ампул, флаконов, бутылок, шприц-тубиков и других емкостей из прозрачных полимерных материалов) должна быть чистой и сухой.

Оценка результатов

Для просмотра растворов малого и большого объемов время контроля и количество одновременно взятых емкостей соответствуют данным таблицы #2.9.20.-4.

Примечания:

1. Количество контейнеров (ампул), одновременно взятых для контроля, должно быть не более указанного в таблице, но обычно не менее 50 %.

2. В случае необходимости (например, обучение учеников) количество контейнеров (ампул, флаконов, бутылок, шприц-тубиков), одновременно взятых в руки, уменьшают в 2–3 раза.

3. Время контроля определяется периодом, в течение которого контролеры только просматривают инъекционные лекарственные средства в емкостях. Сюда не включается время вспомогательных операций, когда специалист берет емкости, вносит их в зону контроля, укладывает в тару. Время контроля составляет от 40 % до 60 % от общего времени, затраченного на просмотр, с учетом вспомогательных операций, а при механизированной подаче емкостей в зону контроля – 70 %. Время контроля инъекционных лекарственных средств в сосудах из светозащитного стекла и прозрачных полимерных материалов, окрашенных растворов и неводных растворов увеличивается на 20 %, соответственно уменьшается и скорость контроля.

4. В графу «Скорость контроля» включены емкости как с чистыми инъекционными лекарственными средствами, так и с содержащими механические включения, и учтено время на вспомогательные операции. Скорость контроля при механизированной подаче инъекционных лекарственных средств в зону контроля увеличивается на 20–50 %.

Для просмотра инъекционных лекарственных средств ампулы берут в руки за капилляры, флаконы и бутылки – за горловины, шприц-тюбики – за колпачки, вносят их в зону контроля в положении «вверх доньшками» и просматривают на черном и белом фоне. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение «вниз доньшками» и вторично просматривают на черном и белом фоне. Для лекарственных средств, требующих вскрытия и растворения, контроль в положении «вверх доньшками» можно исключить.

Емкости с инъекционными лекарственными средствами, в которых обнаружены видимые механические включения, считают забракованными и укладывают в отдельную тару с отметкой «Брак».

Если на первой ступени контроля количество емкостей с инъекционными лекарственными средствами, содержащими механические включения (таблицы #2.9.20.-2 и #2.9.20.-3), равно или превышает указанное в графе 5, то всю серию продукции бракуют; если количество таких емкостей меньше числа, указанного в графе 5, но больше числа в графе 4, то проводят вторую ступень контроля на таком же количестве емкостей анализируемой продукции – графа 2.

Заключение о качестве анализируемой серии инъекционного лекарственного средства после второй ступени контроля делают на основании количества единиц продукции, имеющих механические включения, в суммарном (общем) объеме первой и второй выборок в соответствии с графами 4 и 5 таблиц #2.9.20.-2 и #2.9.20.-3.

Всю серию бракуют, если количество единиц продукции, имеющих механические включения, превышает или равно числу, указанному в графе 5, для суммарного объема первой и второй выборок.

В случае брака:

- отдел контроля качества возвращает всю продукцию в цех (на участок);
- государственные контролирующие органы направляют протокол испытаний в установленном порядке предприятию-производителю и в Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

#ПОРЯДОК КОНТРОЛЯ ПОРОШКОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ И ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ И ПРИМОЧЕК

Условия проведения контроля

Условия проведения визуального контроля (разрушающий контроль) в порошках для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных средств, глазных капель и примочек:

- подготовку образцов проводят в помещениях чистоты класса В;
- вскрытие флаконов или ампул, растворение лекарственного средства, контроль растворителя и лекарственного средства проводят на рабочем месте, соответствующем классу чистоты А (в ламинарном потоке стерильного воздуха);
- специалист должен работать в стерильном халате и шапочке из безворсовой ткани и резиновых перчатках, обработанных раствором силиконовой эмульсии КЭ-10-16 (массовая доля 0,1 %) или др.;
- оборудование, химическую посуду и принадлежности для работы обрабатывают раствором разрешенного моющего средства (массовая доля 0,1 %), несколько раз промывают горячей водой и ополаскивают водой очищенной, не содержащей механических включений.

Подготовка образцов

Для визуального контроля порошков для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных средств, глазных капель и примочек отобранные образцы перед вскрытием 3 раза промывают водой, не содержащей механических включений. При

этом с флаконов предварительно удаляют этикетки и алюминиевые колпачки. Промытые образцы подсушивают в ламинарном потоке стерильного воздуха.

Для растворения лекарственного средства используют воду или другой растворитель, указанный в частной фармакопейной статье или в инструкции по применению лекарственного средства, предварительно профильтрованный через мембрану с диаметром пор не более 1,2 мкм.

Визуальный контроль растворителя осуществляют по следующей методике: берут 10 тщательно отмытых контейнеров (флаконов) вместимостью 10 мл и с помощью промытого медицинского шприца или фильтрующего приспособления типа «Пистолет» в каждый контейнер (флакон) вливают около 5 мл растворителя. Затем контейнеры (флаконы) закрывают пробками, свободными от механических включений, и просматривают, как указано выше. Растворитель пригоден для испытания, если в 9 контейнерах (флаконах) из 10 не обнаружено механических включений, видимых невооруженным глазом.

Вскрытие ампул производят следующим образом: на поверхности капилляра наносят насечку с помощью победитового ножа, затем к краю насечки прикасаются раскаленной докрасна молибденовой или вольфрамовой проволокой. После охлаждения капилляр осторожно снимают. Возможен любой другой способ вскрытия, исключающий попадание стекла в содержимое ампул.

Введение растворителя в контейнеры (флаконы, ампулы) проводят через горловину с помощью фильтрующего приспособления типа «Пистолет» и других или с помощью предварительно промытого шприца; допускается введение растворителя через пробку с помощью шприца с иглой № 0840, предварительно промытой внутри и снаружи водой, не содержащей механических включений.

Растворитель вводят в количестве, достаточном для полного растворения лекарственного средства – около половины объема контейнера (флакона или ампулы), или в объеме, указанном в частной фармакопейной статье или в инструкции по применению. Затем контейнеры вновь закрывают пробками. Лекарственное средство должно быть полностью растворено при встряхивании.

Примечания:

1. Легко гидролизующиеся лекарственные средства растворяют непосредственно перед контролем.

2. Для высокомолекулярных соединений (белки, полисахариды, гликопротеиды и др.) в нормативной документации на лекарственное средство или в инструкции по применению указывают растворители, рН, время и условия растворения, а также другие факторы, влияющие на процесс растворения.

При визуальном методе контроля просматривают образцы суммарной выборки в зависимости от числа флаконов (ампул) в серии (таблица #2.9.20.-5) и подсчитывают в каждом образце число механических включений. При обнаружении в одном флаконе (ампуле) свыше 5 механических включений дальнейший подсчет не производят. За результат просмотра в этом случае принимают цифру 7. Суммируют число механических включений, обнаруженных во всех образцах первой полной выборки, и делят на число выборок.

Примечания:

1. Для лекарственных средств с дозировкой более 5 г число выборок, количество образцов в выборке и норму содержания механических включений указывают в частных фармакопейных статьях.

2. Для проведения контроля в государственных контролирующих органах отбирают удвоенное количество образцов одной выборки вне зависимости от группы, к которой отнесено лекарственное средство (таблица #2.9.20.-5). При необходимости государственные контролирующие органы могут запросить дополнительное количество образцов, превышающее вышеуказанное удвоенное количество.

Таблица #2.9.20.-5

Нормативы объема выборок для контроля на механические включения сухих лекарственных средств

Группа лекарственных средств	Количество флаконов (ампул) в серии					
	до 35 000 включительно		до 70 000 включительно		до 105 000 включительно	
	число выборок	кол-во образцов	число выборок	кол-во образцов	число выборок	кол-во образцов
1. Лекарственные средства, предназначенные для внутривенного введения, а также с указанием на этикетке «для инъекций»						
– до 1 г включительно	1	8	2	16	3	24
– более 1 г (до 5 г включительно)	1	5	2	10	3	15
2. Лекарственные средства, предназначенные для внутримышечного введения, глазные капли и примочки						
– до 1 г включительно	1	5	2	10	3	15
– более 1 г (до 5 г включительно)	1	3	2	6	3	9

При обнаружении в лекарственных средствах, предназначенных для внутривенного введения, и с указанием на этикетке «для инъекций»:

- 15 механических включений и менее – серию принимают с первой выборки;
- 20 механических включений и более – серию бракуют с первой выборки;
- от 16 до 19 механических включений – отбирают вторую выборку в том же количестве (таблица #2.9.20.-5) и просматривают по той же методике.

При обнаружении в лекарственных средствах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 23 механических включений и менее – серию принимают с первой выборки;
- 29 механических включений и более – серию бракуют с первой выборки;
- от 24 до 28 механических включений – отбирают вторую выборку в том же количестве (таблица #2.9.20.-5) и просматривают по той же методике.

В случае контроля удвоенной выборки результаты первой и второй выборок суммируют.

При обнаружении в лекарственных средствах, предназначенных для внутривенного введения, и с указанием на этикетке «для инъекций»:

- 34 механических включений и менее – серию принимают;
- 35 механических включений и более – серию бракуют.

При обнаружении в лекарственных средствах, предназначенных для внутримышечного введения:

- 52 механических включений и менее – серию принимают;
- 53 механических включений и более – серию бракуют.

При обнаружении в выборке хотя бы одной частицы стекла отбирают дополнительную выборку в том же количестве.

Серию считают годной, если ни в одном из флаконов (ампул) дополнительной выборки не обнаружено ни одной частицы стекла.

#ПОРЯДОК КОНТРОЛЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Порядок контроля на предприятиях

На предприятии осуществляется двукратный контроль глазных капель на механические включения:

- первичный контроль – внутрицеховой, осуществляемый специалистом цеха (участка). Специалист должен вложить талон со своим номером в упаковку или кассету с доброкачественной продукцией;

- вторичный – выборочный контроль, осуществляемый специалистом отдела контроля качества.

Контейнеры с растворами глазных капель, в которых обнаружены видимые механические включения, считаются забракованными. Забракованную продукцию вкладывают в отдельную тару с отметкой «Брак».

Глазные капли с опалесценцией не бракуются в случае, если опалесценция допускается действующей нормативной документацией.

Первичному контролю подлежат 100 % контейнеров, прошедших стадию стерилизации или изготовленных в асептических условиях, перед маркировкой и упаковкой.

Вторичный выборочный контроль осуществляется контролером ОКК в процессе испытаний лекарственного средства на соответствие требованиям частной фармакопейной статьи перед его подачей на склад готовой продукции. Для этого из серии отбирают 1 % единиц продукции, но не менее 50 контейнеров с раствором глазных капель.

Вторичный контроль глазных капель осуществляют в соответствии с пунктом #*Методика*, описанным выше. В случае обнаружения ворсинок фиксируется их число в каждой единице контролируемой продукции. В случае обнаружения в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок производят повторные испытания на удвоенном количестве контейнеров, содержащих глазные капли. В случае обнаружения в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок при испытании на удвоенном количестве серия бракуется. Качество продукции в контейнерах (флаконах) определяется по коэффициенту дефектности, который рассчитывается как среднее арифметическое число ворсинок из взятых на вторичный просмотр единиц продукции. Серия глазных капель в контейнерах (флаконах) считается годной, если коэффициент дефектности не превышает 1,5.

Во взятом на просмотр количестве контейнеров (тюбиков-капельниц) допускается не более 4 % единиц продукции, содержащих механические включения, причем в каждом контейнере (тюбике-капельнице) не должно быть более 5 ворсинок.

Порядок контроля государственными контролирующими органами

Отбор образцов глазных капель и их испытания на механические включения осуществляются органами государственного контроля качества лекарственных средств. Для этого из серии отбирают 1 % единиц продукции, но не менее 50 контейнеров с раствором глазных капель. Испытания глазных капель осуществляют в соответствии с пунктом #*Методика*, описанным выше. В случае обнаружения ворсинок фиксируется их число в каждой единице контролируемой продукции. В случае обнаружения в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок производят повторные испытания на удвоенном количестве контейнеров, содержащих глазные капли. В случае обнаружения в единице продукции хотя бы одной твердой частицы или более 5 ворсинок при испытании на удвоенном количестве серия бракуется. Качество продукции в контейнерах (флаконах) определяется по коэффициенту дефектности, который рассчитывается как среднее арифметическое число ворсинок из взятых на вторичный просмотр единиц продукции. Серия глазных капель в контейнерах (флаконах) считается годной, если коэффициент дефектности не превышает 1,5.

Во взятом на просмотр количестве контейнеров (тюбиков-капельниц) допускается не более 4 % единиц продукции, содержащих механические включения, причем в каждом контейнере (тюбике-капельнице) не должно быть более 5 ворсинок.

При необходимости органы государственного контроля могут запросить дополнительное количество образцов. В случае невыполнения условий, описанных выше, серию бракуют.

На арбитражный контроль направляют образцы готовой продукции в количестве, равном удвоенному количеству контейнеров, отобранных при вторичном контроле, с соответствующим протоколом испытаний. При необходимости органы государственного контроля могут запросить дополнительное количество образцов.

#ПОРЯДОК КОНТРОЛЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ И ПРИМОЧЕК В АПТЕКЕ

В аптеке осуществляют первичный контроль на механические включения всех изготовленных контейнеров с растворами для парентерального применения, глазными

каплями и примочками в соответствии с пунктом «#Методика», описанным выше. Лекарственные средства подвергаются контролю дважды: до стерилизации – после приготовления и укупорки и после стерилизации – до этикетирования. При этом в каждом контейнере должны отсутствовать механические включения.

#АРБИТРАЖНЫЙ КОНТРОЛЬ

На арбитражный контроль направляют образцы лекарственного средства в количестве, равном суммарному объему выборки (для двух ступеней контроля), с соответствующим протоколом испытаний. При необходимости государственная контролирующая организация может запросить дополнительное количество образцов.

01/2013:20922

2.9.22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ РАЗМЯГЧЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Данное испытание позволяет определить при заданных условиях время, необходимое для размягчения суппозитория с момента его помещения в воду до момента, когда он больше не окажет сопротивления определенному приложенному весу.

ПРИБОР А

Прибор (см. рисунок 2.9.22.-1) состоит из стеклянной трубки с плоским дном с внутренним диаметром 15,5 мм и длиной около 140 мм. Трубка закрывается съемной пластмассовой крышкой с отверстием диаметром 5,2 мм. Прибор включает в себя также стержень диаметром 5,0 мм, который расширяется книзу до диаметра 12 мм. К нижней плоской стороне стержня крепится металлическая игла длиной 2 мм и диаметром 1 мм.

Стержень состоит из 2 частей: нижней части, изготовленной из пластмассы, и верхней части, изготовленной из пластмассы или металла, с диском определенной массы. Верхняя и нижняя части либо соединены друг с другом (ручной вариант), либо отделяются (автоматизированная версия). Вес всего стержня (30±0,4) г. На верхней части стержня имеется свободно скользящее маркировочное кольцо. Когда стержень, введенный в стеклянную трубку, достигает дна, маркировочное кольцо поднимается на уровень верхнего края пластмассовой крышки.

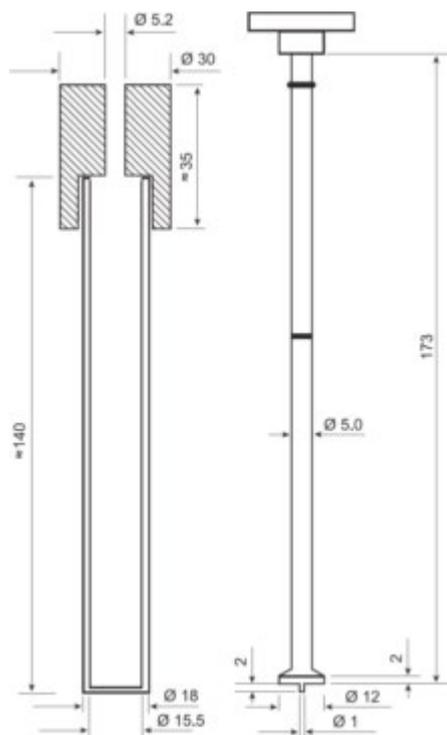


Рисунок 2.9.22.-1. Прибор А для измерения времени размягчения липофильных суппозитория (размеры указаны в миллиметрах)

Методика. Стеклообразную трубку, содержащую 10 мл воды, помещают в водяную баню с температурой $(36,5 \pm 0,5) \text{ }^\circ\text{C}$. Стеклообразную трубку устанавливают вертикально и погружают на глубину не менее 7 см ниже поверхности, следя за тем, чтобы она не касалась дна водяной бани. В трубку заостренным концом вниз помещают суппозиторий, затем вводят стержень со свободно скользящей пластиковой крышкой до тех пор, пока металлическая игла не коснется плоского конца суппозитория. Трубку закрывают пластиковой крышкой и начинают отсчет времени. Регистрируют время, необходимое для достижения стержнем дна стеклообразной трубки, и время подъема маркировочного кольца до верхнего края пластмассовой крышки.

ПРИБОР В

Прибор (см. рисунок 2.9.22.-2) состоит из водяной бани (В), в которую вставлена внутренняя трубка (А), зафиксированная пробкой. Дно трубки должно быть закрыто пробкой. Прибор снабжен термометром. Имеется два вида вставок:

- стеклообразный стержень (С1) в форме трубки, запаянной с обоих концов, имеющей ободок на нижней части из свинцовой дроби; вес стержня $(30 \pm 0,4) \text{ г}$;
- проникающая вставка (С2), состоящая из стержня весом $(7,5 \pm 0,1) \text{ г}$ в трубке, которая имеет углубление для суппозитория; обе части изготовлены из нержавеющей стали.

Методика. Во внутреннюю трубку (А) отмеривают 5 мл воды с температурой $(36,5 \pm 0,5) \text{ }^\circ\text{C}$, помещают суппозиторий заостренным концом вниз и вводят вставку (С1 или С2). Отсчет времени начинают с этого момента. Полное размягчение или растворение суппозитория считается законченным, когда нижний край стеклообразного стержня с ободком (С1) или стального стержня (С2) достигнет суженной части внутренней стеклообразной трубки.

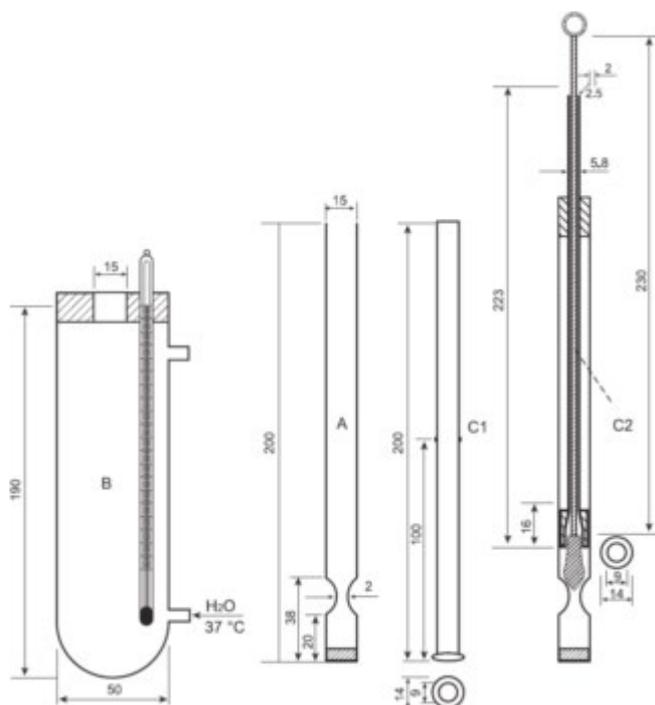


Рисунок 2.9.22.-1. Прибор В для измерения времени размягчения липофильных суппозиториях (размеры указаны в миллиметрах)

01/2013:20923

2.9.23. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ ПРИ ПОМОЩИ ГАЗОВОГО ПИКНОМЕТРА

Испытание на определение плотности твердых частиц при помощи газового пикнометра предназначено для определения объема, занятого определенным количеством порошка, путем измерения объема газа, вытесненного при определенных условиях. В

объем, полученный в данном испытании, не входит объем, занимаемый открытыми порами, но учитывается объем закрытых пор и пор, недоступных для газа.

Обычно в качестве газа для испытания используется гелий, способный проникать в маленькие открытые поры. При использовании других газов полученные значения могут отличаться от значений, полученных при использовании гелия, так как проникновение газа зависит как от размера пор, так и от площади поперечного сечения молекулы газа.

Измеренная плотность является объемно-массовой средней плотностью индивидуальных частиц порошка. Она называется плотностью частиц, в отличие от действительной плотности твердых веществ или насыпной плотности порошка. Плотность твердых веществ выражается в граммах на кубический сантиметр (г/см^3), хотя единицей системы СИ является килограмм на кубический метр (кг/м^3).

ПРИБОР

Прибор (см. рисунок 2.9.23.-1) состоит из следующих частей:

– герметичная испытательная ячейка, с объемом пустой ячейки V_c , которая соединена посредством клапана со стандартной ячейкой объема V_r ;

– система, способная заполнять ячейки газом до достижения определенного давления (P), отображаемого на манометре;

– система, которая соединена с источником газа, предпочтительно гелия, если не указан другой газ, для выполнения измерений.

Температура в газовом пикнометре должна быть от $15\text{ }^\circ\text{C}$ до $30\text{ }^\circ\text{C}$ и не должна изменяться в течение всего процесса измерения более чем на $2\text{ }^\circ\text{C}$.

Прибор градуирован: объемы V_c и V_r определяются при помощи подходящих градуировочных стандартов, объем которых известен с точностью до $0,001\text{ см}^3$. Процедура, описанная ниже, выполняется в два этапа: с использованием пустой ячейки для проведения испытания и с использованием стандарта, помещенного в испытательную ячейку. Объемы V_c и V_r рассчитывают при помощи уравнения для определения объема образца (V_s), принимая, что на первом этапе V_s равен нулю.

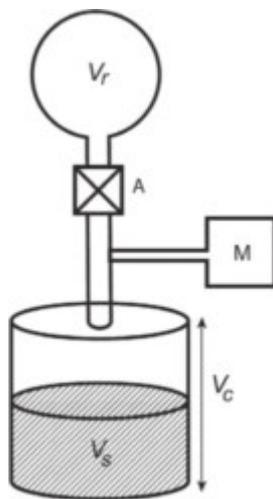


Рисунок 2.9.23.-1. Схема газового пикнометра

А – клапан;

V_r – объем стандартной ячейки, см^3 ;

V_c – объем испытательной ячейки, см^3 ;

V_s – объем образца, см^3 ; М – манометр.

МЕТОДИКА

Предварительно удаляют из порошка летучие примеси, дегазируя порошок в токе газа; в некоторых случаях порошки дегазируют вакуумом. Так как при проведении измерения также могут выделяться летучие компоненты, взвешивание образца проводят после проведения пикнометрического измерения объема. Взвешивают ячейку для проведения испытания и регистрируют ее массу. Наполняют испытательную ячейку указанным количеством порошка испытуемого образца. Герметично закрывают

испытательную ячейку в пикнометре. Регистрируют указанное на манометре давление сравнения (P_r) в системе при открытом клапане, который соединяет стандартную ячейку с испытательной ячейкой. Закрывают клапан на отделении стандартной ячейки от испытательной ячейки. Заполняют испытательную ячейку газом под давлением и определяют исходное давление (P_i), регистрируют полученное значение. Открывают клапан для соединения стандартной ячейки с испытательной. Регистрируют конечное давление (P_f). Повторяют испытания образцов того же порошка до тех пор, пока показатель последовательных измерений объема образца (V_s) не окажется в пределах 0,2 %. Разгружают ячейку для проведения испытания и измеряют конечную массу порошка (m), выраженную в граммах. В случае если пикнометр отличается по требуемым операциям или по конструкции от описанного на рисунке 2.9.23.-1, то поступают согласно инструкции производителя пикнометра.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Объем образца (V_s) рассчитывают по формуле:

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1},$$

Плотность (ρ) рассчитывают по формуле:

$$\rho = \frac{m}{V_s}.$$

Результаты указывают вместе с описанием условий подготовки образца. Например, указывают, испытывался ли образец как есть или был высушен в условиях, которые указаны для определения потери в массе при высушивании.

01/2012:20926

2.9.26. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ АДСОРБЦИИ

ВВЕДЕНИЕ

Удельная поверхность порошка определяется измерением количества физически адсорбированного поверхностью твердого вещества газа, соответствующего мономолекулярному слою на поверхности. Физическая адсорбция является результатом действия относительно слабых сил (силы Ван-дер-Ваальса), действующих между молекулами адсорбируемого газа и адсорбирующей поверхностью испытуемого порошка. Испытание обычно проводят при температуре жидкого азота. Количество адсорбированного газа может быть измерено гравиметрическим методом, методом объемного анализа и методом непрерывного потока.

ТЕОРИЯ БРУНАУЭРА-ЭММЕТТА-ТЕЛЛЕРА (БЭТ) И ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ

МНОГОТОЧЕЧНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

Данные обрабатываются согласно уравнению изотермы адсорбции Брунауэра-Эмметта-Теллера (БЭТ) (*Brunauer, Emmett, Teller (BET)*):

$$\left[\frac{1}{V_a \cdot \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right)} \right] = \frac{C-1}{V_m \cdot C} \cdot \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m \cdot C}, \quad (1)$$

где:

P – парциальное давление пара адсорбируемого газа в равновесии с поверхностью при температуре 77,4 К (температура кипения жидкого азота), Па;

P_0 – давление насыщенного пара адсорбируемого газа, Па;

V_a – объем газа, адсорбируемого при стандартных температуре и давлении (СТД – стандартные температура и давление) [273,15 К и атмосферном давлении ($1,013 \times 10^5$ Па)], мл;

V_m – объем газа, адсорбируемого при СТД для создания видимого мономолекулярного слоя на поверхности образца, мл;

C – безразмерная константа, характеризующая энтальпию адсорбции адсорбируемого газа на поверхности образца.

Значение V_a измеряется для каждого из не менее чем трех значений P/P_0 .

После этого строят графическую зависимость значения БЭТ

$$\frac{1}{V_a \cdot \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right)}$$

от значения P/P_0 в соответствии с уравнением (1). Этот график имеет, как правило, вид прямой линии в диапазоне относительного давления приблизительно от 0,05 до 0,3. Полученные данные считаются приемлемыми, если коэффициент корреляции линейной регрессии r составляет не менее 0,9975; то есть r^2 составляет не менее 0,995. На полученном линейном графике при помощи анализа линейной регрессии находят наклон кривой, который равен $(C - 1) / V_m C$, и отсекаемый отрезок, равный $1 / V_m C$. Из полученных значений рассчитывают V_m как $1 / (\text{наклон} + \text{отрезок})$, в то время как C рассчитывают как $(\text{наклон} / \text{отрезок}) + 1$. Исходя из полученного значения V_m рассчитывают удельную площадь поверхности S ($\text{м}^2/\text{г}$) по уравнению:

$$S = \frac{V_m \cdot N \cdot a}{m \cdot 22400}, \quad (2)$$

где:

N – число Авогадро ($6,022 \times 10^{23}$ моль⁻¹);

a – полезная площадь поперечного сечения одной молекулы адсорбированного вещества, м^2 (0,162 нм^2 для азота и 0,195 нм^2 для криптона);

m – масса испытуемого порошка, г;

22 400 – объем, занимаемый одним молекул адсорбируемого газа при СТД, учитывающий незначительные отклонения от идеального газа, мл.

Для испытания необходимы как минимум три точки. Дополнительные измерения могут быть проведены особенно при получении нелинейной кривой при значениях P/P_0 около 0,3.

Из-за частой нелинейности кривой при значениях P/P_0 ниже 0,05, значения в этом диапазоне использовать не рекомендуется. Испытание на линейность, обработка данных и расчет удельной площади поверхности описаны выше.

ОДНОТОЧЕЧНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ

Как правило, для определения удельной площади поверхности методом динамического потока адсорбции газа (метод I) или методом объемного анализа газовой адсорбции (метод II) требуются как минимум три измерения V_a , каждое при различных значениях P/P_0 . Однако при определенных описанных ниже условиях приемлемо определять удельную площадь поверхности порошка на основании единственного значения V_a , измеренного при единственном значении P/P_0 , таком как 0,300 (что соответствует 0,300

моль азота или 0,001038 моль фракции криптона), используя следующее уравнение для расчета V_m :

$$V_m = V_a \cdot \left(1 - \frac{P}{P_0}\right). \quad (3)$$

Удельную площадь поверхности рассчитывают на основании значения V_m согласно уравнению (2), приведенному выше.

Одноточечный метод может применяться непосредственно на сериях образцов порошка определенного материала, для которого константа материала C намного выше, чем единица. Эти условия верифицируют путем сравнения значений удельной площади поверхности, определяемых одноточечным методом, со значениями, определяемыми многоточечным методом, для серии образцов порошка. Большое сходство между значениями, определенными при помощи одноточечного и многоточечного методов, позволяет предположить, что $1/C$ приближается к нулю.

Одноточечный метод может применяться косвенно для ряда сходных образцов порошка, для которых константа материала C не является бесконечной, но может считаться инвариантной. При этих обстоятельствах погрешность, связанная с применением одноточечного метода, может быть уменьшена или устранена путем использования многоточечного метода для оценки C одного из образцов серии в соответствии с БЭТ, согласно которому C рассчитывают как $1 + (\text{наклон/отрезок})$. Тогда V_m рассчитывают на основании единственного значения V_a , измеряемого при единственном значении P/P_0 согласно уравнению:

$$V_m = V_a \cdot \left(\frac{P_0}{P} - 1\right) \cdot \left[\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \cdot \left(\frac{P}{P_0}\right)\right]. \quad (4)$$

Удельную площадь поверхности рассчитывают на основании значения V_m согласно уравнению (2), приведенному выше.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

В данном разделе описываются методы, используемые для подготовки образца: метод динамического потока адсорбции газа (метод I) и метод объемного анализа адсорбции газа (метод II).

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Дегазация

Перед определением удельной площади поверхности образца необходимо удалить газы и пары, которые могли адсорбироваться на поверхности после производства и при обращении с ним при его использовании и хранении. Если удаление газов не проведено, удельная площадь поверхности может быть меньше или меняться, так как промежуточная площадь поверхности покрывается молекулами ранее адсорбированных газов или паров. Крайне важно соблюдать условия дегазации для обеспечения требуемой точности и правильности измерений удельной площади поверхности фармацевтических лекарственных средств по причине чувствительности поверхности материалов.

Условия. Подтверждением того, что условия дегазации соблюдены, является воспроизведение графика БЭТ, постоянная масса испытуемого порошка и отсутствие физических или химических изменений в испытуемом порошке.

Условия дегазации, определяемые температурой, давлением и временем, должны выбираться таким образом, чтобы изначальная поверхность твердого вещества воспроизводилась максимально точно. Дегазация большинства веществ достигается при помощи вакуума, путем очистки образца в токе инертного сухого газа или чередованием циклов десорбции-адсорбции. Иногда применяются повышенные температуры для

повышения скорости очистки поверхности от загрязняющих веществ. Дегазация путем нагревания образца порошка может изменить природу поверхности и целостность образца, поэтому данную процедуру не следует выполнять, если только нет особых указаний.

Если нагревание применяется, рекомендованная температура и время дегазации должны быть малы, насколько это возможно, чтобы достигалась воспроизводимость измерений удельной площади поверхности за приемлемый интервал времени. Для дегазации чувствительных образцов применяются другие методы дегазации, такие как циклический метод десорбции и адсорбции.

Адсорбат

Стандартным методом является адсорбция азота аналитического качества при температуре жидкого азота.

Для порошков с низкой удельной площадью поверхности ($< 0,2 \text{ м}^2/\text{г}$) пропорция адсорбции является низкой, и в таких случаях предпочтительно использовать криптон при температуре жидкого азота, поскольку низкое давление пара этого газа значительно уменьшает погрешность. Использование более крупных образцов, где это может быть осуществимо (эквивалент 1 м^2 или более при использовании азота), может компенсировать ошибки определения малой площади поверхности.

Все используемые газы должны быть сухими.

Количество образца

Точно взвешенное количество испытуемого образца порошка, соответствующего общей поверхности образца не менее 1 м^2 , если в качестве адсорбата используется азот, и $0,5 \text{ м}^2$, если в качестве адсорбата используется криптон.

Использование меньших количеств испытуемого образца должно быть валидировано.

ИЗМЕРЕНИЯ

Так как количество адсорбируемого газа при данном давлении имеет тенденцию к увеличению при понижении температуры, измерение адсорбции, как правило, производится при низкой температуре.

Измерения производят при температуре $77,4 \text{ К}$, точке кипения жидкого азота.

Метод I: метод динамического потока

Характеристика метода

В методе динамического потока (см. рисунок 2.9.26.-1) рекомендуемым газом-адсорбатом является сухой азот или криптон; гелий же используется в качестве газоразбавителя, который не адсорбируется при рекомендуемых условиях.

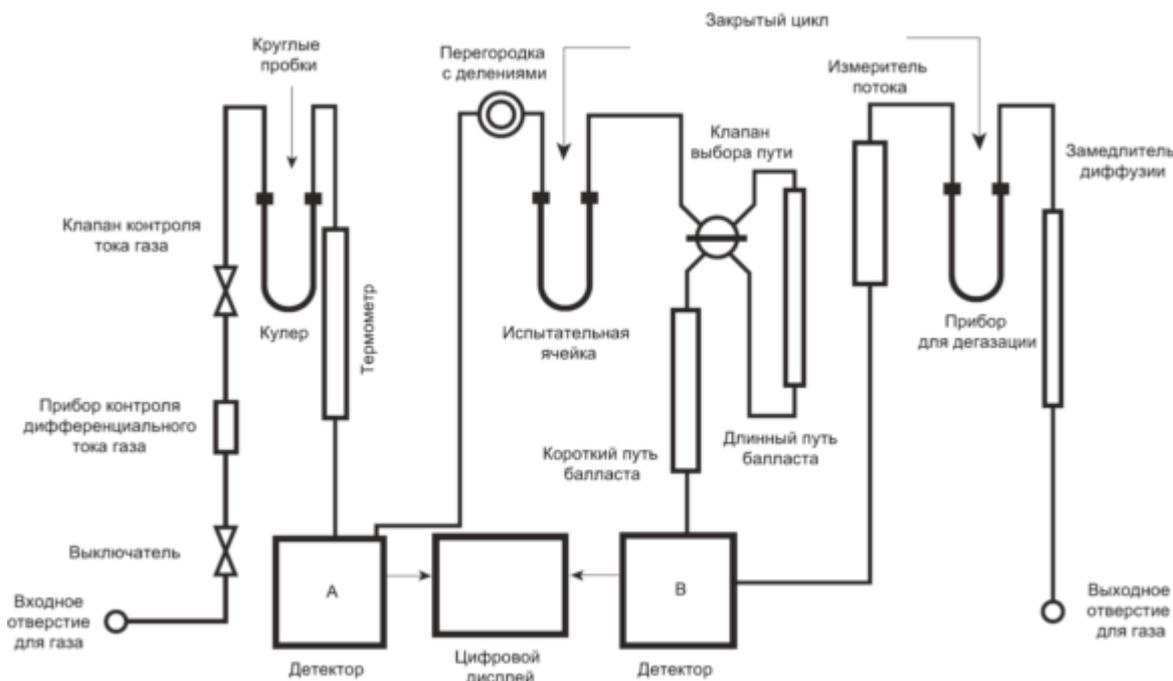


Рисунок 2.9.26.-1. Схема прибора при использовании метода динамического потока

В диапазоне P/P_0 от 0,05 до 0,30 необходимо использовать не менее 3 смесей газа-адсорбата и гелия.

Детектор-интегратор должен обеспечивать сигнал, приблизительно пропорциональный объему проходящего через него газа при заданных условиях температуры и давления. Для этой цели одним из многих подходящих видов приборов является детектор теплопроводности с электронным интегратором. Должны определяться минимум три значения в рекомендуемом диапазоне P/P_0 от 0,05 до 0,30.

Методика

Известную смесь газов, как правило, азота и гелия, пропускают через ячейку теплопроводности, потом через образец и снова через ячейку теплопроводности, а затем через записывающий потенциометр.

Погружают ячейку с образцом в жидкий азот, образец адсорбирует жидкий азот из подвижной фазы. Изменение теплопроводности ячейки и импульс регистрируются записывающим прибором.

Изымают образец из охладителя; определяют равный по площади пик десорбции и противоположный ему пик адсорбции. Так как пик десорбции определяется легче, чем пик адсорбции, именно он и используется для расчетов.

Для проведения калибровки вводят достаточное количество адсорбата в систему для получения величины пика, сходной с пиком десорбции, и рассчитывают пропорцию газа, адсорбируемого на единицу пика площади.

Используют смесь азота и гелия для однотоочечного метода и несколько таких смесей или предварительно смешанные два потока газа для многоточечного метода.

Расчеты производят так же, как и при методе объемного анализа.

Метод II: метод объемного анализа

Характеристика метода

При методе объемного анализа (рисунок 2.9.26.-2) рекомендуемым газом-адсорбатом является азот, который помещается в разряженное пространство над предварительно дегазированным образцом порошка, чтобы обеспечить определенное равновесное давление P газа. Использование газа-разбавителя, например, гелия, не является обязательным, хотя гелий может применяться для других целей, таких как измерение мертвого объема.

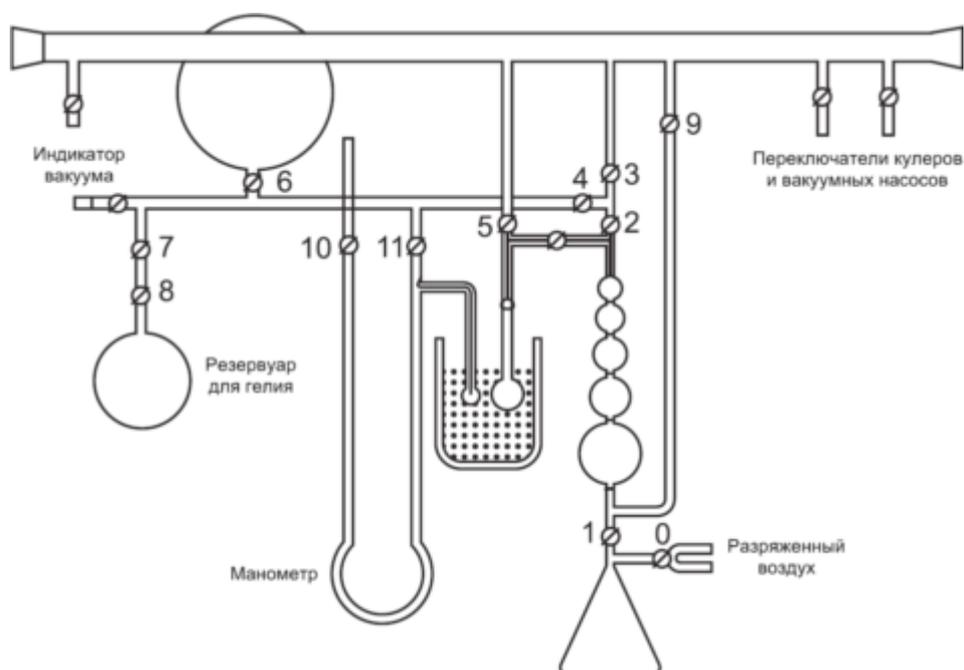


Рисунок 2.9.26.-2. Схема прибора при использовании метода объемного анализа

Так как применяется только чистый газ-адсорбат вместо смеси газов, при этом методе удастся избежать интерферирующих эффектов, возникающих при термальной диффузии.

Методика

Помещают небольшое количество сухого азота в пробирку с образцом, чтобы предотвратить загрязнение чистой поверхности, достают пробирку, закрывают пробкой и

взвешивают. Рассчитывают массу образца. Присоединяют пробирку к прибору для проведения объемного анализа. Аккуратно вакуумируют образец до указанного давления (например, до давления от 2 Па до 10 Па). Кроме этого, может быть использован прибор, способный к созданию вакуума с известной скоростью изменения давления (например, менее 13 Па/30 с), которую поддерживают необходимое количество времени перед началом следующей стадии.

Если принцип действия прибора требует измерения мертвого объема пробирки, например, путем подачи неадсорбированного газа (например, гелия), данная процедура выполняется в этот момент, после чего образец вакуумируется. Измерения мертвого объема пробирки можно избежать, произведя измерения отличий с использованием стандартной пробирки и испытуемой пробирки, соединенных дифференциальным преобразователем. Затем измеряется адсорбция азота, как указано ниже.

Поднимают сосуд Дьюара, содержащий жидкий азот при температуре 77,4 К, до определенной точки испытуемой ячейки. Добавляют необходимое количество адсорбируемого газа до обеспечения минимально допустимой величины относительного давления. Измеряют адсорбированный объем V_a . При мультиточечном измерении повторяют измерения при последовательно увеличивающихся значениях P/P_0 . При использовании азота в качестве адсорбата часто подходящими значениями являются значения P/P_0 0,10, 0,20 и 0,30.

СТАНДАРТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Периодически необходимо проверять работу прибора, используя соответствующие стандартные вещества с известной площадью поверхности, такие как альфа-оксид алюминия ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$), которые должны иметь удельную площадь поверхности, сходную с площадью поверхности испытуемого образца.

01/2013:20927

2.9.27. ОДНОРОДНОСТЬ МАССЫ ОДНОЙ ДОЗЫ, ВЫСВОБОЖДЕННОЙ ИЗ МНОГОДОЗОВОГО КОНТЕЙНЕРА

Данное испытание предназначено для оральных лекарственных форм, таких как гранулы, порошки и жидкости для внутреннего применения, выпускаемые в многодозовых контейнерах, снабженных дозирующим устройством.

Взвешивают индивидуально 20 доз, изъятых произвольно из одного или более контейнеров при помощи дозирующего устройства. Определяют массу каждой индивидуальной дозы и рассчитывают среднюю массу. Массы не более двух индивидуальных доз могут иметь отклонения более чем на 10 % от средней массы, и ни одна масса индивидуальной дозы не может иметь отклонение более чем на 20 %.

01/2013:20929

2.9.29. ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЕ РАСТВОРЕНИЕ

Данное испытание предназначено для определения скорости характеристического растворения чистых твердых веществ после прессования (уплотнения). Испытание проводят в определенных экспериментальных условиях, которые позволяют непосредственно измерять скорость характеристического растворения.

Скорость характеристического растворения – это теоретическое значение, относящееся к чистому твердому веществу, имеющему нулевую пористость; однако практически скорость собственного растворения определяется на образцах, имеющих минимальную пористость.

ПРИНЦИП

Скорость характеристического растворения является скоростью растворения чистых веществ после прессования при условии постоянной площади поверхности. Определение

скорости характеристического растворения дает полезную информацию при описании фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

Скорость растворения чистых веществ зависит от всех свойств, характерных твердым телам, таких как кристаллическая форма, степень кристалличности, степень аморфности, полиморфизм, псевдополиморфизм, размер частиц и удельная площадь поверхности. Кроме того, на нее могут влиять и внешние факторы (условия проведения испытания), такие как гидродинамика, температура, вязкость, рН, буферная сила и ионная сила среды растворения. Оценка скорости характеристического растворения твердого вещества включает стадию приготовления спрессованного (уплотненного) образца. Перед проведением испытания необходимо убедиться в соблюдении соответствующих условий прессования испытуемого образца.

Скорость характеристического растворения определяют путем обработки постоянной площади спрессованного вещества подходящей средой растворения при постоянном перемешивании, температуре, ионной силе и значении рН.

Скорость собственного растворения выражается в единицах растворенной массы вещества в единицу времени на единицу площади, подвергнутой обработке, обычно в миллиграммах в минуту на сантиметр квадратный ($\text{мг} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$).

ПРИБОР

Обычно прибор включает в себя пуансон и штамп, изготовленные из закаленной стали. Основание штампа имеет три резьбовых отверстия для присоединения к внешней пластинке, изготовленной из полированной стали, являющейся зеркально гладким основанием для спрессованного образца. Штамп имеет углубление, диаметр которого составляет от 0,1 см до 1,0 см, в которое помещают измеренное количество порошка испытуемого образца. После этого пуансон помещается в углубление в штампе, и испытуемый образец, обычно с использованием настольного пресса, сжимается. Сквозное отверстие в головке пуансона позволяет использовать металлический стержень для ускорения удаления пуансона из штампа после испытания. Спрессованный испытуемый образец образуется в углублении и имеет одну сторону с известной площадью, которая находится на нижней стороне штампа (см. рисунок 2.9.29.-1). Дно углубления штампа имеет такую резьбу, что не менее 50–75 % спрессованного образца может растворяться, не выпадая из штампа. Верх штампа имеет резьбу, позволяющую присоединять держатель. Держатель монтируют на лабораторном перемешивающем устройстве, а штамп с находящимся в нем образцом погружают в среду растворения и вращают.

МЕТОДИКА

Вещество взвешивают на бумаге для взвешивания. С помощью трех болтов к нижней стороне штампа присоединяют внешнюю пластинку. В углубление штампа помещают взвешенный образец, вставляют пуансон и закрепляют сверху металлическую пластинку. Сжимают порошок с использованием гидравлического пресса и выдерживают в течение достаточного времени, чтобы получился стабильный спрессованный образец с минимальной пористостью; как можно тщательнее защищают спрессованный образец от разрушения, при котором происходит увеличение площади поверхности, что приведет к возрастанию скорости растворения. Отсоединяют внешнюю пластинку, прикручивают штамп вместе с пуансоном к держателю и плотно зажимают. Весь лишний порошок убирают с поверхности штампа путем продувания сжатым воздухом или азотом.

Плавно вставляют конструкцию «штамп-держатель» в зажимное устройство испытательного прибора и закрепляют его в нем. Вставляют вал в шпиндель таким образом, что после опускания насадки внешняя поверхность спрессованного образца будет располагаться на расстоянии 3,8 см от дна сосуда. Сборный диск располагают таким образом, чтобы минимизировать его раскачивание; нельзя допускать образования пузырьков воздуха, так как они способны уменьшать площадь спрессованного образца, контактирующую со средой растворения. По возможности, условия погружения поддерживают постоянными в течение всего времени испытания. Однако, в целях получения раствора определяемого образца с концентрацией выше предела детектирования

вследствие ограниченной поверхности, доступной для растворения, может быть необходимым использование относительно малых объемов среды растворения.

Среду растворения нагревают до выбранной для испытания температуры. Насадку опускают в рабочее положение перед началом вращения. Необходимо убедиться, что на поверхности спрессованного испытуемого образца отсутствуют пузырьки воздуха, так как их присутствие уменьшит площадь спрессованного образца, находящегося в контакте со средой растворения. Немедленно включают прибор с выбранной для испытания скоростью вращения. Отбор проб осуществляют через определенные интервалы времени и проводят количественное определение с помощью метода, обладающего достаточной чувствительностью и точностью.

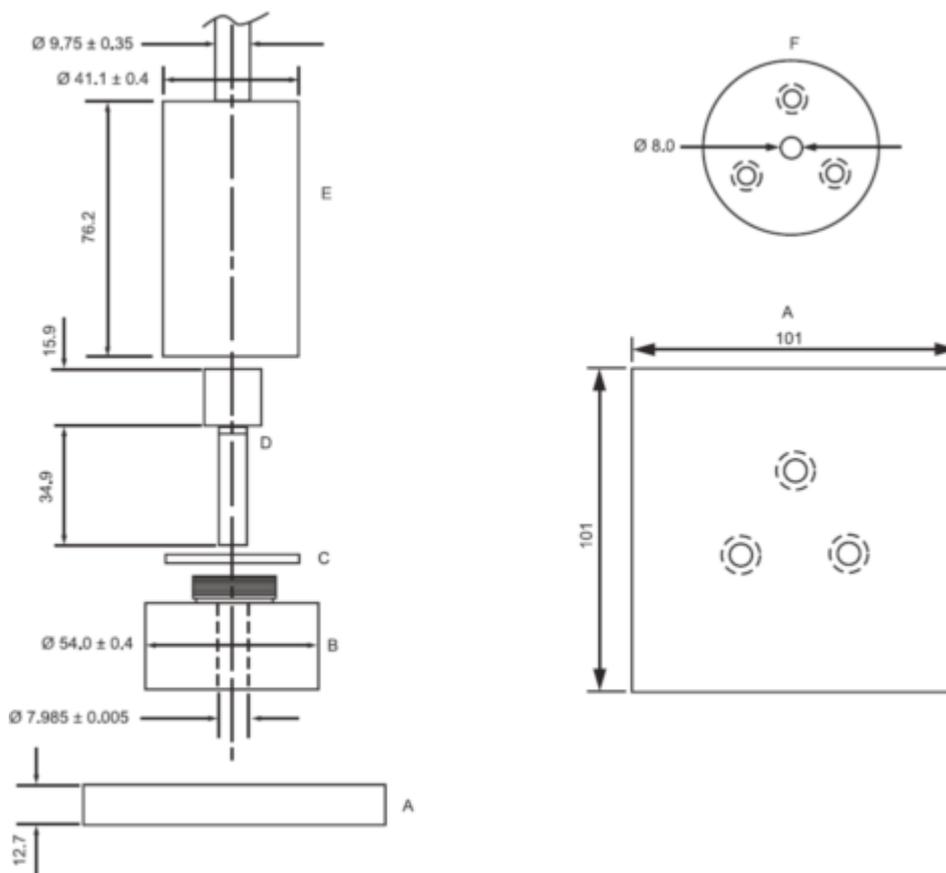


Рисунок 2.9.29.-1. Типичный прибор, используемый для получения спрессованного испытуемого образца для определения характеристического растворения (размеры указаны в миллиметрах)

А – внешняя пластина; В – штамп; С – неопреновая прокладка;
D – пуансон; E – держатель с валом. F – нижняя сторона штампа.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные о суммарном количестве растворившегося вещества в каждую единицу времени корректируют в зависимости от уменьшения размера испытуемого образца. Для того, чтобы рассчитать собственное растворение, на графике отмечают зависимость суммарного количества растворившегося вещества с единицы площади спрессованного образца от времени. Суммарное количество растворившегося вещества с единицы площади спрессованного образца получают делением суммарного количества растворившегося в определенное время вещества на экспонированную площадь. Получают линейную зависимость для нормализованных данных от времени от начала испытания до возможного разрушения спрессованного образца. Исходя из наклона полученной прямой, находят скорость характеристического растворения испытуемого образца, выраженную в миллиграммах в минуту на сантиметр квадратный. Результат скорости характеристического растворения должен сопровождаться точным описанием приготовления спрессованного образца и метода испытания (среда растворения, объем использованной среды, скорость перемешивания, температура и т.д.).

Примечание: при необходимости и по согласованию с уполномоченным органом, может быть использован прибор с иной конфигурацией, например, с держателем штампа, закрепленным вместе со спрессованным образцом в вертикальной позиции, и с лопастями, расположенными на определенном расстоянии от поверхности спрессованного образца, обеспечивающими необходимое перемешивание.

01/2013:20931

2.9.31. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ МЕТОДОМ ДИФРАКЦИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Метод основывается на стандартах *ISO 13320-1(1999)* и *9276-1(1998)*.

ВВЕДЕНИЕ

Метод дифракции лазерного излучения, применяющийся для определения распределения частиц по размерам, основывается на анализе дифрактограммы, полученной при воздействии на частицы монохроматического излучения. Исторически ранее выпущенные приборы лазерной дифракции использовали рассеивание только под маленькими углами. С тех пор метод был расширен с помощью использования рассеивания лазерного излучения в более широком угловом диапазоне и применения теории Мие (*Mie*) в дополнение к аппроксимации Фраунгофера (*Fraunhofer*) и аномальной дифракции.

Метод не позволяет отличить рассеивание, вызываемое отдельными частицами и группами отдельных частиц (то есть агломератами или агрегатами). Поскольку большинство испытуемых образцов содержат агломераты или агрегаты и основной интерес представляет определение распределения отдельных частиц по размерам, перед измерением группы обычно диспергируют на отдельные частицы.

Для несферических частиц получают эквивалентное распределение сферических размеров, так как техника воспринимает их как оптическую модель сферических частиц. Результат определения распределения частиц по размерам будет отличаться от такового результата, полученного методами, основанными на других физических свойствах (например, седиментация, просеивание).

Эта глава служит руководством для измерения распределения частиц по размерам в различных дисперсионных системах, например, в порошках, спреях, аэрозолях, суспензиях, эмульсиях и в жидкостях с газовыми пузырями, посредством анализа их модели углового рассеяния. Глава не несет специальных требований по измерению размера частиц конкретных продуктов.

ПРИНЦИП

Через репрезентативный образец, диспергированный в определенной концентрации в подходящей жидкости или газе, пропускают монохроматическое излучение (обычно лазерное). Рассеянное частицами под разными углами излучение измеряется при помощи мультиэлементного детектора. Числовые значения, представляющие собой модель рассеяния, регистрируются для последующего анализа. Эти значения затем преобразуются с использованием соответствующей оптической модели и математической обработки в отношении общего объема к дискретным количествам размерных классов, представляющее собой объемное распределение частиц по размерам.

ОБОРУДОВАНИЕ

Оборудование размещают таким образом, чтобы защитить его от воздействия электрических помех, механических вибраций, температурных флуктуаций, влаги и прямого яркого света.

Пример прибора для дифракции лазерного излучения приводится на рисунке 2.9.31.-1. Может использоваться и другое оборудование.

Прибор состоит из источника лазерного излучения, оптики, формирующей луч, измерительного блока (или кюветы) для образца, линз Фурье и мультиэлементного детектора для измерения рассеянного излучения. Систематизация данных необходима для

преобразования числовых значений модели рассеяния в объемное распределение по размерам, а также для анализа сопряженных данных и отчетов.

Частицы могут подвергаться воздействию лазерного излучения в 2 положениях. В обычном случае частицы находятся перед собирающей линзой в параллельном пучке излучения [#](дифракция Фраунгофера)[#]. В так называемой перевернутой оптике Фурье частицы находятся после собирающей линзы в сходящемся (конвергентном) пучке [#](дифракция Френеля)[#]. Преимущество обычной установки состоит в том, что рабочее расстояние линзы обеспечивает приемлемую длину измерительной кюветы для образца. Вторая установка предполагает маленькую длину кюветы, однако позволяет измерять рассеянный свет под большими углами, что является полезным в случае присутствия субмикронных частиц.

Результат взаимодействия падающего луча света и множества дисперсных частиц представляется в виде модели рассеяния с разной интенсивностью под различными углами. Полное угловое распределение интенсивности, состоящее из прямого и из рассеянного света, фокусируется с помощью линз на мультиэлементном детекторе. Фокусирующие линзы создают модель рассеяния, которая в определенных границах не зависит от местоположения частиц в луче света. Следовательно, непрерывное угловое распределение интенсивности преобразовывается в дискретное пространственное распределение интенсивности с отображением на элементах детектора.

Предполагается, что измеренная модель рассеяния множеством частиц равна сумме моделей всех отдельных рассеивающих частиц, представленных в случайных взаимных положениях. Следует обратить внимание на то, что линзы и, соответственно, детектор собирают только ограниченный угловой диапазон рассеянного излучения.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ

С использованием дифракции лазерного излучения можно проводить измерения даже в субмикронном диапазоне при условии, что используемый прибор и испытуемый образец тщательно контролируются с целью уменьшения непостоянства условий испытания, таких как, например, среды диспергирования, способа приготовления дисперсии образца.

Традиционно измерение размера частицы с использованием лазерной дифракции проводилось в диапазоне приблизительно от 0,1 мкм до 3 мм. Современные приборы способны расширить этот диапазон благодаря достижениям в разработке линз и оборудования. В отчете по валидации указывают применимость метода для осуществления намеченной цели.

Отбор проб. Способ проведения отбора проб должен быть подходящим для получения репрезентативного образца подходящего объема для измерения размера частицы. Могут использоваться такие методы, как метод вращающегося разделителя или метод конусования и квартования.

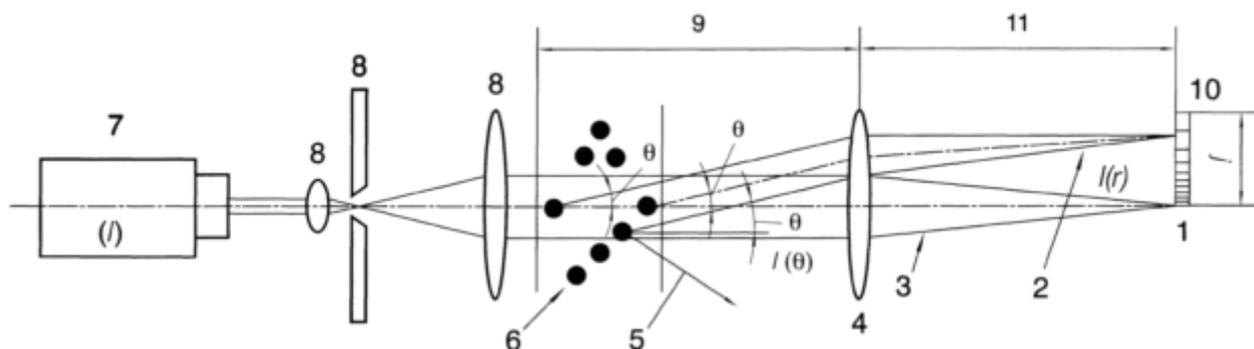


Рисунок 2.9.31.-1. Схема дифракционного прибора с лазерным излучением

- 1 – детектор; 2 – рассеянный луч; 3 – падающий луч; 4 – линзы Фурье; 5 – рассеянное излучение, не собранное линзами (4); 6 – множество частиц; 7 – источник лазерного излучения; 8 – устройство, образующее луч; 9 – рабочее расстояние линз (4); 10 – мультиэлементный детектор; 11 – фокусное расстояние линз (4).

Выбор метода диспергирования. Испытуемый образец исследуют визуально или с помощью микроскопа для установления диапазона размеров частиц и их формы. Метод диспергирования должен соответствовать цели измерения (отдельная частица или группа частиц (кластер)). Поэтому используют либо деагломерацию кластеров на отдельные частицы в максимально возможной степени, либо сохранение неповрежденных кластеров, насколько это возможно.

Для проведения определения целесообразно убедиться, что не происходит дробления частиц и что частицы или кластеры удовлетворительно диспергированы. Обычно это производится путем изменения диспергирующей силы и контроля над вызванным изменением распределения частиц по размерам. Когда образец хорошо диспергирован, а частицы не хрупкие и не растворимые, то распределение по размерам не должно значительно изменяться. Кроме того, интересующие частицы можно контролировать визуально или при помощи микроскопа. Если изменяются условия производственного процесса (например, кристаллизация, измельчение) испытуемого объекта, то применимость метода необходимо проверить (например, путем микроскопического сравнения).

Спреи, аэрозоли и жидкости с пузырьками газа должны отмериваться точно при условии пригодности их концентрации, так как отбор пробы или разведение обычно изменяют распределение частиц по размерам.

В других случаях (речь идет об эмульсиях, пастах и порошках) репрезентативные образцы могут быть диспергированы в подходящих жидкостях. Для деагломерации или деагрегации кластеров и стабилизации дисперсии используют механическое диспергирование (например, взбалтывание, обработка ультразвуком) и/или вспомогательные вещества (увлажняющие средства, стабилизаторы). Для жидких дисперсий обычно используют систему с рециркуляцией, которая состоит из оптической кюветы, дисперсионной бани, обычно оснащенной мешалкой и ультразвуком, насоса и соединительных трубок. Не способные к рециркуляции системы, оснащенные мешалкой, используются только в случае малого количества образца или при использовании специальных дисперсионных жидкостей.

Сухие порошки могут также преобразовываться в аэрозоли с помощью подходящих порошковых диспергаторов, которые используют механическое воздействие для деагломерации или деагрегации. Диспергаторы обычно используют энергию сжатого газа или перепад давления в вакууме для диспергирования частиц до аэрозоля, который уносится через измерительную зону во входное отверстие вакуумной установки, собирающей частицы. Однако для свободно текучих крупных частиц или гранул для достаточной дисперсности может быть достаточно силы тяжести.

Если частицы испытуемого образца, имеющие наибольший размер, выпадают из диапазона измерений данного прибора, материал, который является слишком грубым, может быть удален с помощью просеивания с указанием количества, в процентах, удаленного вещества. Однако необходимо учесть, что образец, оставшийся после просеивания, уже не является репрезентативным, если не доказано иное.

Оптимизация жидкостной дисперсии. Жидкости, поверхностно-активные вещества (сурфактанты) и диспергирующие агенты, используемые для диспергирования порошков, должны отвечать следующим требованиям:

- должны быть прозрачными при длине волны лазерного излучения и практически не содержать пузырьков воздуха или посторонних частиц;
- иметь показатель преломления, отличный от испытуемого образца;
- не растворять испытуемый образец (чистая жидкость или предварительно профильтрованный, насыщенный раствор);
- не изменять размер испытуемого образца (например, из-за растворения, повышения растворимости, или эффектов рекристаллизации);
- способствовать формированию и стабильности дисперсии;
- не оказывать влияние на материалы, используемые в приборе (например, прокладки, соединительные трубки, и т.д.);
- обладать подходящей вязкостью, способствующей рециркуляции, перемешиванию и фильтрации.

Сурфактанты и/или диспергирующие агенты часто используются для смачивания частиц и стабилизации дисперсии. Для слабых кислот и слабых оснований, буферирование дисперсионных сред при низких и высоких значениях рН, соответственно, может помочь в идентификации подходящего диспергирующего агента.

Предварительная проверка качества дисперсии может быть выполнена визуально или при помощи микроскопа. Можно пользоваться фракционными образцами, которые готовят разведением порции хорошо перемешанной базовой дисперсии. Базовые дисперсии получают путем прибавления жидкости к образцу при постоянном перемешивании, например, стеклянной палочкой, шпателем или на вихревой мешалке. Особое внимание уделяется репрезентативности порции, отобранной из базовой дисперсии; также следят за тем, чтобы не произошло оседание больших частиц. Таким образом, приготовление пасты из испытуемого образца или отбор проб производят быстро из перемешивающейся суспензии.

Оптимизация газовой дисперсии. Для аэрозолей и сухих порошковых дисперсий может использоваться сжатый газ, не содержащий масел, воды и других частиц. Чтобы удалить эти материалы из сжатого газа, можно использовать сушилку с фильтром. Любое вакуумное приспособление должно быть расположено на таком расстоянии от измерительного прибора, чтобы не оказывать физического воздействия на процесс измерения.

Определение диапазона концентраций. Чтобы установить приемлемое отношение сигнал/шум в детекторе, концентрация частиц в дисперсии должна превышать минимальный уровень. В то же время, чтобы избежать многократного рассеяния, она должна быть ниже максимального уровня. На диапазон концентраций влияет ширина лазерного луча, длина измерительного участка, оптические свойства частиц и чувствительность элементов детектора.

Ввиду вышеизложенного, для определения соответствующего диапазона концентраций любого типичного образца необходимо выполнить измерения при различных концентрациях частиц. (Примечание: в различных приборах концентрация частиц обычно выражается в разных размерностях и единицах, например, затемнение, оптическая концентрация, пропорциональное значение общей массы).

Определение времени измерения. Время измерения, время и частота сбора данных детектором определяют экспериментально таким образом, чтобы достичь желаемой точности. Обычно за время измерения происходит большое количество сканирований за короткий промежуток времени.

Выбор подходящей оптической модели. Для расчета матрицы рассеяния в большинстве приборов чаще используются теории Фраунгофера или Мие. Выбор теоретической модели зависит от предполагаемого применения и различных допущений (размер, абсорбция, показатель преломления, шероховатости, ориентация кристалла, смесь и т.д.) относительно испытуемого образца. Если значения показателя преломления (реальные и мнимые части для используемой длины волны) точно не известны, то может использоваться аппроксимация Фраунгофера или теория Мие с реалистической оценкой показателя преломления. Аппроксимация Фраунгофера имеет преимущества, так как она проста, не требует использования показателя преломления; теория Мие обычно предоставляет менее смещенное распределение по размерам для маленьких частиц. Чтобы получить прослеживаемые результаты, необходимо записывать используемые значения показателя преломления, так как небольшие различия в значениях, принятых для реальной и мнимой части комплексного показателя преломления, могут обуславливать существенные различия в измеренных распределениях частиц по размерам. Малые величины мнимой части показателя преломления (приблизительно $0,01-0,1 i$) часто применяются для коррекции абсорбции с учетом поверхностной шероховатости частиц. Необходимо отметить, что в общем случае на конечный результат оказывают влияние оптические свойства испытуемого вещества, а также его структура (например, форма, неровности поверхности и пористость).

Валидация. Обычно пригодность метода может быть определена путем оценки его специфичности, линейности, диапазона, точности, правильности и робастности. При определении размера частиц методом дифракции лазерного излучения специфичность, как

она определена Международным комитетом по гармонизации (ICH), не используется, так как невозможно обнаружить отличия между различными компонентами образца, а также невозможно отличить агломераты от диспергированных частиц, если только данный метод не дополнен в полной мере микроскопическими исследованиями. Для данного метода не проводят изучение линейности зависимости между концентрацией и откликом или математической модели для интерпретации результатов. Вместо оценки линейности для данного метода необходимо определить диапазон концентраций, в котором результаты не отличаются друг от друга в значительной степени. Концентрации ниже определенного диапазона приводят к ошибкам, связанным с низким отношением сигнал/шум, в то время как концентрации, расположенные выше этого диапазона, приводят к ошибкам, вызванным множественным рассеиванием. Этот диапазон главным образом зависит от используемого оборудования. Правильность должна быть подтверждена путем подходящей поверки прибора и сравнения с данными, полученными с помощью микроскопии, тогда как точность может быть оценена при определении сходимости.

Досягаемая сходимость метода главным образом зависит от свойств материала (молотый/немолотый, прочный/хрупкий, степень распределения его частиц по размерам и т.д.), а требуемая сходимость – от цели измерения. В этой главе не устанавливаются жесткие пределы, поскольку сходимости (различные приготовления образцов) могут существенно отличаться для разных веществ. Однако по правилам надлежащей практики приемлемым критерием сходимости для любого центрального значения распределения (например, для x_{50}) является $s_{rel} < 10\%$ [$n = 6$]. Для значений по краям распределений (например, x_{10} и x_{90}) применимы менее строгие приемлемые критерии $s_{rel} < 15\%$ [$n = 6$]. Если частицы менее 10 мкм, то значения должны удваиваться. Робастность может быть оценена при выборе и оптимизации дисперсионной среды и силы диспергирования. Изменение энергии диспергирования может быть прослежено по изменению распределения частиц по размеру.

ПРОВЕДЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЙ

Предосторожности. Руководство по эксплуатации используемого прибора включает следующие требования:

- никогда не направлять лазерный луч или его отражение в глаза;
- все оборудование должно быть заземлено для предотвращения воспламенения растворителей или взрыва пыли;
- необходимо следить за установкой прибора (например, прогрев, требуемый диапазон измерений, линзы, соответствующее рабочее расстояние, положение детектора, отсутствие попадания прямых лучей дневного света);
- в случае влажной дисперсии предупреждать появление воздушных пузырей, испарения жидкости, неоднородностей в дисперсии; в случае сухой дисперсии необходимо избегать неправильного потока массы от диспергатора и турбулентного потока воздуха; такие эффекты могут привести к ложному распределению частиц по размерам.

Измерение рассеяния излучения диспергированным образцом (образцами). После надлежащей настройки оптической части прибора выполняется контрольное измерение дисперсионной среды, не содержащей частиц, с использованием той же методики, которая используется для измерения испытуемого образца. Фоновый сигнал должен быть ниже порога различимости сигнала. Полученные данные сохраняют для того, чтобы затем вычесть их из данных, полученных при измерении испытуемого образца. Измерение образца проводят по разработанной методике.

Для каждого элемента детектора рассчитывается средний сигнал, иногда вместе с его стандартным отклонением. Величина сигнала из каждого элемента детектора зависит от области обнаружения, интенсивности излучения и квантовой эффективности. Координаты (размер и положение) элементов детектора вместе с фокальным расстоянием линзы определяют диапазон углов рассеяния для каждого элемента. Большинство приборов также измеряет интенсивность центрального (нерассеянного) лазерного луча. Отношение интенсивности, полученной с использованием диспергированного образца, к интенсивности контрольного измерения определяет долю рассеянного излучения и, следовательно, концентрацию частиц.

Преобразование модели рассеяния в распределение частиц по размерам. Это преобразование является инверсией вычисления модели рассеяния для данного распределения частиц по размерам. Особенно важным является допущение о сферической форме частиц, поскольку в большинстве алгоритмов используется математическое решение для рассеяния сферических частиц. Кроме того, измеренные данные всегда содержат некоторые случайные и систематические ошибки, которые могут исказить распределение по размерам. Разработаны разные математические приемы для использования на доступных приборах. Они содержат отклонения между измеренными и рассчитанными моделями рассеяния (например, среднеквадратические), некоторые ограничения (например, количество частиц не может быть отрицательным) и/или некоторое «сглаживание» кривой распределения частиц по размерам.

Используемые алгоритмы являются специфическими и запатентованными для каждого вида и модели оборудования. Отличия в алгоритмах для различных приборов могут приводить к росту различий в статистике рассчитанных размеров частиц.

Количество повторов. Рекомендуются, чтобы число повторных измерений (с отдельными приготовлениями образцов), проводимое для конкретного образца, определялось по специальному для данной субстанции методу.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные определения размера частиц обычно представляют в виде интегральной кривой суммарного подразмерного распределения и/или в виде распределения плотности в определенном объеме. Символ x используется для обозначения размера частицы, который, в свою очередь, определяется как диаметр сферы с эквивалентным объемом. $Q_3(x)$ обозначает объемную долю фракции с указанием подразмера при x . В графическом представлении по оси абсцисс откладывается x , а по оси ординат – зависимая переменная Q_3 . Большинство общих характеристических значений рассчитываются из распределения частиц по размерам путем интерполяции. Часто используют размеры частиц с их подразмерными величинами 10 %, 50 % и 90 % (обозначают как x_{10} , x_{50} и x_{90} соответственно). x_{50} обозначает срединный (медианный) размер частицы. Символ x может быть заменен символом d , который также широко используется для обозначения размера частиц.

Кроме того, отчет должен содержать достаточную информацию об образце, его приготовлении, условиях диспергирования и типе кюветы, а также о модели используемого прибора и его оптической системе и программе анализа данных.

ПРОВЕРКА ЭКСПЛУАТАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОБОРУДОВАНИЯ

Прибор должен использоваться в соответствии с инструкциями изготовителя, а его поверка (калибровка) должна производиться с рекомендованной периодичностью в зависимости от частоты его использования.

Градуировка. Системы лазерной дифракции учитывают идеализированные свойства частиц и базируются на главных принципах рассеяния лазерного излучения. Таким образом, градуировки в буквальном смысле этого слова не требуется. Однако необходимо удостовериться, что прибор работает правильно. Это можно осуществить с использованием любого приемлемого аттестованного или эталонного образца сравнения. Проверяется весь процесс измерения, включая сбор и диспергирование образца, его перенос через зону измерения, само измерение и последующее преобразование. Весь операционный процесс должен быть подробно описан.

Предпочтительно использовать аттестованные или эталонные образцы сравнения, состоящие из сферических частиц с известным распределением. Они аттестуются по массовому процентному распределению по размерам с помощью эталонного метода, если это возможно, и используются с учетом согласованного, детализированного порядка операций. Если для обработки данных используется теория Ми, то необходимо указывать реальные и мнимые части комплексного показателя преломления вещества. При условии, что плотность частиц одинакова для всех размерных фракций, объемное распределение частиц по размерам будет соответствовать их массовому распределению.

Считается, что показатели прибора лазерной дифракции отвечают требованиям, если среднее значение x_{50} как минимум трех независимых измерений отклоняется не более чем на 3 % от установленного диапазона значений (среднее значение вместе с его стандартным отклонением) для аттестованного или эталонного образца. Средние значения для x_{10} и x_{90} не должны отклоняться более чем на 5 % от установленного диапазона значений. Если размер частиц менее 10 мкм, то эти значения должны удваиваться.

Кроме образцов, состоящих из сферических частиц, допускается использование образцов с несферическими частицами. Такие частицы должны иметь аттестованные или характерные значения, полученные методом лазерной дифракции в соответствии с учетом согласованного, детализированного порядка операций. Использование сравнительных значений, полученных с использованием других методов, может привести к отклонению результата измерения от истинного значения. Причина этого отклонения заключается в том, что из-за разных принципов ряда методов для одной и той же несферической частицы могут быть установлены различные диаметры эквивалентной сферы.

В дополнение к аттестованным образцам сравнения, упомянутым выше, могут использоваться образцы продуктов с характерным для данного класса составом и распределением частиц по размерам при условии, что это распределение будет устойчивым с течением времени. Результаты должны соответствовать ранее определенным данным с той же точностью и отклонениями, как и для аттестованных образцов сравнения.

Проверка (квалификация) системы. В дополнение к градуировке рабочие характеристики прибора должны проверяться через постоянные промежутки времени или с подходящей частотой. Это может быть осуществлено с использованием подходящего стандартного образца, как описано выше.

Проверка системы основывается на предположении, что оборудование, электроника, программное обеспечение и аналитические операции составляют общую систему, которая рассматривается как единое целое. Таким образом, проверяется весь процесс измерения, включая сбор и диспергирование образца, его перенос через зону измерения, само измерение и последующее преобразование. Весь операционный процесс должен быть подробно описан.

Обычно если нет указаний в частных статьях, то отклик прибора лазерной дифракции считается удовлетворительным, если значение x_{50} отклоняется не более чем на 10 % от диапазона значений образца сравнения (то есть от среднего значения вместе с его стандартным отклонением). Значения по краям распределения (например, x_{10} и x_{90}) должны отклоняться не более чем на 15 % от аттестованного диапазона значений. Если размер частиц менее 10 мкм, то эти значения должны удваиваться.

ПРИМЕЧАНИЕ: при градуировке прибора, как описано в разделе «Градуировка», применяются более жесткие требования.

01/2013:20932

2.9.32. ПОРИСТОСТЬ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ПОР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РТУТНОЙ ПОРОЗИМЕТРИИ

ВВЕДЕНИЕ

В общем случае поры могут быть изображены как отверстия, каналы или полости внутри твердого тела или как пространство (щели или пустоты) между твердыми частицами (спрессованными, агрегированными или в слое). Пористость – это термин, часто используемый для обозначения пористой природы твердого материала, и более точно она определяется как отношение объема доступных пор и пустот к общему объему, занимаемому данным количеством материала. Кроме доступных пор, твердый материал может иметь закрытые поры, которые изолированы от внешней поверхности и в которые не способна проникать жидкость. Закрытые поры, например, полости без выхода на поверхность, в данном разделе не рассматриваются.

Пористые материалы могут иметь форму мелких или грубых порошков, спрессованных образцов, экструдатов, листов или монолитов. Их описание обычно включает в себя определение общего объема пор, а также размера пор.

Хорошо известно, что характеристики пористого твердого материала (например, прочность, реакционная способность, проницаемость или адсорбирующая способность) зависят от структуры пор. Для ее описания было разработано большое количество различных методов. Ввиду сложности большинства пористых материалов, не удивительно, что получаемые результаты не всегда совпадают и не существует метода, который смог бы позволить получить полную картину структуры пор. Выбор используемого метода зависит от применения пористого материала, его химической и физической природы и диапазона размеров пор.

Данная глава приводит руководство по измерению пористости и размера пор с использованием ртутной порозиметрии. Это сравнительное испытание, обычно деструктивное, в котором объем ртути, проникающей в поры или полости, определяется как функция приложенного гидростатического давления, которое может быть соотнесено с диаметром пор. Иная информация, как форма пор и их взаимосвязь, площадь внутренней и наружной поверхностей, гранулометрия порошка, насыпная плотность и плотность после усадки также могут зависеть от кривой зависимости объема от давления, однако эти аспекты метода выходят за рамки данного раздела.

На данный момент по практическим соображениям максимальное прилагаемое абсолютное давление, достигаемое некоторыми приборами, ограничено 400 МПа, что соответствует минимальному диаметру пор около 0,003 мкм. Максимальный диаметр ограничен гидростатическим напором ртути из-за значительной глубины образцов. В большинстве случаев этот предел составляет 400 мкм.

Может быть определена пористость внутри частицы и пористость между частицами, однако при наличии обоих видов пористости данный метод не разделяет их.

Метод подходит для испытаний большинства пористых материалов. Образцы, образующие амальгаму, такие как некоторые металлы, должны быть предварительно пассивированы, в ином случае они не могут быть подвергнуты испытанию данным методом. Некоторые материалы могут деформироваться или сдавливаться под действием прилагаемого давления, тогда в некоторых случаях применяют коррекцию, учитывающую сдавливание образца, для получения сопоставимых данных.

Ртутная порозиметрия считается сравнительным методом, так как для большинства пористых сред отсутствуют теории, позволяющие получить абсолютные данные о распределении в соответствии с размером пор. Поэтому данный метод рекомендован главным образом для исследований при разработке.

Так как ртуть токсична, должны быть приняты соответствующие меры предосторожности по охране здоровья оператора и других работников, находящихся в этом же помещении. Отходы должны храниться в соответствии с требованиями регулирующих органов.

ПРИНЦИП

Методика основана на измерении объема ртути, проникнувшей в поры твердого материала, при различном прилагаемом давлении. Измерение охватывает только те поры, в которые ртуть способна проникнуть при заданном давлении.

Несмачивающая жидкость проникает в поры только под давлением. Необходимое для проникновения давление находится в обратной зависимости от внутреннего диаметра отверстия поры. В случае цилиндрических пор зависимость между диаметром пор и давлением описывается уравнением Уошборна (*Washburn*):

$$d_p = -\frac{4 \cdot \sigma}{p} \cos \theta$$

где:

d_p – диаметр пор, м;

Σ – поверхностное натяжение, Н/м;

θ – краевой угол ртути на образце, °;

p – прилагаемое давление, Па.

ПРИБОР

Держатель образца, называемый пенетрометр или дилатометр, оснащен градуированной капиллярной трубкой, через которую образец может быть вакуумирован и через которую может подаваться ртуть. Капилляр присоединен к более широкой трубке, в которую помещают образец. Изменение объема проникнувшей в образец ртути обычно отслеживают по изменению объема между столбом ртути в капилляре и металлической втулкой вокруг капилляра. Для обеспечения точности измерений необходимо, чтобы предполагаемый объем пустот и пор образца составлял от 20 % до 90 % от внутреннего объема капиллярной трубки. Так как различные материалы обладают широким диапазоном пористости, может понадобиться большое количество пенетрометров с различными диаметрами капиллярной трубки. Стандартная структура прибора представлена на рисунке 2.9.32.-1. Прибор может иметь различные входные отверстия для измерений при высоком и низком давлении, либо для этого могут использоваться различные приборы.

Диапазон для измерений при низком давлении обычно составляет 4–300 кПа, для измерений при высоком давлении – свыше 300 кПа, в зависимости от используемого прибора и целей исследования.

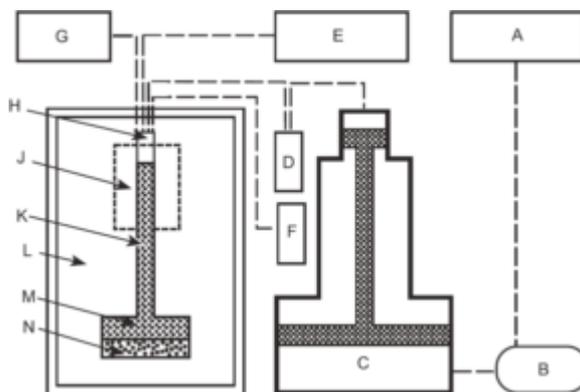


Рисунок 2.9.32.-1. Пример устройства прибора для ртутной порозиметрии

- A – резервуар с низким давлением для гидравлической жидкости;
- B – гидравлический насос; C – умножитель давления; D – датчик давления;
- E – резервуар с высоким давлением для гидравлической жидкости;
- F – вакуумный насос с измерительным прибором;
- G – резервуар для ртути; H – масло;
- J – индикатор объема проникновения; K – капиллярная трубка;
- L – камера с высоким давлением; M – ртуть; N – образец.

МЕТОДИКА

Приготовление образца

Для удаления адсорбированного вещества, которое может скрыть доступные поры, образец предварительно обрабатывают с помощью нагревания и/или вакуумирования либо продувая инертным газом. Может понадобиться пассивирование поверхности смачиваемых или образующих амальгаму образцов, например, формируя тонкую пленку оксида или покрывая стеаратом.

Обработанный образец взвешивают и помещают в пенетрометр. Дегазируют систему пор образца в вакууме при давлении, не превышающем 7 Па.

Наполнение пенетрометра ртутью

Используют ртуть аналитической чистоты. Образец под вакуумом покрывают ртутью. Вакуум необходим для того, чтобы переместить ртуть из резервуара в пенетрометр. В наполненном пенетрометре наполняющее давление состоит из прилагаемого давления и давления, создаваемого контактирующей с образцом ртутью. Обычно наполнение проводят при давлении около 4 кПа. Гидростатическое давление ртути над образцом может быть минимизировано путем наполнения пенетрометра в горизонтальном положении.

Измерения при низком давлении

Для увеличения давления нагнетают азот или воздух в соответствии с определенным размером пор или постоянно с малой скоростью. Записывают изменения длины ртутного

столба в капилляре. После того, как достигнуто максимальное требуемое давление, возвращаются к атмосферному давлению.

Измерения при высоком давлении

После измерений при низком давлении наполненный ртутью пенетрометр присоединяют к приспособлению для создания высокого давления. Ртуть вводят в поры с помощью гидравлической жидкости. Увеличивают давление в системе до максимального значения, достигнутого при измерении при низком давлении, и записывают показания проникнувшего в поры объема, так как последующие значения объема будут отсчитываться от этого значения. Давление увеличивают либо ступенчато в соответствии с интересующими размерами пор, либо плавно с малой скоростью. Падение ртутного столба измеряют вплоть до максимального используемого давления. При необходимости для определения кривой вытеснения ртути давление понижают либо ступенчато, либо плавно с малой скоростью.

Коррекцию проводят для того, чтобы учесть изменения объема ртути, пенетрометра и иных компонентов системы определения объема при данном давлении. Степень коррекции может быть установлена с помощью проведения холостого испытания при тех же условиях. Экспериментально полученная кривая объем-давление приведена на рисунке 2.9.32.-2.

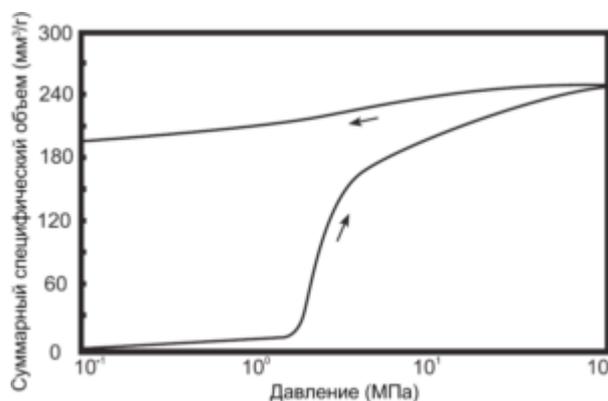


Рисунок 2.9.32.-2. Кривая объем-давление в виде полулогарифмического графика

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные значения давления могут быть переведены в диаметр пор с использованием уравнения Уошборна либо с помощью другой модели.

Поверхностное натяжение ртути (Σ) зависит не только от температуры, но также, в случае значительно искривленных поверхностей, от радиуса искривления. Обычно при комнатной температуре значения составляют от 0,41 Н/м до 0,52 Н/м. Если точное значение неизвестно, принимают $\Sigma = 0,48$ Н/м.

Краевой угол ртути в большинстве случаев составляет более 90°. Он может быть определен с использованием подходящего прибора. Если точное значение неизвестно, принимают $\theta = 130^\circ$. При отражении результатов указывают используемые значения краевого угла и поверхностного натяжения.

Визуализация данных может быть осуществлена с помощью различных типов графиков. Часто графическое представление диаметра пор откладывают по оси абсцисс, а объем, проникнувший в поры ртути, на единицу массы – по оси ординат, в результате чего получают распределение пор по диаметру. Для оси абсцисс желательно использовать логарифмическую шкалу (рисунок 2.9.32.-3). При обсчете результатов пространство между частицами в образце рассматривается как поры. Если поры отличаются по размерам от пустот, последние могут быть отделены путем выбора конкретного диапазона давления, отвечающего определенному диаметру пор.

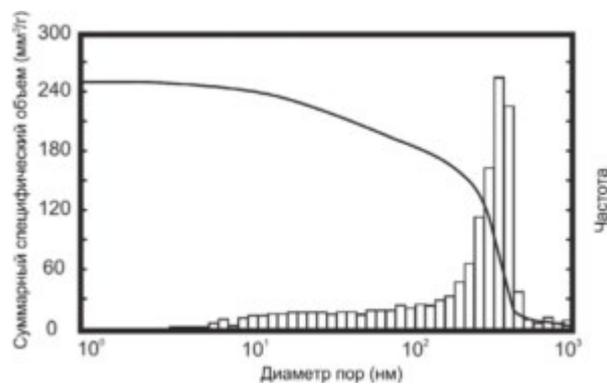


Рисунок 2.9.32.-3. Распределение пор по диаметру в виде полулогарифмического графика распределения суммарной и нормализованной плотности

Кривые вытеснения ртути не всегда могут использоваться для расчета размера пор (для гистерезиса, рисунок 2.9.32.-2), так как часть проникнувшей ртути всегда остается в порах. Количество оставшейся ртути, однако, может быть полезным для качественного описания пор, имеющих узкие отверстия.

Наиболее общие значения, такие как общий объем проникнувшей ртути и средний и срединный диаметры пор, рассчитывают исходя из распределения по размеру пор. Кроме этого, должна быть документирована информация об образце, способе приготовления образца, условиях эксперимента и используемом приборе.

ПРИГОДНОСТЬ СИСТЕМЫ

Так как метод ртутной порозиметрии считается сравнительным испытанием, конкретных требований в данном разделе нет. Однако рекомендуется периодически использовать стабильный образец сравнения для отслеживания калибровки прибора и его эффективности.

01/2013:20933

2.9.33. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ И ЧАСТИЧНО КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ТВЕРДЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОМОЩИ ДИФРАКЦИИ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОРОШКЕ

Каждая кристаллическая фаза испытуемого образца дает характерную картину дифракции рентгеновского излучения.

Картину дифракции [#](при использовании дифрактометра – дифрактограмму, при использовании рентгеновской пленки – рентгенограмму)[#] можно получить из случайно ориентированного кристаллического порошка, состоящего из кристаллитов и кристаллических фрагментов ограниченного размера. На основе картины дифракции на порошке можно вычислить три важнейших типа информации: угловое расположение дифракционных линий (зависит от геометрии и размера кристаллической ячейки), интенсивность дифракционных линий (зависит, главным образом, от типа и структуры атома, а также ориентации частиц внутри образца), профиль дифракционных линий (зависит от разрешения прибора, размера кристаллита, типа и толщины образца).

Определение углового расположения и интенсивности линий может быть использовано для качественного фазового анализа (например, идентификации кристаллической фазы) и количественного фазового анализа кристаллических веществ. Так же можно рассчитать содержание аморфной и кристаллической фракций.

Примечание: существуют и другие, не описанные в данной главе, способы использования метода дифракции рентгеновского излучения на порошке (ДРИП или XRPD): определение кристаллической структуры, уточнение кристаллической структуры, определение кристаллографической чистоты кристаллической фазы, характеристика кристаллографической структуры и другие.

Метод ДРИП имеет преимущество перед другими способами анализа, так как он является неразрушающим (приготовление образца обычно ограничивается измельчением

для получения порошка со случайно ориентированными составляющими). Исследования методом ДРИП можно проводить при условиях *in situ* на образцах, уязвимых к таким условиям, как, например, низкая и высокая температура или влажность.

ПРИНЦИП

Дифракция рентгеновских лучей происходит в результате взаимодействия между рентгеновским излучением и электронными облаками атомов. Рассеянные рентгеновские лучи интерферируют в зависимости от положения атомов. Такие интерференции возникают, когда разность хода между двумя дифрагированными рентгеновскими волнами отличается на целое число, кратное длинам волн. Это избирательное состояние описывается с помощью уравнения Брэгга (*Bragg*), также называемого законом Брэгга (рисунок 2.9.33.-1):

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n\lambda$$

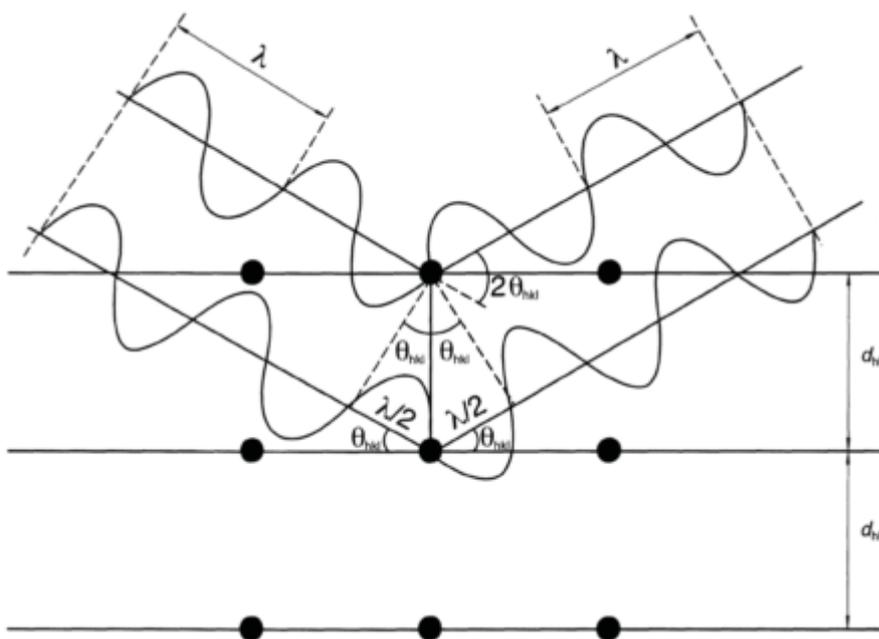


Рисунок 2.9.33.-1. Дифракция рентгеновских лучей в кристалле согласно закону Брэгга

Длина волны рентгеновского излучения λ имеет тот же порядок величины, что и расстояние d_{hkl} между последовательными отражающими плоскостями кристаллической решетки (также называемого «d-расстоянием»). θ_{hkl} – это угол между падающим лучом и системой плоскостей решетки, а $\sin \theta_{hkl}$ обратно пропорционален расстоянию между соседними плоскостями кристаллической решетки или d-расстоянию.

Направление и протяженность плоскостей по отношению к осям одиночной кристаллической ячейки определяются при помощи индексов Миллера $\{hkl\}$. Эти индексы являются обратными величинами, приведенными к ближайшему более низкому целому числу пересечений, которые совершает плоскость с осями единичной кристаллической ячейки. Размеры единичной кристаллической ячейки задаются через расстояния a , b и c , а также углами между ними: α , β , и γ .

Межплоскостное расстояние для заданного набора параллельных hkl плоскостей обозначается, как d_{hkl} . Каждая такая система плоскостей может проявлять более высокие порядки дифракции, где значения величины d , относящиеся к связанным системам плоскостей nh , nk , nl , уменьшаются на множитель $1/n$ (где n – целое число: 2, 3, 4 и т.д.).

Каждый набор плоскостей по всему кристаллу имеет соответствующий угол дифракции Брэгга θ_{hkl} (для определенной длины волны λ).

Предполагается, что образец порошка является поликристаллическим, поэтому под любым углом θ_{hkl} всегда есть кристаллиты, ориентация которых вызывает дифракцию согласно закону Брэгга.

Примечание: «идеальный» порошок для изучения состоит из большого количества маленьких, случайно ориентированных сферических кристаллитов (когерентно дифрагирующие зоны кристалла). Если их количество достаточно велико, то будет достаточно и кристаллитов любой дифрагирующей ориентации для получения воспроизводимой картины дифракции.

Для заданной длины волны рентгеновского излучения положения дифракционных пиков (также называемых «линии», «отражения» или «Брэгговские отражения») характеризуют кристаллическую решетку (d -расстояния). Теоретические интенсивности этих пиков зависят от атомов единичной кристаллографической ячейки (от их природы и расположения). Профили дифракционных пиков зависят от совершенства и величины кристаллической решетки. При этих условиях дифракционный пик имеет конечную интенсивность, которая обусловлена атомным расположением, типом атомов, температурным колебательным движением, структурными дефектами, а также характеристиками прибора.

Интенсивность зависит от многих факторов, таких как структурный фактор, температурный фактор, кристалличность, поляризационный фактор, кратность и фактор Лоренца (*Lorentz*).

Основными характеристиками профилей дифракционных линий являются: 2θ положение, высота пика, площадь пика и форма пика (характеризуемая, например, шириной пика и асимметрией, аналитической функцией, эмпирическим отображением). Примеры типовых картин дифракции на порошке для 5 различных твердых фаз испытуемого образца приведены на рисунке 2.9.33.-2.

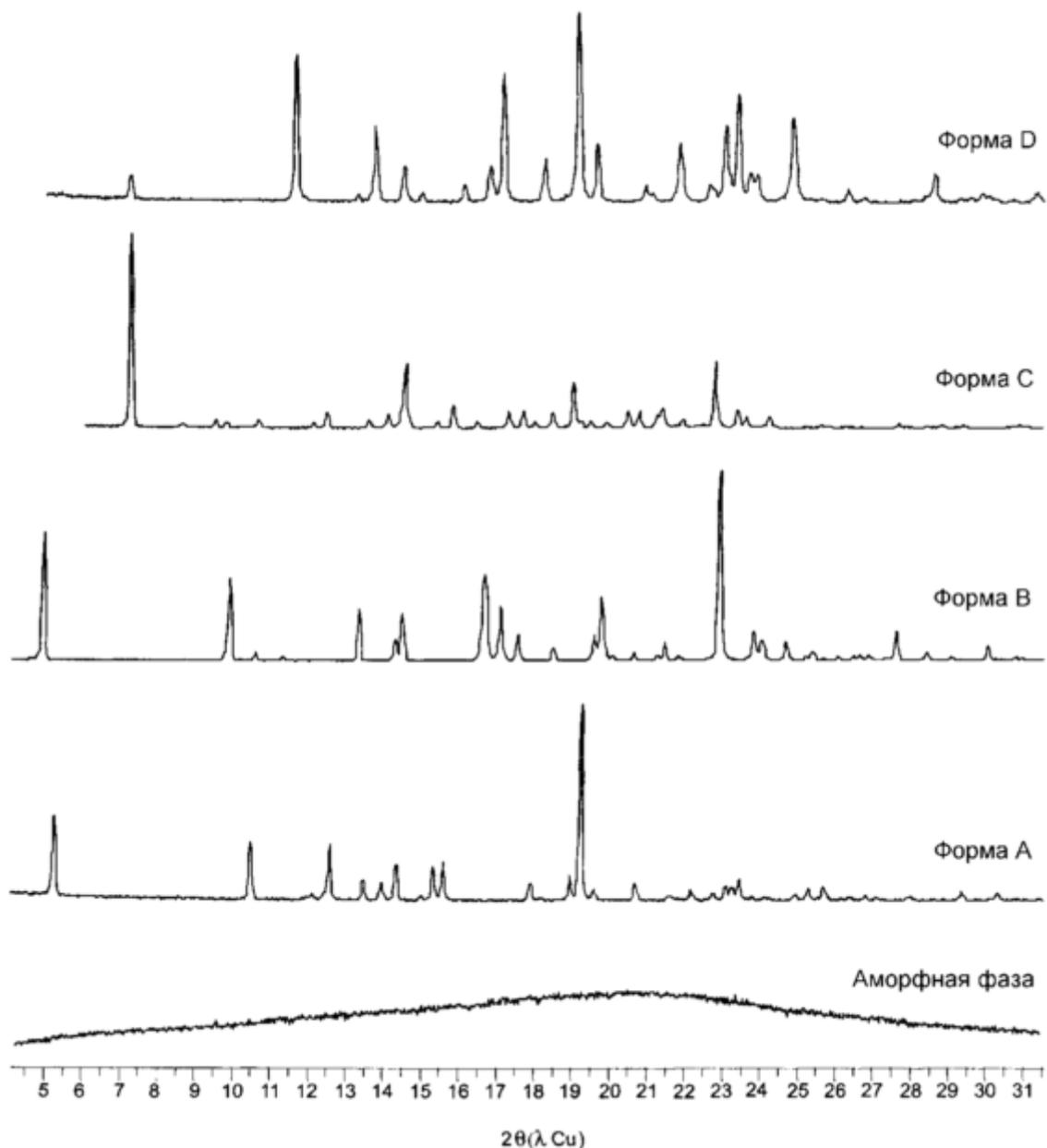


Рисунок 2.9.33.-2. Дифрактограммы порошка, полученные для 5 различных твердых фаз испытуемого образца (интенсивности нормализованы)

В дополнение к дифракционным пикам при дифракции рентгеновского излучения образуется более или менее однородное фоновое излучение, на которое накладываются пики. Кроме приготовления образца, в фоновое излучение вносит вклад, например, устройство для удерживания пробы, диффузное рассеяние от воздуха и оборудования, шум детектора, общая радиация от рентгеновской трубки и другие. Отношение пика к фоновому излучению можно увеличить путем минимизации фонового излучения или использованием длительных времен экспозиции.

ОБОРУДОВАНИЕ

Установка оборудования. Опыты с рентгеновской дифракцией обычно проводятся с использованием порошковых дифрактометров или порошковых камер.

Порошковый дифрактометр обычно состоит из пяти основных частей:

- источник рентгеновского излучения;
- оптика, образующая падающий луч (обеспечивает монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и/или фокусировку луча);
- гониометр;
- дифракционная оптика (обеспечивает монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и фокусировку или обеспечивает параллельность лучей);

– детектор.

Также требуются блоки сбора и обработки данных, которые, как правило, входят в комплект современного оборудования для измерения дифракции.

В зависимости от проводимого типа анализа (фазовая идентификация, количественный анализ, определение параметров решетки и др.) используются ДРИП приборы различной комплектации. Самыми простыми приборами для определения картины дифракции на порошке являются порошковые камеры. Замена фотографической пленки как способа детектирования на фотонный детектор привела к разработке дифрактометров, в которых геометрическая расстановка оптики является скорее не фокусирующей, а парафокусирующей, как в геометрии Брэгга-Брентано (*Bragg-Brentano*). Так как в настоящее время наиболее широко распространена парафокусирующая комплектация Брэгга-Брентано, ей уделено больше внимания в данной статье.

Прибор в комплектации Брэгга-Брентано может обеспечивать горизонтальную или вертикальную $\theta/2\theta$ геометрию или вертикальную θ/θ геометрию. Для обеих геометрий падающий рентгеновский луч образует угол θ с плоскостью образца, а дифрагированный (отраженный) луч образует угол 2θ с направлением падающего рентгеновского луча (угол θ с плоскостью образца). Основная геометрическая модель представлена на рисунке 2.9.33.-3. Расходящийся луч из рентгеновской трубки (так называемый «исходный луч») проходит через коллиматоры, через рассеивающую щель и облучает плоскую поверхность образца. Все лучи дифрагируют от ориентированных соответствующим образом в образце кристаллитов под углом 2θ и собираются в линию у принимающей щели. Второй набор из коллиматоров и рассеивающей щели может быть помещен до или после принимающей щели. Оси линейного фокуса и принимающей щели находятся на равном расстоянии от оси гониометра. Кванты рентгеновского излучения подсчитываются при помощи детектора радиоактивности (сцинтилляционный счетчик, пропорциональный счетчик, пространственно-чувствительный или полупроводниковый детектор). Принимающая щель и детектор образуют единый блок и движутся по касательной к фокусирующей окружности. Для $\theta/2\theta$ сканирования гониометр вращает образец вокруг той же оси, что ось детектора, но с половинной скоростью вращения, в $\theta/2\theta$ движении. Таким образом, поверхность образца находится по касательной к фокусирующей окружности. Коллиматор ограничивает осевое расхождение луча и таким образом частично контролирует форму профиля дифрагированной линии.

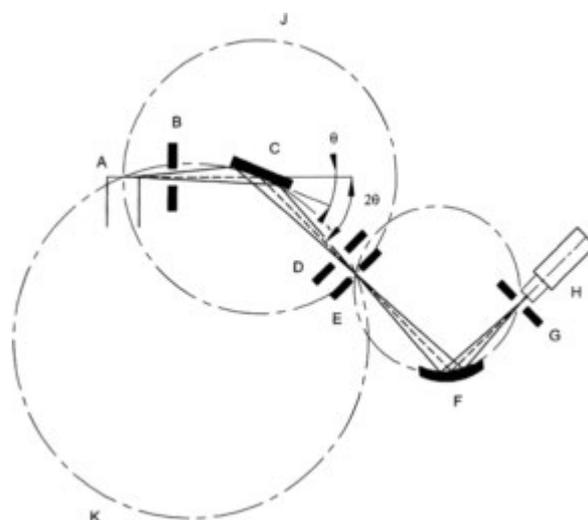


Рисунок 2.9.33.-3. Пространственное представление парафокусирующей геометрии Брэгга-Брентано

- А – рентгеновская трубка;
- В – рассеивающая щель;
- С – образец;
- Д – антирассеивающая щель;
- Е – принимающая щель;
- F – монохроматор;
- Г – принимающая щель детектора;
- Н – детектор;

Л – круг дифрактометра;
К – фокусирующий круг.

Дифрактометр Брэгга-Брентано также можно использовать в режиме работы в проходящем свете. Преимущество такого способа в том, что он уменьшает эффекты, связанные с преимущественной ориентацией. Для маленьких количеств образца можно использовать капилляры толщиной около 0,5–2 мм.

Рентгеновское излучение. В лаборатории рентгеновское излучение получают, бомбардируя металлический анод электронами, испускаемыми катодом вследствие термоэлектронного эффекта и ускоряемыми сильным электрическим полем (при использовании генератора высокого напряжения). Большая часть кинетической энергии электронов переходит в тепло, что ограничивает мощность рентгеновских трубок и требует значительного охлаждения анода. При использовании вращающихся анодов и рентгеновской оптики можно увеличить интенсивность излучения в 20–30 раз. В качестве альтернативы можно получать рентгеновское излучение большой интенсивности (синхротрон).

Спектр, излучаемый рентгеновской трубкой, работающей под высоким напряжением, состоит из постоянного фона полихроматического излучения и дополнительного характеристического излучения, которое зависит от типа анода. В опытах с рентгеновской дифракцией используется только характеристическое излучение. Основными источниками излучения, используемыми для рентгеновской дифракции, являются вакуумные трубки, содержащие в качестве анода медь, молибден, железо, кобальт и хром. Рентгеновское излучение, полученное на основе медных, молибденовых и кобальтовых анодов, используется в основном для органических веществ (использование кобальтовых анодов особенно предпочтительно для четкого разделения рентгеновских линий). Выбор используемого излучения зависит от абсорбционных свойств образца и от возможной флуоресценции, обусловленной присутствующими в образце атомами. Длины волн, используемые в дифракции на порошке, обычно соответствуют K_{α} излучению, испускаемому анодом. Рентгеновский луч полезно сделать «монохроматичным» путем удаления всех других компонентов испускаемого спектра. Частично это достигается при использовании K_{β} фильтров, то есть металлических фильтров, подобранных таким образом, чтобы они имели границы поглощения между K_{α} и K_{β} длинами волн, испускаемых рентгеновской трубкой.

Такие фильтры обычно вставляют между рентгеновской трубкой и образцом. Другой, наиболее часто используемый способ получения монохроматического рентгеновского луча – использование большого монохроматического кристалла (обычно называемый «монохроматор»). Этот кристалл помещается перед или после образца и преломляет различные характеристические полосы рентгеновского луча (то есть K_{α} и K_{β}) под различными углами, для того чтобы только один из них мог быть выбран для попадания на детектор. При использовании специализированных монохроматоров возможно разделение $K_{\alpha 1}$ и $K_{\alpha 2}$ излучений. К сожалению, выгода от получения монохроматического луча при использовании фильтра или монохроматора нивелируется потерей интенсивности. Другим способом разделения K_{α} и K_{β} длин волн является использование изогнутых рентгеновских зеркал, которые одновременно монохроматизируют и фокусируют или делают параллельными рентгеновские лучи.

ЗАЩИТА ОТ ИЗЛУЧЕНИЯ. Воздействие на любую часть тела рентгеновского излучения может повредить здоровью. Поэтому важно во время работы рентгеновского оборудования принять соответствующие меры предосторожности для защиты оператора и всех, кто находится поблизости. Рекомендованный установленный порядок защиты, также как и пределы уровней воздействия рентгеновского излучения, устанавливаются национальным законодательством в каждой стране. Если в данной стране нет никаких официальных нормативов и рекомендаций, то следует использовать рекомендации Международной Комиссии по Радиологической защите в последней редакции.

Подготовка материала в виде порошка и размещение образца в подходящем держателе являются важными этапами многих аналитических методов, и особенно в ходе анализа рентгеновской дифракции на порошке, так как они могут в большой степени повлиять на качество полученных данных. Также в ходе сбора данных могут происходить изменения в образце вследствие его неравновесного состояния (температура, влажность). Далее будут приведены основные источники ошибок, обусловленных приготовлением и размещением образца, применительно к приборам с парафокусирующей геометрией Брэгга-Брентана.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Морфология большинства кристаллических частиц образца проявляет некоторую степень предпочтительной ориентации в устройстве прободержателя. Это особенно характерно для игольчатых или пластинчатых кристаллов, когда измельчение такого образца приводит к образованию более мелких игл и пластинок. Преимущественная ориентация в образце влияет на интенсивность его отражений (некоторые более интенсивные, другие – менее), в отличие от совершенно неориентированного образца. Применяют несколько методов для улучшения случайной составляющей в ориентации кристаллитов (и, следовательно, для минимизации преимущественной ориентации), но зачастую самым лучшим и простым способом является дальнейшее уменьшение размера частиц. Оптимальное количество кристаллитов зависит от геометрии дифрактометра, от требуемого разрешения и от ослабления (аттенюации) рентгеновского луча в образце. В некоторых случаях размер частиц порядка 50 мкм обеспечивает удовлетворительные результаты фазового анализа. Однако чрезмерное измельчение (размер кристаллитов менее 0,5 мкм) может привести к уширению полос (спектра) и вызвать значительные изменения в самом образце, такие как:

- загрязнение образца частицами из оборудования для измельчения (ступка, пестик, шарики и др.);
- уменьшение степени кристалличности;
- твердофазный переход к другой полиморфной модификации;
- химическое разложение;
- образование внутреннего напряжения;
- твердофазные реакции.

Поэтому целесообразно сравнить дифракционную картину необработанного образца с дифракционной картиной, соответствующей образцу с более мелким размером частиц (например, измельченный образец). Если полученная рентгеновская дифракционная картина, учитывая ее планируемое использование, имеет соответствующее качество, то измельчение не требуется.

Следует отметить, что, если проба содержит более одной фазы и если для разделения частиц с заданным размером применяется просеивание, исходный состав может изменяться.

РАЗМЕЩЕНИЕ ОБРАЗЦА

Влияние смещения образца. Поверхность образца, которая смещена на расстояние D по отношению к оси вращения дифрактометра, вызывает трудноисключаемые систематические ошибки, происходящие из-за абсолютных $D \cdot \cos\theta$ сдвигов в 2θ положениях (обычно порядка $0,01^\circ$ в 2θ при малых углах ($\cos\theta \approx 1$) при смещении $D = 15$ мкм) и из-за асимметричного уширения профиля по отношению к малым величинам 2θ . Использование подходящего внутреннего стандарта позволяет вести детектирование с коррекцией этого эффекта одновременно с эффектом, возникающим из-за прозрачности образца. Эффект смещения является самым большим источником ошибок при получении данных на хорошо настроенных дифрактометрах.

Влияние толщины и прозрачности образца. Когда метод ДРИП используется в режиме отражения, то зачастую предпочтительнее работать с образцами «бесконечной толщины». Для минимизации эффекта прозрачности желательно использовать недифрагирующую подложку (нулевой фоновый держатель), например, пластину из монокристалла кремния диоксида, расположенную параллельно плоскости решетки 510.

Преимущество режима передачи в том, что проблемы с высотой пробы и прозрачностью образца менее значимы.

Использование подходящего внутреннего стандарта позволяет вести детектирование с коррекцией этого эффекта одновременно с эффектом, возникающим из-за смещения образца.

КОНТРОЛЬ ПРИГОДНОСТИ ПРИБОРА

Гониометр и соответствующая оптика для падающего и дифрагированного рентгеновских лучей состоят из механических деталей, требующих настройки. Степень настройки напрямую влияет на качество результатов исследования методом ДРИП. Поэтому все узлы дифрактометра должны быть точно отрегулированы (оптическая и механическая системы и другие) для минимизации в достаточной мере систематических ошибок, оптимизируя при этом интенсивности лучей, попадающих на детектор. При настройке дифрактометра следует учитывать обратную зависимость разрешения от интенсивности. Поэтому при настройке прибора должно быть найдено оптимальное компромиссное решение. Существует большое количество различных конфигураций, и каждый прибор, в зависимости от производителя, требует специфической процедуры настройки.

Периодически должна проводиться проверка настройки всего прибора с использованием подходящих аттестованных стандартных образцов. В зависимости от типа анализа могут быть использованы и иные стандартные образцы, хотя использование сертифицированных стандартных образцов является более предпочтительным.

КАЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАЗ)

Идентификация фазового состава неизвестного образца методом ДРИП обычно основана на визуальном или компьютерном сравнении части его дифракционной картины с экспериментальной или рассчитанной картиной дифракции вещества сравнения. Для получения наилучших результатов дифракционные картины сравнения получают на хорошо изученных однофазных образцах. Этот подход в большинстве случаев делает возможным идентификацию кристаллического вещества по его 2θ углам дифракции или d -расстояниям, а также по его относительным интенсивностям. Компьютеризированное сличение дифракционной картины неизвестного образца со сравнительными данными может основываться либо на расширенном 2θ -диапазоне полной дифракционной картины, либо на уменьшенном наборе данных, взятых из дифракционной картины. Например, перечень d -расстояний и нормализованных интенсивностей I_{norm} , так называемый (d, I_{norm}) -список, взятый из дифракционной картины, является кристаллографическим отпечатком материала, который можно сравнить с (d, I_{norm}) -списками однофазных образцов, собранных в базе данных.

Для большинства органических кристаллов при использовании $\text{Cu K}\alpha$ излучения удобно регистрировать дифракционную картину в 2θ -диапазоне от значения, насколько возможно близкого к 0° , до как минимум 40° . Сходимость 2θ углов дифракции между образцом и веществом сравнения для одной и той же кристаллической формы будет лежать в пределах $0,2^\circ$, тогда как их относительные интенсивности могут значительно отличаться из-за эффектов преимущественной ориентации. В случае различных гидратов и сольватов из-за их непостоянной природы общепризнана изменчивость размеров их элементарных ячеек, что приводит к сдвигам на дифрактограммах этих веществ. В таких случаях отличия для 2θ углов более чем на $0,2^\circ$ не являются неожиданными. Для других типов образцов (таких как неорганические соли) может быть необходимым расширение 2θ -диапазона сканирования значительно выше 40° . Обычно достаточно просканировать последние 10 самых сильных отражений (линий), идентифицированных в файлах однофазной дифракции рентгеновских лучей из базы данных.

Трудно или даже невозможно идентифицировать фазы в следующих случаях:

- при определении некристаллических или аморфных субстанций;
- если компоненты, которые нужно идентифицировать, присутствуют в малых массовых долях от анализируемых количеств (обычно менее чем 10 % m/m);
- при резко выраженных эффектах преимущественной ориентации;

- при отсутствии фазы в используемой базе данных;
- при образовании твердых растворов;
- при наличии беспорядочных структур, которые вносят изменение в элементарную ячейку;
- если образец включает в себя слишком много фаз;
- при наличии деформации кристаллической решетки;
- при структурном подобии различных фаз.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ

Если исследуемый образец является смесью двух или более известных фаз, а аморфная только одна, то во многих случаях можно определить их процентное содержание (по объему или по массе). Количественный фазовый анализ может основываться на интегрированных интенсивностях, на высоте пиков нескольких отдельных дифракционных линий или на полной картине дифракции. Эти интегрированные интенсивности, высоты пиков или результаты обработки данных полной дифракционной картины сравниваются с соответствующими значениями, полученными для веществ сравнения. Эти вещества сравнения должны быть однофазными или смесью известных фаз. Трудности, встречающиеся в ходе количественного анализа, связаны с приготовлением образца (для достоверности и точности результатов требуется особая гомогенность всех фаз и подходящее распределение частиц по размерам в каждой фазе) и с эффектами матрицы. При благоприятных условиях минимальное обнаруживаемое количество кристаллической фазы в твердой матрице может составлять 10 %.

ПОЛИМОРФНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для образца, состоящего из двух полиморфных фаз a и b , можно вывести следующее соотношение для фракции F_a фазы a :

$$F_a = \frac{1}{1 + K(I_b/I_a)}$$

Фракцию определяют путем измерения отношения интенсивностей между двумя фазами при известном значении константы K . Константа K представляет собой отношение абсолютных интенсивностей двух чистых полиморфных фаз I_{oa}/I_{ob} . Эти значения можно определить при помощи измерения стандартных образцов.

МЕТОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТА

Наиболее часто используемые методы количественного анализа:

- «метод внешнего стандарта»;
- «метод внутреннего стандарта»;
- «метод добавок» (часто также называется «метод стандартных добавок»).

«Метод внешнего стандарта» является наиболее общепринятым методом и состоит в сравнении дифракционной картины рентгеновского излучения смеси или в сравнении соответствующих линий интенсивности с этими же параметрами, измеренными в сравнительной смеси, или же в сравнении с теоретическими интенсивностями структурной модели, если она полностью известна.

Для ограничения ошибок, возникающих из-за эффектов матрицы, можно использовать внутреннее вещество сравнения с размером кристаллитов и коэффициентом рентгеновской абсорбции, сопоставимыми с таковыми для компонентов образца, а также с картиной дифракции, которая не перекрывается с картиной дифракции анализируемого образца. Известное количество вещества сравнения прибавляют к анализируемому образцу и к каждой смеси сравнения. При этом зависимость между интенсивностью линий и концентрацией является линейной. Этот метод, называемый «метод внутреннего стандарта», требует точного измерения интенсивностей дифракции.

В «методе добавок» (или «методе стандартных добавок») к смеси с неизвестной концентрацией фазы a прибавляют известное количество чистой фазы a . Измеряют интенсивности образцов, содержащих пропорционально увеличивающиеся концентрации

добавок, и строят график зависимости интенсивности от концентрации, на котором отрицательный отрезок x на оси абсцисс, отсекаемый построенной прямой, представляет собой концентрацию фазы a в исходном образце.

ОЦЕНКА АМОРФНОЙ И КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФРАКЦИЙ В ОБРАЗЦЕ

Кристаллическую и аморфную фракции в смеси аморфной и кристаллической фаз можно оценить несколькими способами. Выбор используемого метода зависит от природы образца:

– если образец состоит из кристаллических фракций и одной аморфной фракции различного химического состава, количества каждого отдельных кристаллических фаз можно рассчитать, используя подходящие стандартные вещества, как описано выше; аморфная фракция определяется косвенно путем вычитания;

– если образец состоит из одной аморфной и одной кристаллической фракций или представляет собой однофазную или двухфазную смесь с одинаковым элементным составом, количество кристаллической фазы («степень кристалличности») рассчитывают путем измерения трех площадей дифрактограммы:

A – общая площадь пиков, возникающих в результате дифракции кристаллической фракции образца;

B – общая площадь за исключением площади A ;

C – площадь фонового излучения (обусловлено рассеиванием в воздухе, флуоресценцией, оборудованием и так далее).

Степень кристалличности рассчитывают по формуле:

$$\% \text{ кристалличности} = 100A / (A + B - C).$$

Этот метод не дает абсолютных величин степени кристалличности и поэтому обычно используется только для сравнительных целей.

Существуют также усовершенствованные методы, например, метод Рулэнда (*Ruland*).

СТРУКТУРА МОНОКРИСТАЛЛА

Обычно определение кристаллических структур осуществляют по данным дифракции рентгеновского излучения, полученным при исследовании монокристаллов. Однако анализ кристаллической структуры органических кристаллов является сложной задачей, так как параметры решетки сравнительно велики, симметрия недостаточна, а рассеивающие свойства обычно очень слабы.

Для любой данной кристаллической формы вещества знание кристаллической структуры позволяет провести расчет соответствующей картины дифракции, получая сравнительную картину дифракции «без предпочтительной ориентации», которую можно использовать для серийных сравнений.

01/2013:20934

2.9.34. НАСЫПНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПЛОТНОСТЬ ПОСЛЕ УСАДКИ

Насыпная плотность

Насыпная плотность порошка – это отношение массы неуплотненного образца порошка к его объему, включая вклад свободного пространства между частицами. Следовательно, насыпная плотность зависит и от плотности частиц порошка, и от пространственного размещения частиц в слое порошка. Так как измерения проводят с использованием цилиндра, насыпная плотность выражается в граммах на миллилитр, хотя единицей СИ является килограмм на метр кубический ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$). Кроме того, она может быть выражена в граммах на сантиметр кубический.

Насыпные свойства порошка зависят от способа приготовления, методов обработки и условий хранения образца. Частицы могут скапливаться различными способами, приводя, таким образом, к целому ряду значений насыпной плотности и, кроме того, малейшее

нарушение слоя порошка может привести к изменению насыпной плотности. По этой причине определение насыпной плотности с хорошей воспроизводимостью зачастую затруднено, а итоговые результаты должны сопровождаться описанием того, каким образом проводилось испытание.

Насыпная плотность порошка определяется либо путем измерения объема предварительно просеянного через сито образца порошка известной массы в градуированном цилиндре (Метод 1), либо измерением массы известного объема порошка, прошедшего через волнометр в чашку (Метод 2) или который был помещен в измерительный сосуд (Метод 3).

Предпочтительнее использовать Методы 1 и 3.

МЕТОД 1: ИЗМЕРЕНИЕ В ГРАДУИРОВАННОМ ЦИЛИНДРЕ

Методика. При необходимости для разрушения агломератов, которые могли образоваться при хранении, количество порошка, используемое для проведения испытания, пропускают через сито с отверстиями, равными или более 1,0 мм; эту процедуру проводят аккуратно, избегая изменения свойств вещества. В сухой градуированный цилиндр вместимостью 250 мл (с делениями 2 мл) аккуратно помещают, без уплотнения, около 100 г испытуемого образца, взвешенного с точностью 0,1 %. При необходимости осторожно без уплотнения разравнивают порошок и измеряют наблюдаемый объем (V_0). Рассчитывают насыпную плотность в граммах на миллилитр с использованием формулы m/V_0 . При определении данного свойства желателен провести повторные измерения.

Если плотность порошка слишком велика или слишком мала, так что испытуемый образец занимает объем более 250 мл или менее 150 мл, использование образца массой 100 г невозможно. В таком случае используют образец иной массы с таким расчетом, чтобы занимаемый им объем составлял от 150 мл до 250 мл (наблюдаемый объем равен или более 60 % общего объема цилиндра); масса испытуемого образца отмечается при указании результатов испытания. Для испытуемых образцов, имеющих наблюдаемый объем от 50 мл до 100 мл, может быть использован цилиндр вместимостью 100 мл с делениями 1 мл; объем цилиндра отмечают при указании результатов испытания.

МЕТОД 2: ИЗМЕРЕНИЕ В ВОЛНОМЕТРЕ

Прибор. Прибор (рисунок 2.9.34.-1) состоит из верхней воронки, снабженной ситом с размером отверстий 1,0 мм, которая установлена над экранной коробкой, имеющей 4 стеклянных экрана, по которым скользит и отскакивает порошок при прохождении. Внизу экранной коробки находится воронка, которая собирает порошок и направляет его в чашку, расположенную непосредственно под ней. Чашка может быть цилиндрической (вместимостью $(25,00 \pm 0,05)$ мл и внутренним диаметром $(30,00 \pm 2,00)$ мм) или кубической (вместимостью $(16,39 \pm 0,20)$ мл и внутренними размерами $(25,4 \pm 0,076)$ мм).

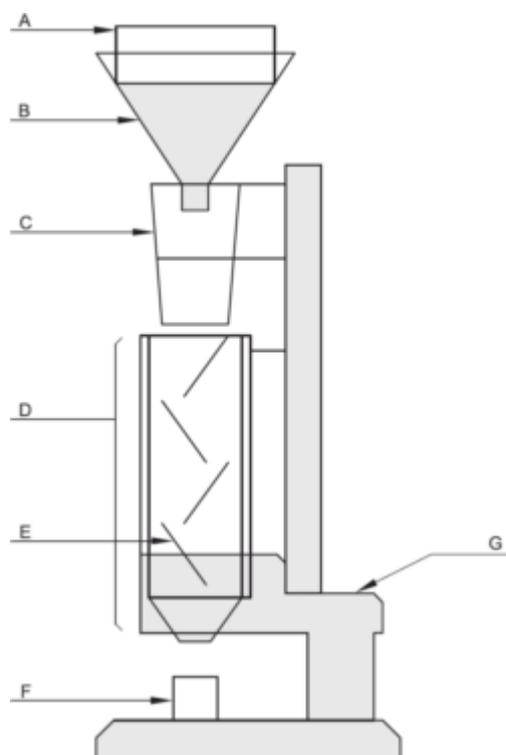


Рисунок 2.9.34.-1. Волюметр

- A – сито с размером отверстий 1,0 мм;
- B – верхняя воронка;
- C – нагрузочная воронка;
- D – экранная коробка;
- E – стеклянный экран;
- F – чашка; G – подставка.

Методика. Избыток порошка пропускают через прибор в приемную чашку до тех пор, пока она не переполнится, используя не менее 25 см³ порошка для квадратной чашки и 35 см³ для цилиндрической чашки. Аккуратно снимают избыток порошка с верха чашки с помощью плавных движений острого края шпателя, располагая его перпендикулярно и удерживая его постоянно в контакте с верхом чашки, обращая внимание на то, чтобы шпатель был постоянно перпендикулярен верху чашки во избежание уплотнения порошка или удаления избыточного количества порошка из чашки. Удаляют все вещества с внешних стенок чашки и определяют массу (M) порошка с точностью 0,1 %. Рассчитывают насыпную плотность в граммах на миллилитр с использованием формулы M/V_0 (где V_0 – объем чашки) и записывают среднее из трех измерений, проведенных с использованием каждый раз нового образца порошка.

МЕТОД 3: ИЗМЕРЕНИЕ В СОСУДЕ

Прибор. Прибор состоит из цилиндрического сосуда вместимостью 100 мл, изготовленного из нержавеющей стали, с размерами, указанными на рисунке 2.9.34.-2.

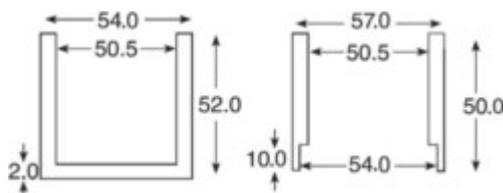


Рисунок 2.9.34.-2. Измерительный сосуд (слева) и колпачок (справа) (размеры указаны в миллиметрах)

Методика. При необходимости для разрушения агломератов, которые могли образоваться при хранении, количество порошка, используемое при проведении испытания, пропускают через сито с размером отверстий 1,0 мм, и поток полученного

образца направляют в измерительный сосуд, пока он не переполнится. Осторожно удаляют избыток порошка с верха сосуда, как описано в Методе 2. Определяют массу (M_0) порошка с точностью 0,1 %, вычитая предварительно определенную массу пустого измерительного сосуда. Рассчитывают насыпную плотность в граммах на миллилитр с использованием формулы $M_0/100$ и записывают среднее из трех измерений, проведенных с использованием каждый раз нового образца порошка.

Плотность после усадки

Плотность после усадки – это насыпная плотность, полученная после механического встряхивания резервуара, содержащего образец порошка.

Плотность после усадки получают с помощью механического встряхивания градуированного измерительного цилиндра или сосуда, содержащего образец порошка. После измерения начального объема или массы порошка измерительный цилиндр или сосуд механически встряхивают до получения постоянной массы или объема. Механическое встряхивание создают, поднимая цилиндр или сосуд на определенную высоту и отпуская его, позволяя упасть под действием его собственного веса, как это указано в трех методах, описанных ниже. Могут быть использованы различные приспособления, вращающие цилиндр или сосуд при встряхивании в целях минимизирования возможного разделения массы при падении.

МЕТОД 1

Прибор. Прибор (рисунок 2.9.34.-3) состоит из следующих частей:

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

– приспособление, способное обеспечивать либо (250 ± 15) падений в минуту с высоты ($3 \pm 0,2$) мм, либо (300 ± 15) падений в минуту с высоты (14 ± 2) мм. Подставка для градуированного цилиндра вместе с держателем имеют массу (450 ± 10) г.

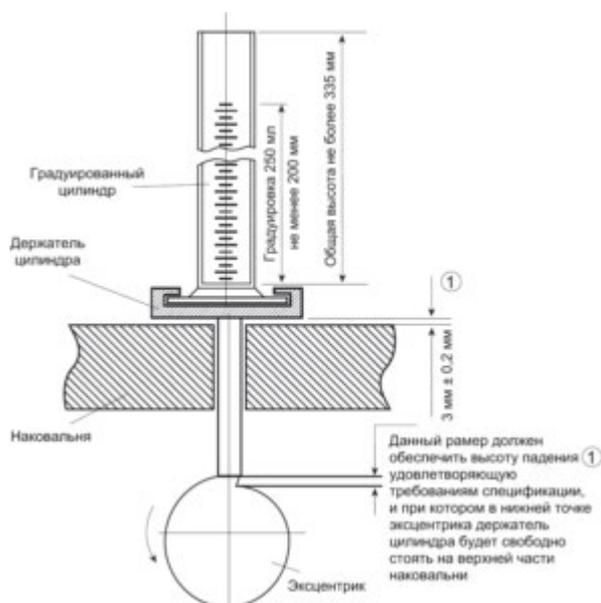


Рисунок 2.9.34.-3. Встряхивающий прибор для образцов порошков (размеры указаны в миллиметрах)

Методика. Проводят испытание, как указано при определении насыпного объема (V_0). Закрепляют цилиндр в подставке. Проводят 10, 500 и 1250 встряхиваний с использованием одного и того же образца порошка и отмечают соответствующие объемы V_{10} , V_{500} и V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет менее 2 мл, значение V_{1250} является плотностью после усадки. Если разница между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, испытание повторяют с инкрементом, например, 1250 встряхиваний, до тех пор, пока разница не станет менее 2 мл. Для некоторых порошков может быть валидировано использование меньшего количества встряхиваний. Рассчитывают плотность после усадки с использованием формулы m/V_f (где

V_f – конечный объем уплотненного образца). При определении данного свойства желательно провести повторные измерения. Вместе с результатами указывают высоту падения.

МЕТОД 2

Методика. Проводят испытание, как указано в Методе 1, за исключением того, что прибор обеспечивает фиксированную высоту падения ($3 \pm 0,2$) мм с номинальной скоростью 250 раз в минуту.

МЕТОД 3

Методика. Проводят испытание, как указано в Методе 3, для определения насыпной плотности, используя измерительный сосуд, снабженный колпачком (см. рисунок 2.9.34.-2). Измерительный сосуд вместе с колпачком поднимают 50–60 раз в минуту с использованием подходящего прибора для определения плотности после усадки. Проводят 200 встряхиваний, удаляют колпачок и аккуратно удаляют избыток порошка с верха измерительного сосуда, как описано в Методе 3 для определения насыпной плотности. Повторяют испытание с 400 встряхиваниями. Если разница между измерениями при 200 и 400 встряхиваниях превышает 2 %, испытание повторяют, дополнительно встряхивая до тех пор, пока разница не станет менее 2 %. Рассчитывают плотность в граммах на миллилитр с использованием формулы $M_f/100$ (где M_f – масса порошка в измерительном сосуде) и записывают среднее из трех измерений, проведенных с использованием каждый раз нового образца порошка. Вместе с результатами указывают высоту при встряхивании.

Меры сжимаемости порошка

По причине того, что взаимодействия между частицами, влияющие на насыпные свойства порошка, также влияют на текучесть порошка, сравнение насыпной плотности и плотности после усадки может позволить оценить относительную важность этих взаимодействий для данного порошка. Такие сравнения могут указывать на способность порошков течь, например, коэффициент сжимаемости или отношение Хауснера (*Hausner*).

Коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера являются мерами склонности порошка к сжатию описанными выше методами. По существу, они указывают на способность порошка оседать и позволяют оценить относительную важность взаимодействий между частицами. В свободно текущем порошке такие взаимодействия менее существенны и значения насыпной плотности и плотности после усадки близки. Для веществ, текущих хуже, взаимодействия между частицами зачастую сильнее, и наблюдается большая разница между значениями насыпной плотности и плотности после усадки. Эти отличия отражаются коэффициентом сжимаемости и отношением Хауснера.

Коэффициент сжимаемости:

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

где:

V_0 – насыпной объем до усадки;

V_f – конечный объем после усадки.

Отношение Хауснера:

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

В зависимости от вещества коэффициент сжимаемости может определяться с использованием V_{10} вместо V_0 . Если использовалось значение V_{10} , это должно быть указано вместе с полученным результатом.

2.9.35. СТЕПЕНЬ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ПОРОШКОВ

Размер частиц определяют с помощью аналитического просеивания (2.9.38) или иного подходящего метода. В данном разделе приведена простая описательная классификация степени измельчения порошков. Благодаря своему удобству, просеивание является наиболее часто используемым методом определения размера частиц. Просеивание является наиболее подходящим в случае размера частиц более 75 мкм, хотя может быть использован валидированный метод просеивания и для порошков с меньшим размером частиц. Кроме того, дифракция света также является широко используемым способом измерения широкого диапазона размеров частиц.

Если с помощью аналитического просеивания либо с использованием другого метода находят суммарное распределение частиц по размерам, то размер частиц может быть охарактеризован следующим образом:

x_{90} – размер частиц, соответствующий суммарному распределению частиц по размерам с подразмерным значением 90 %;

x_{50} – средний размер частиц (то есть 50 % частиц имеют размер менее номинального и 50 % – более номинального);

x_{10} – размер частиц, соответствующий суммарному распределению частиц по размерам с подразмерным значением 10 %.

Для обозначения этих величин часто используют символ d , и таким образом могут быть использованы символы d_{90} , d_{50} и d_{10} .

Основываясь на суммарном распределении частиц по размерам, могут быть определены следующие параметры.

r	Тип распределения
0	Число
1	Длина
2	Площадь
3	Объем

$Q_r(x)$ – суммарное распределение частиц с размером менее или равным x , где индекс r отображает тип распределения.

Таким образом, по определению:

$$Q_r(x) = 0,90, \text{ если } x = x_{90};$$

$$Q_r(x) = 0,50, \text{ если } x = x_{50};$$

$$Q_r(x) = 0,10, \text{ если } x = x_{10}.$$

Альтернативным, но менее информативным способом классификации порошков по степени измельчения является использование описательных терминов, приведенных в таблице 2.9.35.-1.

Таблица 2.9.35.-1

Классификация порошков по степени измельчения		
Описательный термин	x_{50} (мкм)	Суммарное распределение по объему, $Q_3(x)$
Грубый порошок	> 355	$Q_3(355) < 0,50$
Среднемелкий порошок	180–355	$Q_3(180) < 0,50$ и $Q_3(355) \geq 0,50$
Мелкий порошок	125–180	$Q_3(125) < 0,50$ и $Q_3(180) \geq 0,50$
Очень мелкий порошок	< 125	$Q_3(125) \geq 0,50$

2.9.36. ТЕКУЧЕСТЬ ПОРОШКОВ

Широкое использование порошков в фармацевтической промышленности привело к возникновению множества методов для характеристики текучести порошков. Цель этого раздела состоит в том, чтобы рассмотреть наиболее часто встречающиеся в фармацевтической литературе методы оценки текучести порошков, которые могут быть стандартизированы и впоследствии быть весьма полезными в процессе развития фармацевтической промышленности. Так как не существует одного простого способа адекватно описать текучесть порошков, данная статья предлагает стандартизацию методов испытаний, которые могут быть полезны при фармацевтической разработке.

Для оценки текучести порошка используют 4 основных метода:

- угол естественного откоса;
- коэффициент сжимаемости или отношение Хауснера (*Hausner*);
- скорость вытекания через насадку;
- метод сдвиговой ячейки.

Кроме того, встречаются многочисленные разновидности каждого из этих основных методов. Учитывая большое количество методов и их разновидностей, необходима стандартизация методики испытания.

По этой причине наиболее часто используемые методы описаны ниже. Для описанных ниже методов даются важнейшие условия проведения испытаний, а также рекомендации по их стандартизации. Любой метод измерения текучести порошков должен давать значащие результаты, а также быть применимым на практике, удобным, воспроизводимым и чувствительным. Однако ни один из методов определения текучести порошков не может полностью охарактеризовать все свойства текучести порошковой массы, которые являются важными для фармацевтической промышленности. Подходящей стратегией может быть использование нескольких стандартизованных методик испытаний для описания различных аспектов текучести порошков, необходимых для фармацевтической разработки.

УГОЛ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТКОСА

Угол естественного откоса используется в различных отраслях науки для описания свойств текучести потока твердых тел. Угол естественного откоса – это характеристика, учитывающая трение частиц между собой, а также сопротивление между частицами при их движении. Результат определения угла естественного откоса очень сильно зависит от выбранного метода. Трудности при испытании возникают из-за сегрегации (расслаивания) материала и уплотнения или разрыхления порошка при формировании конуса. Несмотря на эти трудности, метод продолжает использоваться в фармацевтической промышленности, а в литературе описано множество примеров, демонстрирующих его значение при решении производственных проблем.

Угол естественного откоса – это величина трехмерного угла (относительно горизонтальной поверхности), образующегося при насыпке материала горкой в виде конуса, определенная одним из кратко описанных ниже методов.

Основные методики определения угла естественного откоса

В литературе описывается множество методик определения угла естественного откоса. Большинство применяемых методик определения статического угла естественного откоса зависит от двух важных экспериментальных переменных:

- высота трубы, через которую проходит порошок, может фиксироваться относительно основы или изменяться при образовании горки;
- основа, на которой образуется горка, может иметь определенный диаметр, или диаметр основы конуса горки из порошка может изменяться при образовании горки.

Разновидности методик определения угла естественного откоса

В фармацевтической литературе описаны разновидности вышеупомянутых методик:

- *стекающий угол естественного откоса* определяется после «стекания» из контейнера дополнительного количества материала, выходящего за пределы основы определенного диаметра. Образование конуса порошка с основой определенного диаметра позволяет определить стекающий угол естественного откоса;

- *динамический угол естественного откоса* определяется путем заполнения цилиндра (с гладким, плоским дном) и вращения его с определенной скоростью. Динамический угол

естественного откоса – это угол (относительно горизонтальной поверхности), сформированный «текущим» порошком. Внутренний угол кинетического трения определяется плоскостью, разделяющей частицы, которые скатываются с верхнего слоя порошка, и частицы, которые вращаются вместе с цилиндром (с шероховатой поверхностью).

Общая шкала текучести и угла естественного откоса

В то время как существуют некоторые различия в качественном описании текучести порошка, основывающиеся на определении угла естественного потока, большая часть описаний в фармацевтической литературе согласуется с классификацией Карра [таблица 2.9.36.-1 (*Carr RL. Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng. 1965; 72:163-168*)]. Для производственных целей чаще подходят углы естественного откоса в диапазоне 40–50 градусов, и гораздо реже – более 50 градусов.

Таблица 2.9.36.-1

Текучесть и соответствующий угол естественного откоса

Текучесть	Угол естественного откоса (в градусах)
Отличная	25–30
Хорошая	31–35
Умеренная (без помощи)	36–40
Удовлетворительная (может застревать)	41–45
Слабая (необходимо встряхивание, вибрация)	46–55
Плохая	56–65
Очень плохая	> 66

Условия экспериментального определения угла естественного откоса

Угол естественного откоса не является характерным свойством порошка, так как он изменяется в зависимости от методики, используемой для формирования конуса порошка. Поэтому необходимо соблюдать следующие условия:

– вершина конуса порошка может деформироваться под воздействием порошка сверху, поэтому при построении порошкового конуса, необходимо соблюдать аккуратность;

– природа основы, на которой строится конус из порошка, влияет на угол естественного откоса; рекомендуется, чтобы конус из порошка формировался на «общей основе» (то есть образование конуса на слое порошка); это достигается путем использования основания с определенным диаметром, внешние края которого имеют бортик для сохранения слоя порошка, на котором формируется конус.

Рекомендуемая методика определения угла естественного откоса

Формируют угол естественного откоса на выбранной основе с блокировочным выступом, удерживающим слой порошка на основе. Основа не должна подвергаться вибрации. Высоту подающей трубы изменяют таким образом, чтобы порошок образовывал симметричный конус. Необходимо следить за вибрацией, возникающей при перемещении трубы. Для уменьшения воздействия падающего порошка на формирующуюся вершину конуса, край трубы должен находиться на расстоянии 2–4 см от вершины горки из порошка. Если не удастся создать симметричный или воспроизводимый конус из порошка, то этот метод не может быть использован. Измеряют высоту полученного конуса из порошка и рассчитывают угол естественного откоса α по формуле:

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{\text{высота}}{0,5 \cdot \text{диаметр}}$$

КОЭФФИЦИЕНТ СЖИМАЕМОСТИ И ОТНОШЕНИЕ ХАУСНЕРА

В последние годы определение коэффициента сжимаемости и близко связанного с ним отношения Хауснера считается простым, быстрым и популярным методом получения характеристик текучести порошков. Коэффициент сжимаемости представляет собой косвенный показатель насыпной массы, размера и формы, площади поверхности,

когезионной способности и содержания влаги в материале. Коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера определяются путем измерения объемов порошка при свободной засыпке и при уплотнении порошка.

Основные методики определения коэффициента сжимаемости и отношения Хауснера

Хотя существует несколько методик определения коэффициента сжимаемости и отношения Хауснера, основной способ заключается в измерении объема порошка до усадки (V_0) и конечного объема порошка после усадки (V_k). Коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера рассчитывают по следующим формулам:

$$\text{Коэффициент сжимаемости} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_k}{V_0},$$

$$\text{Отношение Хауснера} = \frac{V_0}{V_k}.$$

Как альтернатива, коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера могут быть рассчитаны с использованием измеренных значений насыпной плотности ($\rho_{св}$) и плотности после усадки ($\rho_{ус}$) следующим образом:

$$\text{Коэффициент сжимаемости} = 100 \cdot \frac{\rho_{ус} - \rho_{св}}{\rho_{ус}},$$

$$\text{Отношение Хауснера} = \frac{\rho_{ус}}{\rho_{св}}.$$

Иногда в некоторых методиках определяют степень уплотнения как отдельный либо дополнительный параметр изменения объема при усадке. Для коэффициента сжимаемости и отношения Хауснера используется общепринятая шкала текучести [таблица 2.9.36.-2 (Carr RL. *Evaluating flow properties of solids*. Chem. Eng. 1965; 72:163-168)].

Таблица 2.9.36.-2

Шкала текучести

Коэффициент сжимаемости (%)	Текучесть	Отношение Хауснера
1–10	Отличная	1,00–1,11
11–15	Хорошая	1,12–1,18
16–20	Умеренная	1,19–1,25
21–25	Удовлетворительная	1,26–1,34
26–31	Слабая	1,35–1,45
32–37	Плохая	1,46–1,59
> 38	Очень плохая	> 1,60

Условия экспериментального определения коэффициента сжимаемости и отношения Хауснера

Коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера не являются характерными свойствами порошка, так как они зависят от используемой методики. На определение объема порошка до усадки (V_0), конечного объема после усадки (V_k), насыпной плотности ($\rho_{св}$) и плотности после усадки ($\rho_{ус}$) влияют следующие условия:

- диаметр используемого цилиндра;
- количество ударов до достижения насыпной плотности после усадки;
- масса материала, используемого в испытании;
- вращение образца во время его уплотнения.

Рекомендуемая методика определения коэффициента сжимаемости и отношения Хауснера

Используют мерный цилиндр объемом 250 мл и массу испытуемого образца 100 г. Могут использоваться меньшие количества и объемы, но описания всех изменений в методиках должны прикладываться к полученным результатам. Рекомендуется проводить в среднем три определения.

СКОРОСТЬ ВЫТЕКАНИЯ

Степень текучести материала зависит от многих факторов, некоторые из которых связаны с самими частицами, а некоторые – зависят от испытания. Контроль скорости вытекания материала через отверстие является одним из лучших способов измерения текучести порошков. Очень важно контролировать прохождение непрерывно потока, так как вытекающие с пульсацией потока образцы встречаются даже среди свободно текучих материалов. Может наблюдаться также изменение скорости потока по мере того, как пустеет контейнер. Выводятся эмпирические уравнения, связывающие скорость потока с диаметром отверстия, размером и плотностью частиц. Однако определение скорости вытекания через отверстие используется только в случае со свободно текучими материалами.

Скорость вытекания представляет собой отношение массы, вытекающей из какого-либо контейнера (цилиндр, воронка, загрузочная воронка), ко времени. Измерение скорости вытекания может происходить в дискретных приращениях или непрерывно.

Основные методики определения скорости вытекания

В литературе приводится множество разнообразных методик определения скорости вытекания через отверстие. Их можно классифицировать по 3 основным экспериментальным переменным.

– Тип контейнера для порошка. Обычно используются контейнеры в виде цилиндров, труб и воронок из производственного оборудования.

– Размер и форма используемого отверстия. Диаметр и форма отверстия являются основными факторами при определении скорости вытекания порошка.

– Метод измерения скорости вытекания порошка. Скорость потока может измеряться непрерывно с использованием электронных весов, оснащенных каким-либо записывающим устройством (ленточный самописец, компьютер). Она может также измеряться в дискретных величинах (например, время, которое требуется для прохождения через отверстие 100 г порошка, измеренное с точностью до ближайшей десятой секунды, или количество порошка, проходящее через отверстие в течение 10 секунд, измеренное с точностью до ближайшей десятой грамма).

Различия в методиках определения скорости вытекания

Можно определять массовую либо объемную скорость вытекания. Определение массовой скорости вытекания является более легкой методикой, но в данном случае имеет место искажение результатов в случае летучих и высокоплотных материалов. Так как наполнение матрицы осуществляется по объему, предпочтительнее использовать определение объемной скорости вытекания. Иногда для облегчения вытекания порошка из контейнера используется виброустройство, что усложняет интерпретацию результатов. Устройство подвижного отверстия используется для моделирования условий роторного пресса. Сможет быть определен минимальный диаметр отверстия, через которое проходит поток порошка.

Общая шкала текучести и скорость вытекания

Так как скорость вытекания зависит от используемого метода измерения, общей шкалы для определения текучести не существует, в связи с чем сравнение опубликованных результатов является затруднительным.

Условия экспериментального определения скорости вытекания

Скорость вытекания через отверстие не является характерным свойством порошка, так как она в значительной мере зависит от используемой методики. Литературные данные указывают на несколько важных условий, влияющих на эти методики:

- диаметр и форма отверстия;
- тип материала, из которого сделан контейнер (металл, стекло, пластмасса);

– диаметр и высота слоя порошка.

Рекомендуемая методика определения скорости вытекания

Определение скорости вытекания через отверстие используется для материалов, имеющих некоторую способность к течению. Эта методика не применяется для когезионных материалов. Если высота порошкового слоя значительно выше, чем диаметр отверстия, то степень текучести фактически не зависит от высоты слоя. Целесообразно использовать цилиндр в качестве контейнера, чтобы стенки контейнера не оказывали значительного влияния на поток порошка. Таким образом, скорость потока определяется подвижностью порошка и – в меньшей степени – движением порошка по стенке контейнера. В большинстве случаев скорость вытекания порошка увеличивается, если высота столба порошка меньше, чем его двойной диаметр. Отверстие должно быть круглым, а цилиндр не должен вибрировать.

Основные требования к размерам цилиндра следующие:

- диаметр отверстия больше, чем шестикратный диаметр частиц;
- диаметр цилиндра больше, чем двойной диаметр отверстия.

Загрузочная воронка в качестве контейнера может использоваться для соответствующей и репрезентативной оценки текучести в производственных условиях. Не рекомендуется использовать воронки с выходным стволом, так как скорость потока будет зависеть не только от размера и высоты выходного ствола, но и от силы трения между порошком и стволом воронки. Можно использовать воронку в виде усеченного конуса, но в этом случае на скорость потока будет влиять коэффициент трения между стенками и порошком, поэтому очень важно подобрать материал, из которого сделана воронка.

На плоском дне цилиндра делают отверстие с изменяемым диаметром для обеспечения максимальной подвижности и оптимальной структуры потока («порошок-порошку»). Измерение скорости вытекания может быть или дискретным, или непрерывным. Непрерывное измерение с использованием электронных весов может наиболее эффективно обнаруживать кратковременные изменения скорости вытекания.

МЕТОДЫ СДВИГОВОЙ ЯЧЕЙКИ

Чтобы изучение текучести порошков и проектирование загрузочных воронок поставить на более фундаментальную основу, для разных видов порошков были разработаны специальные приборы и методы сдвига, которые позволяют дать более полную и точную характеристику текучести порошков. Методология сдвиговой ячейки широко используется в изучении фармацевтических материалов. Используя эти методы, можно получить множество различных параметров, включая зависимость текучести от наличия деформации сдвига, угол внутреннего трения, неограниченное напряжение текучести, прочность при растяжении, а также производные параметры, такие как фактор потока и другие коэффициенты текучести. Благодаря возможности управлять экспериментальными параметрами более точно, свойства текучести можно определять как функцию консолидационной нагрузки (то есть нагрузки при уплотнении), времени и других условий внешней среды. Эти методы успешно используются для определения основных параметров загрузочной воронки и других емкостей.

Основные методики сдвиговой ячейки

Одним из типов сдвиговой ячейки является цилиндрическая ячейка, которая в горизонтальном разрезе формирует плоскость сдвига между нижним неподвижным основанием и верхней подвижной частью кольца сдвиговой ячейки. После уплотнения слоя порошка на сдвиговой ячейке (используется определенная методика) определяют силу, необходимую для сдвига слоя порошка движением верхнего кольца.

Модель кольцевой сдвиговой ячейки имеет несколько преимуществ по сравнению с моделью цилиндрической сдвиговой ячейки, включая потребность в меньшем количестве материала. Недостатком, обусловленным конфигурацией ячейки, является то, что слой порошка сдвигается неоднородно, так как частицы материала на внешней части кольца сдвигаются больше, чем частицы внутренней области. Третий тип сдвиговой ячейки (тип пластины) представляет собой тонкий слой порошка между нижней неподвижной шероховатой поверхностью и верхней подвижной шероховатой поверхностью.

Все методики сдвиговой ячейки имеют свои преимущества и недостатки, однако их детальный обзор в рамках этого раздела невозможен. Как и в случае с другими способами описания текучести порошков, по данным методам существует большое количество информации в литературе. Существенное преимущество метода сдвиговой ячейки заключается в возможности в значительной степени контролировать экспериментальный процесс. В общем, этот метод является достаточно трудоемким, требует значительных количеств материала и наличия хорошо обученного оператора.

Рекомендации к методу сдвиговой ячейки

Многие существующие конфигурации сдвиговых ячеек и методы испытаний предоставляют большой объем данных и очень эффективно могут использоваться для характеристики текучести порошков. Они также полезны при разработке оборудования типа загрузочных воронок и бункеров. Из-за разнообразия используемого оборудования и экспериментальных процедур никакие определенные рекомендации относительно методики в этом разделе не приводятся. Рекомендуется, чтобы результаты определения характеристик текучести порошков, полученные с использованием метода сдвиговых ячеек, включали полное описание оборудования и используемой методики.

01/2013:20937

2.9.37. ОПТИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ

Оптическая микроскопия используется для характеристики частиц размером от 1 мкм и более. Нижний предел определяется разрешающей способностью микроскопа. Верхний предел менее ограничен и обусловлен возрастающей сложностью, связанной с характеристикой частиц больших размеров. Для характеристики частиц вне диапазона оптической микроскопии используются альтернативные методы. Оптическая микроскопия особенно подходит для характеристики несферических частиц. Этот метод может также служить основой для калибровки разрабатываемых ускоренных и более рутинных методов.

Оборудование. Используют устойчиво установленный микроскоп, защищенный от вибрации. Увеличение микроскопа (увеличение объектива и окуляра, дополнительные компоненты увеличения) должно быть достаточное для соответствующей идентификации наименьших частиц в испытуемом образце. Выбирают самую большую числовую апертуру объектива для каждого диапазона увеличения. Могут использоваться поляризующие фильтры с подходящими анализаторами и замедляющими пластинками. Светофильтры с узкополосной спектральной пропусканием используются с ахроматическими или, более предпочтительно, с апохроматическими объективами; они необходимы для соответствующей цветопередачи в микрофотографии. Конденсоры, откорректированные с учетом сферической аберрации, находятся под предметным столиком и имеют встроенный осветитель. В рабочих условиях числовая апертура конденсора соответствует апертуре объектива; это достигается с помощью апертурной диафрагмы конденсора и использованием иммерсионных масел.

Регулирование. Очень важна точная юстировка всех элементов оптической системы и соответствующая фокусировка. Фокусировка элементов осуществляется в соответствии с рекомендациями изготовителя микроскопа. Рекомендуется проводить критическое осевое выравнивание.

Освещение. Требованиям к освещению является однородная и регулируемая интенсивность света во всем поле обзора; предпочтительно использовать настройку освещения по Кёлеру. При наличии окрашенных объектов выбирают цвет светофильтра таким образом, чтобы следить за контрастом и деталями изображения.

Визуальная характеристика. Увеличение и числовая апертура должны быть достаточно высокими для обеспечения необходимого разрешения деталей исследуемых объектов. Фактическое увеличение устанавливают с использованием микрометра для проверки окулярного микрометра. Для уменьшения погрешности выбирают такое увеличение, чтобы размер частицы занимал не менее 10 делений окуляра. Каждый объектив должен градуироваться отдельно. Чтобы отградуировать шкалу окуляра, необходимо совместить шкалу микрометра и шкалу окуляра. Таким способом можно точно определить

расстояния между делениями окуляра. Может понадобиться использование нескольких различных увеличений для характеристики объектов, имеющих широкое распределение частиц по размерам.

Фотографическая характеристика. Если размер частицы должен определяться фотографическими методами, то следует предпринять меры для того, чтобы объект был хорошо сфокусирован на плоскости фотографической эмульсии. Определяют фактическое увеличение, фотографируя микрометр с откалиброванной шкалой, используя фотопленку с достаточной разрешающей способностью и контрастностью. Экспозиция и обработка фотографии испытуемого образца и фотографии, полученной при определении увеличения, должны быть идентичными. Кажущийся размер фотографического изображения зависит от экспозиции, проявки и печати фотографии, а также от разрешающей способности микроскопа.

Приготовление образца для микроскопии. Среду, в которую погружается или которой покрывается образец, выбирают в зависимости от физических свойств испытуемого образца. Для обеспечения резкого изображения краев образца необходимо наличие достаточного, но не чрезмерного контраста между образцом и средой. Образец должен располагаться в одной плоскости и быть распределен соответствующим образом для возможности выделения отдельных интересующих фрагментов. Кроме того, частицы должны реально отражать гранулометрический состав образца и не изменяться во время его приготовления. Этому важному требованию должно быть уделено значительное внимание. При выборе среды для приготовления образца необходимо учитывать его растворимость.

Характеристика кристаллического состояния. Кристалличность испытуемого образца определяют для установления соответствия с требованиями по кристалличности, указанными в частной статье для данной фармацевтической субстанции. Если нет указаний в частных статьях, несколько частиц образца в минеральном масле помещают на чистое предметное стекло. Смесь исследуют с использованием поляризационного микроскопа: частицы проявляют двойное лучепреломление (интерференционная окраска) и зоны поглощения при вращении предметного столика микроскопа.

Определение размера частиц посредством микроскопии. Отвешивают необходимое количество испытуемого порошка (например, 10–100 мг), суспендируют в 10 мл подходящей среды, в которой он не растворяется; при необходимости прибавляют смачивающее вещество. Гомогенное состояние частиц в суспензии поддерживают путем суспендирования частиц в среде с подобной или схожей плотностью и путем обеспечения необходимого перемешивания. Часть гомогенной суспензии помещают в подходящую счетную ячейку и изучают под микроскопом на площади, которую занимает не менее 10 мкг испытуемого порошка. Подсчитывают все частицы, у которых размер больше, чем нормированный в частной статье. Предельный размер и допустимое количество частиц, превышающих этот размер, определяют для каждого вещества.

Характеристика размера частиц. Измерение размеров частицы отличается разной степенью сложности в зависимости от их формы. Количество исследуемых частиц должно быть достаточным для обеспечения приемлемого уровня неопределенности измеренных параметров. Дополнительную информацию об измерении размеров частиц, размере образца и анализе данных можно получить, например, в *ISO 9276*. Для сферических частиц размер определяется их диаметром. Для частиц неопределенной формы существуют различные способы определения размера. Для таких частиц характеристика их размеров должна включать не только информацию о форме частицы, но и о типе измеренного диаметра (рисунок 2.9.37.-1):

– *диаметр по Ферету*: расстояние между воображаемыми параллельными касательными линиями к произвольно ориентированной частице, перпендикулярными шкале окуляра;

– *диаметр по Мартину*: длина линии, параллельной тому же направлению, разделяющей профиль частицы на две равные по площади части;

– *диаметр проекции*: диаметр круга, который имеет ту же площадь, что и проекция частица;

– *длина*: наибольшее расстояние между краями частицы, ориентированной параллельно шкале окуляра;

– *ширина*: наибольшее расстояние между краями частицы, ориентированной перпендикулярно шкале окуляра и проведенное под прямым углом относительно длины.



Рисунок 2.9.37.-1. Наиболее используемые способы измерения размеров частиц

Характеристика формы частиц. Характеристика размера частиц неопределенной формы должна содержать сведения и об их форме. Однородность порошка проверяют при подходящем увеличении микроскопа. Наиболее часто используют следующие описания формы частиц (рисунок 2.9.37.-2):

- *игловидная*: узкая, иглоподобная частица с близкими значениями ширины и толщины;
- *палочковидная*: длинная тонкая частица, ширина и толщина которой больше аналогичных у иглообразной частицы;
- *хлопьевидная*: тонкая плоская частица с близкими значениями длины и ширины;
- *пластинчатая*: плоская частица с близкими значениями длины и ширины, но толще, чем хлопьевидная частица;
- *в форме прямоугольной пластинки*: длинная тонкая частица схожая по форме с лезвием;
- *кубовидная*: частица с близкими значениями длины, ширины и толщины; сюда включают кубические и сферические частицы.

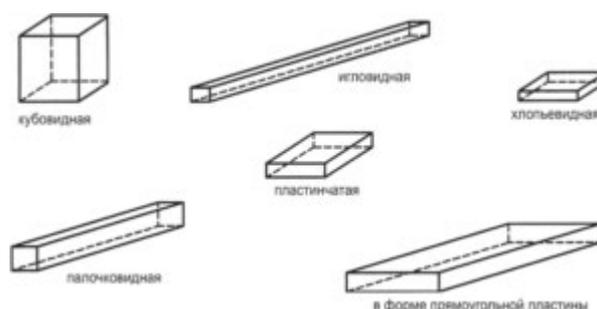


Рисунок 2.9.37.-2. Наиболее часто используемые описания формы частиц

Общие замечания. Считается, что частица является наименьшей дискретной единицей. Частица может быть жидкой или полутвердой капелькой; отдельным кристаллом или поликристаллом; в аморфном виде или в виде агломерата. Частицы могут образовывать ассоциаты. Степень их ассоциации может быть описана следующим образом:

- *многослойный ассоциат*: расположенные друг над другом пластины;
- *агрегат*: масса из слипшихся частиц;
- *агломерат*: сплавившиеся или сцепленные между собой частицы;
- *конгломерат*: ассоциат из 2 или более типов частиц;
- *сферолит*: радиальное скопление;

- *друза*: частица, покрытая другими крошечными частицами.
- Состояние частицы может описываться по следующим параметрам:
- *характер края*: угловатые, округлые, гладкие, острые, изломленные;
- *оптические параметры*: цвет (используют соответствующие компенсирующие светофильтры), а также прозрачность, просвечиваемость и непрозрачность;
- *дефекты*: окклюзия, инклюзия. Характеристика поверхности может состоять из следующих описаний:
- *растрескавшаяся*: наличие расщелин, расколов или трещин;
- *гладкая*: без неровностей, шероховатостей или проецирования;
- *пористая*: наличие отверстий или пор;
- *неровная*: бугристая, неоднородная, негладкая;
- *изрытая* (или ямчатая): наличие маленьких вмятин.

01/2013:20938

2.9.38. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ МЕТОДОМ АНАЛИТИЧЕСКОГО ПРОСЕИВАНИЯ

Просеивание – один из наиболее старых методов, используемый для классификации порошков и гранул в зависимости от гранулометрического состава. При использовании плетеной ткани сита, просеивание сортирует частицы в зависимости от их среднего размера (то есть ширины и толщины). Механическое просеивание является наиболее применимым методом в том случае, когда большая часть частиц имеет размер более 75 мкм. Легкий вес более мелких частиц обуславливает недостаточную силу для преодоления поверхностных сил когезии и адгезии во время просеивания, что является причиной слипания частиц между собой, а также с ситом, а это, в свою очередь, является причиной задерживания на сите частиц, которые по своему размеру должны были бы пройти через отверстия. Для таких образцов более подходящим является воздушно-струйное и ультразвуковое просеивания. Тем не менее, просеивание может быть использовано для некоторых порошков или гранул с размером частиц менее 75 мкм в том случае, если метод может быть валидирован. В фармацевтической практике просеивание, как правило, является методом выбора для классификации на грубом уровне однокомпонентных порошков или гранул. Это наиболее подходящий метод для порошков или гранул, классифицируемых только по размеру частиц; в большинстве случаев анализ выполняют в сухом состоянии.

Среди ограничений метода просеивания наиболее существенными являются наличие определенного количества испытуемого образца (в среднем не менее 25 г, в зависимости от плотности порошка или гранул и от диаметра отверстий сита), а также сложность просеивания маслянистых или других склеивающихся порошков или гранул, которые склонны к забиванию отверстий сита. Метод в основном используется для двухмерной оценки размера частиц, так как прохождение частиц через отверстия сита больше зависит от их ширины и толщины, чем от длины.

Метод предназначен для оценки общего гранулометрического состава однокомпонентного образца. Он не предназначен для определения количественного соотношения частиц, прошедших или задержанных на 1 или 2 ситах.

Если нет указаний в частных статьях, то определение гранулометрического состава проводят методом механического встряхивания (метод сухого просеивания). В случае если трудно определить конечную точку процесса просеивания (т.е. частицы образца плохо проходят через отверстия сита) или при необходимости использовать сито с более мелкими отверстиями в конце определения (менее 75 мкм), должна быть дана ссылка на использование альтернативного метода.

Просеивание должно проводиться в условиях, исключающих увеличение или уменьшение влаги в испытуемом образце. Для предотвращения поглощения или потери влаги испытуемым образцом необходимо постоянно контролировать относительную влажность окружающей среды, в которой проводят просеивание. При отсутствии признаков несоответствия условий просеивание обычно проводят в условиях относительной

влажности окружающей среды. Специальные условия, предусмотренные для определенного образца, должны быть указаны в частных статьях.

Принципы аналитического просеивания. Аналитические сита изготавливают из тканной проволоочной сетки, плетение которой обеспечивает квадратную форму отверстий и которая запаена в основание открытого цилиндрического контейнера. Сита устанавливают одно на другое по увеличению размера отверстий, и помещают испытуемый порошок на верхнее сито. Набор сит, установленных друг на друга, встряхивают в течение определенного периода времени, затем с необходимой точностью определяют количество материала, оставшегося на каждом сите. В результате получают процентное содержание фракций порошка в соответствии с диапазоном размера отверстий используемых сит.

Такой способ просеивания в основном используется для оценки гранулометрического состава однокомпонентных фармацевтических порошков, не менее 80 % частиц которых имеют размер более 75 мкм. Параметр размера, используемый при определении гранулометрического состава методом аналитического просеивания, представляет собой длину стороны минимального квадратного отверстия, через которое может пройти частица.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СИТА

Аналитические сита, используемые для фармакопейного анализа, должны соответствовать текущему изданию *ISO 3310-1: Аналитические сита – Технические требования и проверка – Часть 1: Аналитические сита из металлической сетки* (см. таблицу 2.9.38.-1). Если нет указаний в частных статьях, необходимо использовать *ISO* сита с размером отверстий, указанным в таблице 2.9.38.-1, которые рекомендованы в определенной области.

Выбранные сита должны включать весь диапазон размеров частиц, присутствующий в испытуемом образце. Рекомендуется использовать набор сит, имеющих 2 прогрессию площадей отверстий. Набор сит должен быть собран так, чтобы сито с самым крупным размером отверстий было верхним, а с самым мелким размером отверстий нижним. Размер отверстий аналитических сит выражается в микрометрах или миллиметрах.

Для изготовления аналитических сит используют проволоку из нержавеющей стали, или (менее предпочтительно) из латуни, или другого подходящего химически неактивного металла.

Калибровка и повторная калибровка аналитических сит производится в соответствии с текущим изданием *ISO 3310-1*. Перед использованием сита тщательно проверяются на грубые искажения и изломы, в особенности соединения ситового каркаса. Сита могут быть откалиброваны оптически для определения среднего размера отверстия и различий в размерах отверстий. В качестве альтернативного метода для оценки эффективности просеивания аналитических сит в диапазоне размеров 212–850 мкм могут быть использованы доступные стандартные стеклянные сферы (шарики, гранулы). Если нет указаний в частных статьях, определение проводят при контролируемой комнатной температуре и относительной влажности окружающей среды.

Очистка аналитических сит. В идеале для очистки аналитических сит используют только воздушную струю под низким давлением или струю жидкости. Если некоторые отверстия все же заблокированы частицами испытуемого вещества, то можно применить мягкую щеточную очистку.

Таблица 2.9.38.-1

ISO номинальный размер отверстия			США сито №	Рекомендованные USP сита (мкм)	Европейские сита №	Японские сита №
Основной размер	Дополнительный размер					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11,20 мм	11,20 мм 10,00 мм	11,20 мм 9,50 мм			11 200	
8,00 мм	9,00 мм 8,00 мм 7,10 мм	8,00 мм 6,70 мм				

5,60 мм	6,30 мм 5,60 мм 5,00 мм	4,75 мм			5600	3,5 4
4,00 мм	4,50 мм 4,00 мм 3,55 мм	4,00 мм 3,35 мм	5 6	4000	4000	4,7 5,5
2,8 мм	3,15 мм 2,80 мм 2,50 мм	2,80 мм 2,36 мм	7 8	2800	2800	6,5 7,5
2,00 мм	2,24 мм 2,00 мм 1,80 мм	2,00 мм 1,70 мм	10 12	2000	2000	8,6 10
1,40 мм	1,60 мм 1,40 мм 1,25 мм	1,40 мм 1,18 мм	14 16	1400	1400	12 14
1,00 мм	1,12 мм 1,00 мм 900 мкм	1,00 мм 850 мкм	18 20	1000	1000	16 18
710 мкм	800 мкм 710 мкм 630 мкм	710 мкм 600 мкм	25 30	710	710	22 26
500 мкм	560 мкм 500 мкм 450 мкм	500 мкм 425 мкм	35 40	500	500	30 36
355 мкм	400 мкм 355 мкм 315 мкм	355 мкм 300 мкм	45 50	355	355	42 50
250 мкм	280 мкм 250 мкм 224 мкм	250 мкм 212 мкм	60 70	250	250	60 70
180 мкм	200 мкм 180 мкм 160 мкм	180 мкм 150 мкм	80 100	180	180	83 100
125 мкм	140 мкм 125 мкм 112 мкм	125 мкм 106 мкм	120 140	125	125	119 140
90 мкм	100 мкм 90 мкм 80 мкм	90 мкм 75 мкм	170 200	90	90	166 200
63 мкм	71 мкм 63 мкм 56 мкм	63 мкм 53 мкм	230 270	63	63	235 282
45 мкм	50 мкм 45 мкм 40 мкм	45 мкм 38 мкм	325	45	45 38	330 391

Испытуемый образец. Если в частной статье нет указаний относительно массы навески для конкретного образца, то для испытания на аналитических ситах диаметром 200 мм берут навеску 25–100 г испытуемого образца, в зависимости от его насыпной плотности. Для сит диаметром 76 мм количество испытуемого образца должно составлять около 1/7 от количества, рекомендованного для данного вида образца при определении на аналитических ситах диаметром 200 мм. Массу навески для конкретного образца определяют просеиванием в течение определенного периода времени, используя механический встряхиватель, точных навесок разной массы, например, 25 г, 50 г и 100 г (примечание: если результаты испытания сходны для навесок образца 25 г и 50 г, но для навески 100 г получен более низкий процент просеивания через самое мелкое сито, то навеска 100 г слишком велика для данного образца). Если в наличии только 10–25 г испытуемого образца, то могут быть использованы аналитические сита с соответствующим номером меш, но меньшего диаметра, однако конечная точка просеивания должна быть определена заново. Допускается определение с навеской меньшей массы (то есть менее 5 г). Для образцов с низкой насыпной плотностью, а также для образцов, состоящих большей частью из частиц высокой изодиаметрической формы, массы навески менее 5 г для сит диаметром 200 мм могут быть необходимы для предотвращения чрезмерного прилипания

образца к сити. При проведении валидации определенного метода аналитического просеивания необходимо учитывать возможность закупоривания 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 условиях соответствующего контроля 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 этого 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 альтернативную методику определения размера частиц.

Способы встряхивания. Для проведения ситового анализа могут быть использованы различные виды коммерчески доступных сит и приспособлений для встряхивания порошков. Однако различные способы встряхивания могут давать разные результаты ситового анализа и установления конечных точек, так как на каждую частицу действуют силы различного типа и величины. Используют методы, включающие механическое или электромагнитное встряхивание, которые могут вызвать вертикальное колебание или горизонтальное круговое движение частиц, постукивание или комбинацию постукивания и горизонтального кругового движения частиц. Может использоваться метод встряхивания с применением воздушной струи. Так как изменение условий встряхивания может привести к отличающимся и некорректным результатам при ситовом анализе и установлении конечных точек просеивания, в результатах должен быть указан используемый метод встряхивания, а также параметры встряхивания (в случае их возможного варьирования).

Определение конечной точки просеивания. Ситовой анализ считается завершенным, когда масса остатка на любом аналитическом сите не отличается более чем на 5 % или на 0,1 г (10 % при просеивании на сите диаметром 76 мм) от массы остатка на этом сите при предыдущем взвешивании. Если масса остатка на сите составляет менее чем 5 % от общей массы навески, то конечная точка увеличивается таким образом, чтобы разность масс на одном и том же сите при двух повторных взвешиваниях составляла не более 20 %.

Если масса остатка на одном сите составляет более 50 % от общей массы навески, при отсутствии указаний в частной статье, испытание необходимо повторить, но с добавлением к набору сит дополнительного сита, промежуточного по размеру отверстий между ситом с избыточной массой и следующим (с большим размером отверстий) ситом *ISO* серии из оригинального набора.

МЕТОДЫ ПРОСЕИВАНИЯ

Механическое встряхивание (метод сухого просеивания). Взвешивают каждое аналитическое сито с точностью до 0,1 г. Помещают предварительно взвешенный с необходимой точностью испытуемый образец на верхнее сито (с наибольшим размером отверстий), накрывают крышкой. Встряхивают набор сит в течение 5 мин, затем аккуратно, без потери образца, вынимают каждое сито из набора. Взвешивают каждое сито и определяют массу остатка на сите после просеивания. Аналогичным образом определяют массу остатка в собирательном сосуде. Еще раз собирают набор сит и встряхивают в течение 5 мин. Снимают каждое сито и взвешивают, как описано ранее. Повторяют процедуру до достижения конечной точки просеивания (см. Определение конечной точки просеивания в разделе Аналитические сита). После завершения анализа сравнивают массы фракций испытуемого образца. Суммарная потеря массы не должна превышать 5 % от массы навески испытуемого образца.

Повторяют просеивание с новым образцом, проводя однократное просеивание в течение времени, равного суммарному времени просеивания при предыдущем определении. Подтверждают, что это время просеивания соответствует требованиям по достижению конечной точки просеивания. После валидации конечной точки просеивания для определенного образца в последующих испытаниях может быть использовано

однократное просеивание в течение фиксированного периода времени, обеспечивающего равномерное распределение частиц в зависимости от их размера.

При наличии признаков задержки на каком-либо из сит агрегатов частиц в большей степени, чем отдельных частиц, получение хорошей воспроизводимости результатов при использовании метода механического сухого просеивания маловероятно. Анализ должен проводиться с использованием другого метода определения размера частиц.

Методы с использованием воздуха (воздушно-струйное просеивание и ультразвуковое просеивание). Для просеивания могут быть использованы различные типы оборудования с применением потока воздуха. Воздушно-струйное просеивание представляет собой систему с использованием однократного просеивания. При определении используется методика, аналогичная указанной в методе сухого просеивания, но вместо обычного механизма встряхивания и пользуется стандартизованная воздушная струя. Метод отличается проведением последовательных анализов на индивидуальных ситах, начиная с сита с наименьшим размером отверстий, для распределения частиц по размеру. Воздушно-струйное просеивание, как правило, включает в себя использование сит с меньшим размером отверстий, чем в ситах, используемых при обычном сухом просеивании. Эта методика наиболее применима, если необходимо выделить только фракции частиц наибольшего или наименьшего размера.

В методе ультразвукового просеивания также используется набор сит. Испытуемый образец вносится в вертикальную воздушную колебательную колонку, которая поднимает образец, затем в течение определенного количества импульсов в минуту возвращает его через ситовые отверстия. При использовании ультразвукового просеивания масса навески образца может быть уменьшена до 5 г.

Методы воздушно-струйного и ультразвукового просеивания используются для порошков или гранул в тех случаях, когда механическое просеивание не может дать достоверного результата.

Эти методы в наибольшей степени зависят от специфического распределения частиц порошка в воздушном потоке, поэтому основные трудности методов могут возникнуть при использовании сит с малым размером отверстий (т.е. менее 75 мкм), если частицы имеют тенденцию к слипанию, а также, если образец может быть источником электростатического заряда. В вышеуказанных случаях особенно важно определение конечной точки просеивания, а также подтверждение того, что наиболее крупные частицы являются отдельными частицами, а не агрегатами.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Необработанные данные должны включать массу навески испытуемого образца, общее время просеивания, точную методику просеивания, заданные величины всех изменяемых параметров, кроме того, указывают массы остатков, полученных на отдельных ситах и в собирательном сосуде.

Для удобства можно перевести полученные данные в суммарное распределение масс, а при желании выразить распределение функцией прохождения суммарной массы, диапазон используемых сит должен включать сито, через которое проходит весь испытуемый образец. Если есть признаки того, что остаток образца, задержавшийся на сите, представляет собой агрегаты частиц, образовавшиеся в процессе просеивания, то испытание считается недействительным.

01/2013:20940

2.9.40. ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАННЫХ ЕДИНИЦ

Для обеспечения однородности дозированных единиц (ОДЕ) содержание действующего вещества в каждой дозированной единице в серии должно находиться в пределах узкого диапазона от номинального содержания, указанного в разделе «Состав». Дозированными единицами называют дозированные формы, содержащие единицу дозы или часть дозы действующего вещества в каждой единице дозированного лекарственного средства. Если нет других указаний, требование ОДЕ не относится к суспензиям, эмульсиям

или гелям в однодозовых контейнерах, предназначенных для наружного применения. Проведение данного испытания не требуется в случае мультивитаминных лекарственных средств и лекарственных средств, содержащих элементы в следовых количествах.

Термин «Однородность дозированных единиц» определяется как степень однородности распределения действующего вещества в дозированных единицах. Однако если нет других указаний в Фармакопее, требования данной статьи распространяются на каждое действующее вещество, входящее в состав дозированных единиц лекарственного средства, содержащих одно или несколько активных веществ.

Для определения ОДЕ следует применять один из двух методов (таблица 2.9.40.-1):

- метод прямого определения;
- расчетно-весовой метод.

Таблица 2.9.40-1

Применение метода прямого определения (МПО) и расчетно-весового метода (РВМ)

Дозированная лекарственная форма	Тип	Подтип	Доза и соотношение действующего вещества	
			≥ 25 мг и ≥ 25 %	< 25 мг или < 25 %
Таблетки	без оболочки		РВМ	МПО
	покрытые оболочкой	пленочное покрытие	РВМ	МПО
		другое покрытие	МПО	МПО
Капсулы	твердые		РВМ	МПО
	мягкие	суспензии, эмульсии, гели	МПО	МПО
		растворы	РВМ	РВМ
Твердые лекарственные формы в однодозовых контейнерах	однокомпонентные		РВМ	РВМ
	многокомпонентные	растворы, лиофилизированные в конечном контейнере	РВМ	РВМ
		другие	МПО	МПО
Растворы в однодозовых контейнерах			РВМ	РВМ
Другие			МПО	МПО

Метод прямого определения однородности дозированных единиц основывается на количественном определении индивидуального содержания действующего вещества (или действующих веществ) в испытуемых дозированных единицах лекарственного средства с целью выяснения, находится ли это содержание внутри установленных пределов. Метод прямого определения может применяться во всех случаях.

Расчетно-весовой метод определения применим для следующих дозированных лекарственных форм:

- 1) растворы в однодозовых контейнерах и мягких капсулах;
- 2) твердые лекарственные формы (включая порошки, гранулы и стерильные твердые лекарственные формы) в однодозовых контейнерах, не содержащие других добавленных активных и вспомогательных веществ;
- 3) твердые лекарственные формы (включая стерильные твердые лекарственные формы) в однодозовых контейнерах, содержащие или не содержащие активных и вспомогательных веществ, приготовленные из истинных растворов, лиофилизированных в конечном контейнере, и маркированные с указанием данного метода получения;
- 4) твердые капсулы, таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, содержащие 25 мг или более действующего вещества, составляющего 25 % или более массы дозированной единицы или массы содержимого твердой капсулы, за исключением случаев, когда однородность содержания других активных веществ, присутствующих в меньших количествах, контролируется методом прямого определения.

Метод прямого определения ОДЕ является обязательным для всех дозированных форм, для которых неприменим расчетно-весовой метод. И наоборот, для лекарственных средств с пороговым пределом ниже 25 мг/25 % по разрешению уполномоченного органа допускается определение ОДЕ при помощи расчетно-весового метода вместо метода прямого определения в том случае, когда относительное стандартное отклонение (*RSD*) концентраций (*м/м* или *м/об*) действующего вещества в конечных дозированных единицах не превышает 2 %, что подтверждается результатами валидации процесса производства и фармацевтической разработки лекарственного средства. Относительным стандартным отклонением концентраций называют относительное стандартное отклонение концентрации действующего вещества в дозированной единице (*м/м* или *м/об*). Концентрация действующего вещества в дозированной единице равняется результату количественного определения действующего вещества в дозированной единице, разделенному на индивидуальную массу дозированной единицы. Расчетная формула *RSD* приведена в таблице 2.9.40.-2.

Таблица 2.9.40.-2

Переменные	Определение	Условия	Значение
\bar{X}	среднее значение выборки (x_1, x_2, \dots, x_n), выраженное в процентах от номинального значения		
x_1, x_2, \dots, x_n	отдельные значения содержания, полученные для испытанных дозированных единиц, выраженные в процентах от номинального значения		
n	объем выборки (число испытанных дозированных единиц)		
k	константа приемлемости	$n = 10$	2,4
		$n = 30$	2,0
s	стандартное отклонение в выборке		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
<i>RSD</i>	относительное стандартное отклонение		$\frac{100s}{\bar{X}}$
<i>M</i> (случай 1) применяется, когда $T < 101,5$	контрольное значение	$98,5 \% < \bar{X} < 101,5 \%$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
		$\bar{X} < 98,5 \%$	$M = 98,5 \%$ ($AV = 98,5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > 101,5 \%$	$M = 101,5 \%$ ($AV = \bar{X} - 101,5 + ks$)
<i>M</i> (случай 2) применяется, когда $T > 101,5$	контрольное значение	$98,5 \% < \bar{X} < T$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
		$\bar{X} < 98,5 \%$	$M = 98,5 \%$ ($AV = 98,5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > T$	$M = T$ ($AV = \bar{X} - T + ks$)
Приемлемое значение (<i>AV</i>)			общая формула: $ M - \bar{X} + ks$

L1	максимальное допустимое приемлемое значение		L1 = 15,0, если нет других указаний
L2	максимальный допустимый предел отклонения для каждой испытанной дозированной единицы от рассчитанного значения M	Результат нижнего значения дозированной единицы не может быть меньше 0,75 M, а результат верхнего значения дозированной единицы не должен превышать 1,25 M (основано на значении L2 = 25,0)	L2 = 25,0, если нет других указаний
T	искомое содержание определяемого компонента в дозированной единице при выпуске, выраженное в процентах от номинального значения. Если нет других указаний, T = 100 % или T – искомое содержание, установленное производителем		

МЕТОД ПРЯМОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Отбирают не менее 30 единиц лекарственного средства и проводят определение, как указано для данной дозированной формы. В случае если используются разные методики для количественного определения и испытания однородности содержимого, то вводят корректирующий коэффициент, который применяют к конечным результатам.

Твердые дозированные формы. В каждой из 10 отобранных единиц определяют количественное содержание действующего вещества, используя подходящий аналитический метод. Рассчитывают приемлемое значение (см. таблицу 2.9.40.-2).

Жидкие или мягкие дозированные формы. В каждой из 10 отобранных единиц определяют количественное содержание действующего вещества, используя подходящий аналитический метод. Количественное определение проводят из хорошо перемешанного материала, взятого из индивидуального контейнера в условиях обычного использования. Результаты выражают на выходную дозу. Рассчитывают приемлемое значение (см. таблицу 2.9.40.-2).

Расчет приемлемого значения

Приемлемое значение (AV) рассчитывают по формуле:

$$|M - \bar{X}| + ks.$$

Расшифровка значений приведена в таблице 2.9.40.-2.

РАСЧЕТНО-ВЕСОВОЙ МЕТОД

Количественное определение действующего вещества (или действующих веществ) проводят на репрезентативном образце серии, используя подходящий аналитический метод. Получают значение A, выраженное в процентах от номинального содержания (см. «Расчет приемлемого значения»). Допускают, что концентрация (масса действующего вещества на массу дозированной единицы) одинаковая для всех дозированных единиц. Отбирают не менее 30 дозированных единиц и проводят определение, как указано для каждой дозированной лекарственной формы.

Таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Точно взвешивают каждую из 10 отобранных таблеток. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой таблетке в процентах от номинального содержания исходя из

индивидуальной массы таблетки и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Твердые капсулы. Точно взвешивают каждую из 10 отобранных капсул, тщательно следя за их целостностью. Извлекают подходящим способом содержимое каждой капсулы. Точно взвешивают каждую пустую капсулу и рассчитывают для каждой капсулы чистую массу содержимого путем вычитания массы оболочки из соответствующей массы капсулы. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле исходя из извлеченной из капсулы индивидуальной массы и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Мягкие капсулы. Точно взвешивают каждую из 10 отобранных неповрежденных капсул, тщательно следя за их целостностью. Разрезают капсулы при помощи подходящего сухого и чистого режущего инструмента, например, ножниц или скальпеля, и извлекают содержимое из капсулы. Промывают пустую капсулу подходящим растворителем. Дают возможность растворителю испариться при комнатной температуре с поверхности оболочек в течение около 30 мин, предприняв меры по предотвращению поглощения или потери влаги. По отдельности взвешивают каждую оболочку и рассчитывают массу содержимого в каждой капсуле. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле исходя из извлеченной из капсулы индивидуальной массы и результата количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Другие твердые дозированные формы, кроме таблеток и капсул. Определение проводят так же, как и для твердых капсул, обрабатывая каждую единицу, как указано в данном разделе. Рассчитывают приемлемое значение.

Жидкие или мягкие дозированные формы. Точно взвешивают количество жидкости или мягкого содержимого, извлеченное из 10 отобранных индивидуальных контейнеров в условиях обычного использования. Если необходимо, рассчитывают эквивалентный объем после определения плотности. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждом контейнере исходя из изъятых из контейнера индивидуальной массы и результатов количественного определения. Рассчитывают приемлемое значение.

Расчет приемлемого значения. Рассчитывают приемлемое значение (A/V) так, как и для метода прямого определения, заменяя индивидуальное содержание в единицах на рассчитанное содержание, полученное, как указано ниже.

x_1, x_2, \dots, x_n – отдельные значения содержания в испытанных дозированных единицах,

где

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}}$$

w_1, w_2, \dots, w_n – отдельные массы испытанных дозированных единиц;

A – содержание действующего вещества (процент от указанного на этикетке), полученное с использованием подходящего аналитического метода (результат количественного определения);

\bar{W}

– среднее значение отдельных масс (w_1, w_2, \dots, w_n).

КРИТЕРИИ

Руководствуются следующими критериями, если нет других указаний в частных статьях.

Твердые, мягкие и жидкие дозированные формы. Требования для однородности дозирования удовлетворяются, если приемлемое значение первых 10 дозированных единиц является меньшим или равным $L1\%$. Если приемлемое значение выше, чем $L1\%$, то исследуют следующие 20 дозированных единиц и вычисляют приемлемое значение. Требования удовлетворяются, если конечное приемлемое значение 30 дозированных единиц является меньшим или равным $L1\%$, причем индивидуальное содержание дозированной единицы должно быть не менее чем $(1 - L2 \cdot 0,01)M$ и не более чем $(1 + L2 \cdot 0,01)M$ при расчете приемлемого значения по методу прямого определения или по

расчетно-весовому методу. Если нет других указаний в частных статьях, то $L1$ равно 15,0, а $L2$ равно 25,0.

01/2013:20941

2.9.41. ИСТИРАЕМОСТЬ ГРАНУЛ И СФЕРОИДОВ

В данном разделе описаны два метода определения истираемости гранул и сфероидов, которые могут быть использованы на стадии фармацевтической разработки. Кроме этого, могут быть использованы и многие другие методы с эквивалентной пригодностью.

Данное испытание проводят для определения истираемости гранул и сфероидов в определенных условиях. Истираемость определяется как уменьшение массы гранул или сфероидов или как образование фрагментов гранул или сфероидов, появляющихся после их механической деформации при обращении (удары, вибрация, псевдооживление и т.д.). Примерами изменений являются истирание, разламывание или деформация гранул или сфероидов.

МЕТОД А

Прибор (прибор с псевдооживленным слоем). Прибор (рисунок 2.9.41-1) состоит из стеклянного цилиндра (А) с конической нижней частью. Цилиндр оборудован крышкой (В), изготовленной из сетки с размером отверстий 500 мкм или иного подходящего сита. Конический конец присоединен к U-образной стеклянной трубке (С), которая может быть отсоединена от цилиндра для очистки от гранул или сфероидов. U-образная трубка примыкает к Т-образному соединению. Одно входное отверстие Т-образного соединения присоединяется с помощью силиконовой трубки к манометру для регулирования потока сжатого воздуха (используют сжатый воздух выдерживающий испытание на воду, как указано в статье *Воздух медицинский*), второе входное отверстие соединяется с помощью силиконовой трубки с проточным расходомером (Е) (0,10–1,00 м³/час).

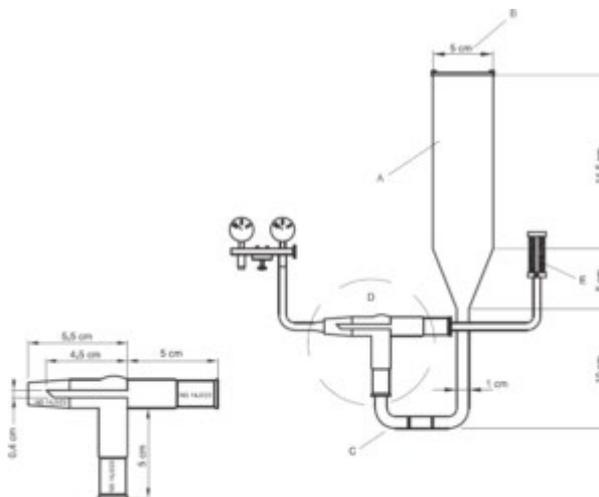


Рисунок 2.9.41.-1. Прибор с псевдооживленным слоем

Методика. Обычно используют описанную ниже методику. Удаляют мелкие частицы с помощью просеивания (используют сито с размером отверстия 710 мкм или иное подходящее сито). Помещают около 8,0 г (m_1) гранул или сфероидов в цилиндр (А). Закрывают прибор крышкой (В), изготовленной из сита. Устанавливают скорость потока сжатого воздуха 0,45 м³/час. Через 15 мин удаляют гранулы или сфероиды из прибора путем отсоединения U-образной трубки и снова взвешивают (m_2). Проводят испытание на трех образцах и рассчитывают среднее значение. Для предотвращения образования электрического заряда рекомендуется обрабатывать внутренние стенки прибора антистатиком после каждых трех определений.

Потеря в массе при высушивании. Если в частной статье нет других указаний, сушат при температуре 105 °С. В качестве альтернативы, могут быть использованы иные условия высушивания, как указано в разделе 2.2.32.

Расчеты

$$F = \frac{m_1(100 - T_1) - m_2(100 - T_2)}{m_1} \cdot 100,$$

где:

F – истираемость;

T_1 – потеря в массе при высушивании, определенная перед испытанием (среднее значение из двух испытаний), %;

T_2 – потеря в массе при высушивании, определенная после испытания (среднее значение из двух испытаний), %;

m_1 – масса гранул или сфероидов перед проведением испытания, г;

m_2 – масса гранул или сфероидов после проведения испытания, г.

МЕТОД В

Прибор (осциллирующий прибор). Прибор (рисунок 2.9.41.-2) состоит из стеклянного контейнера вместимостью 105 мл, содержащего испытуемые гранулы или сфероиды, которые подвергаются горизонтальным колебаниям. Частота и продолжительность колебаний может быть плавно отрегулирована: частота может быть установлена в диапазоне 0–400 колебаний/мин, продолжительность может быть установлена в диапазоне 0–9999 с.

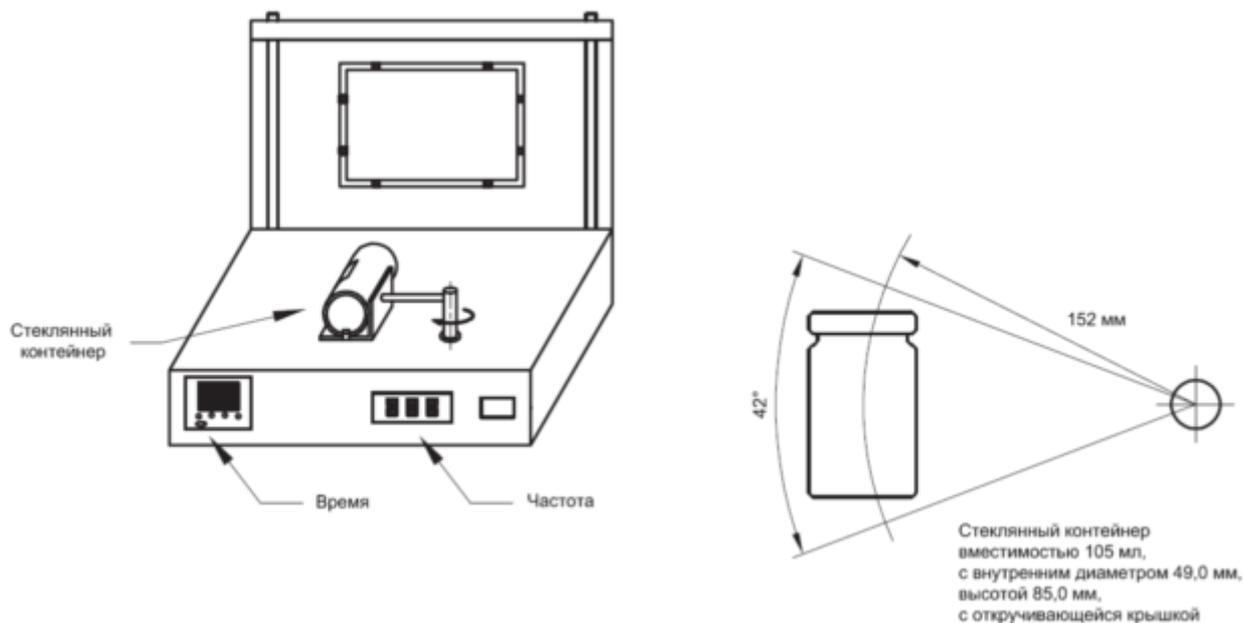


Рисунок 2.9.41.-2. Осциллирующий прибор

Методика. Обычно используют описанную ниже методику. Удаляют мелкие частицы с помощью просеивания (используют сито с размером отверстия 355 мкм или иное подходящее сито). В стеклянный контейнер помещают около 10,00 г (m_1) гранул или сфероидов и устанавливают его в прибор. Встряхивают в течение 240 с при максимальной частоте в случае твердых гранул или сфероидов или в течение 120 с при более низкой частоте (например, при 140 колебаний/мин) для мягких гранул и сфероидов. Просеивают (используют сито с размером отверстия 355 мкм или иное сито, использованное в начале испытания) и взвешивают гранулы или сфероиды (m_2). Испытание проводят с использованием трех образцов и рассчитывают среднее значение.

Потеря в массе при высушивании. Если в частной статье нет других указаний, сушат при температуре 105 °С. В качестве альтернативы могут быть использованы иные условия высушивания, как указано в разделе 2.2.32.

Расчеты

$$F = \frac{m_1(100 - T_1) - m_2(100 - T_2)}{m_1} \cdot 100,$$

где:

F – истираемость;

T_1 – потеря в массе при высушивании, определенная перед испытанием (среднее значение из двух испытаний), %;

T_2 – потеря в массе при высушивании, определенная после испытания (среднее значение из двух испытаний), %;

m_1 – масса гранул или сфероидов перед проведением испытания, г;

m_2 – масса гранул или сфероидов после проведения испытания, г.

01/2013:20942

2.9.42. ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

ПРИБОР

Прибор (рисунок 2.9.42.-1) состоит из следующих частей:

- резервуар для среды растворения;
- насос, направляющий среду растворения вверх через проточную ячейку;
- проточная ячейка (рисунок 2.9.42.-2), специально предназначенная для липофильных твердых дозированных форм, таких как суппозитории и мягкие капсулы; она состоит из трех частей, изготовленных из прозрачного материала, подогнанных друг к другу; нижняя часть (1) выполнена в виде двух смежных камер, присоединенных к устройству подачи среды растворения; среда растворения проходит через камеру А, двигаясь снизу вверх; в камере В среда растворения движется сверху вниз к небольшому выходному отверстию, которое выводит вверх к ситовому узлу; средняя часть (2) ячейки имеет полость, предназначенную для собирания липофильных вспомогательных веществ, которые плавают на поверхности среды растворения; металлическая сетка служит как грубый фильтр; верхняя часть (3) содержит фильтрующий элемент для крепления бумажного, стеклянного или целлюлозного фильтра;
- водяная баня, поддерживающая температуру среды растворения при (37±0,5) °С.

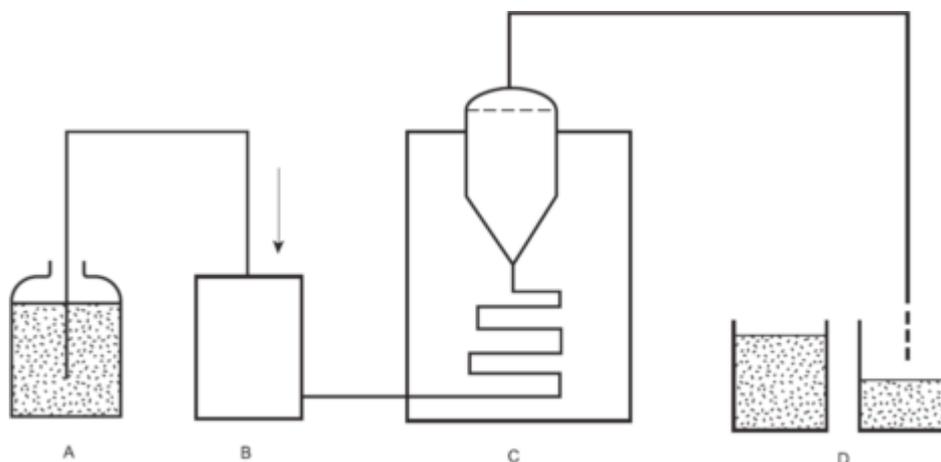


Рисунок 2.9.42.-1. Проточный прибор

А – резервуар для среды растворения; В – насос;
С – термостатируемая проточная ячейка и фильтр;

D – собирающие сосуды.

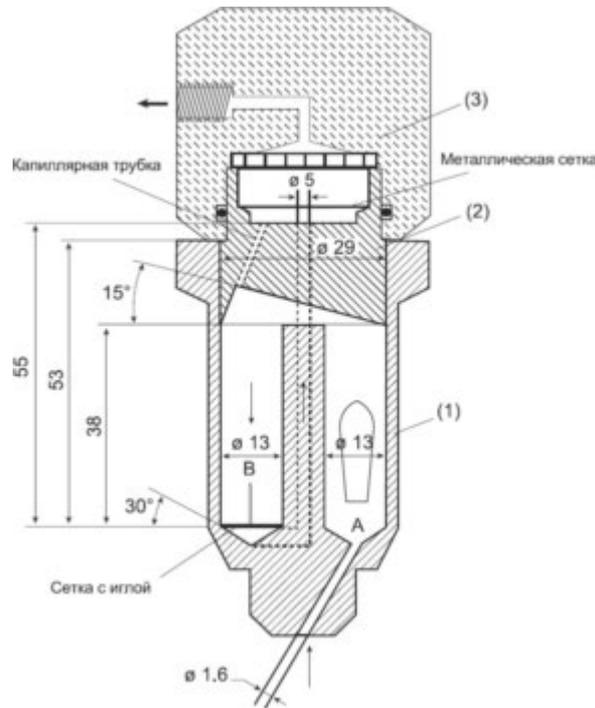


Рисунок 2.9.42.-2. Проточная ячейка (размеры указаны в миллиметрах)

СРЕДА РАСТВОРЕНИЯ

Если среда растворения представляет собой буферный раствор, доводят его рН до указанного значения с точностью $\pm 0,05$. Из среды растворения удаляют растворенные газы, так как они могут вызывать образование пузырьков, которые значительно влияют на результат испытания.

МЕТОДИКА

Помещают одну единицу испытуемого лекарственного средства в камеру А и закрывают ячейку приготовленным фильтрующим элементом. В начале испытания из камеры А необходимо удалить воздух через небольшое отверстие, соединенное с фильтрующим элементом. Нагревают среду растворения до необходимой температуры, принимая во внимание температуру плавления лекарственного средства. С помощью подходящего насоса нагретую среду растворения вводят через дно ячейки с заданной скоростью потока ($\pm 5\%$) по открытому или закрытому циклу. После того, как среда растворения достигнет края камеры А, она начнет заполнять камеру В, а воздух будет выталкиваться через капилляр. Лекарственное средство распределяется в среде растворения в соответствии с его физико-химическими свойствами.

В некоторых случаях, при соответствующем обосновании и согласовании с уполномоченным органом, испытание может проводиться на репрезентативной фракции суппозитория большого размера.

ОТБОР ПРОБ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Отбор образцов всегда осуществляется на выходном отверстии ячейки, независимо от того, замкнут ли цикл или открыт.

Фильтруют извлеченную жидкость через фильтр из инертного материала с подходящим размером пор, который не вызывает значительной адсорбции действующего вещества из раствора и не содержит веществ, вымываемых средой растворения и влияющих на результаты, получаемые указанным методом. Полученный фильтрат анализируют.

Количество активного вещества, растворившегося за указанное время, выражают в процентах от количества, указанного на этикетке лекарственного средства.

2.9.43. НАБЛЮДАЕМОЕ РАСТВОРЕНИЕ

Данный метод используется для определения скорости наблюдаемого растворения чистых твердых веществ. Также он может быть использован для определения скорости наблюдаемого растворения действующих веществ в лекарственных средствах в форме порошков или гранул.

ПРИБОР

Все части прибора, которые могут контактировать с образцом или средой растворения, должны быть химически инертными и не должны адсорбировать, реагировать или влиять каким-либо другим способом на образец. Не должно быть никаких заметных движений, колебаний или вибраций, происходящих от частей прибора или окружающей среды, кроме тех, которые создаются проточной системой.

Предпочтительно использовать прибор, позволяющий наблюдать за образцом.

Прибор (рисунок 2.9.43.-1) состоит из следующих частей:

- резервуар для среды растворения;
- насос, направляющий среду растворения вверх через проточную ячейку;
- проточная ячейка, желателно из прозрачного материала, установленная вертикально с фильтрующей системой, предотвращающей удаление нерастворившихся частиц;
- водяная баня, поддерживающая выбранную температуру среды растворения (обычно $(37 \pm 0,5) \text{ } ^\circ\text{C}$).

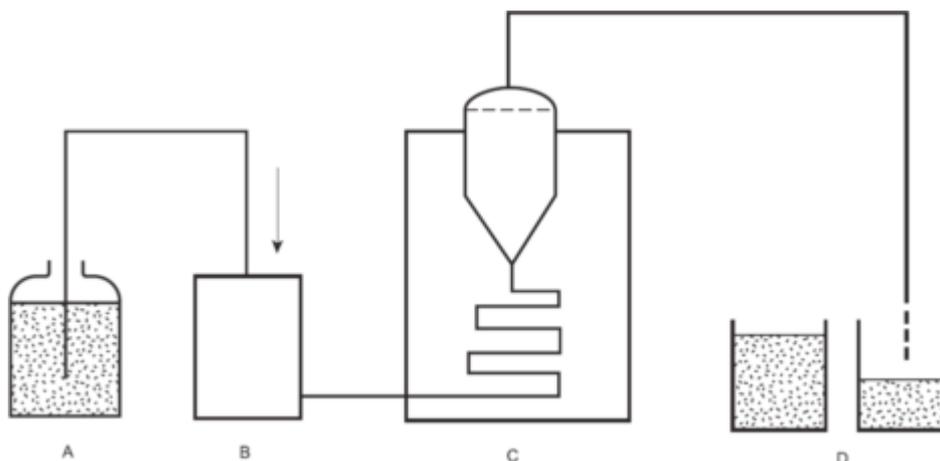


Рисунок 2.9.43.-1. Проточный прибор

- А – резервуар для среды растворения; В – насос;
С – термостатируемая проточная ячейка и фильтр;
D – собирающие сосуды.

Проточная ячейка (рисунок 2.9.43.-2) состоит из трех частей, подогнанных друг к другу. Нижняя часть поддерживает систему сеток и фильтров, на которые помещают порошок. Средняя часть, которая устанавливается на нижнюю часть, содержит вкладыш, который просеивает образец во время прохождения среды растворения через ячейку. Этот вкладыш состоит из двух частей: конического сита, которое размещается на образце, и зажима, расположенного на половине расстояния до средней части, для удерживания сита на месте при прохождении среды растворения. Второй фильтрующий элемент (сетка и фильтр) расположен на вершине средней части перед соединением с верхней частью, через которую среда растворения выливается из ячейки.

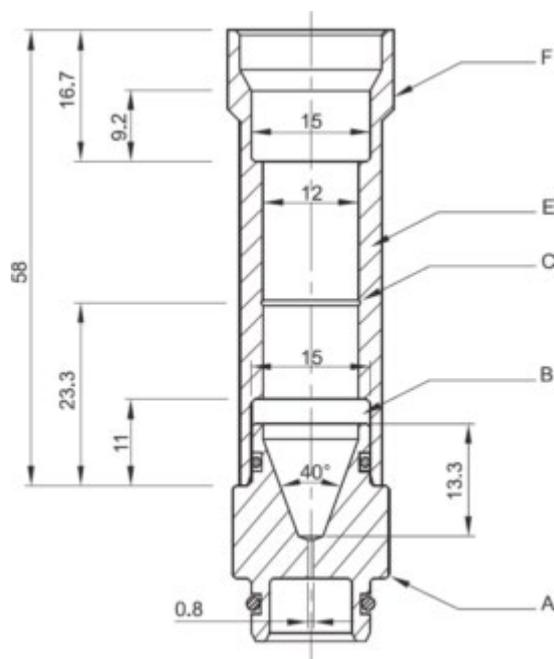


Рисунок 2.9.43.-2. Проточная ячейка (размеры указаны в миллиметрах)

- A – нижняя часть;
- B – сито; C – зажим;
- D – вкладыш;
- E – средняя часть;
- F – верхняя часть.

СРЕДА РАСТВОРЕНИЯ

Если среда растворения представляет собой буферный раствор, доводят его рН до указанного значения с точностью $\pm 0,05$. Из среды растворения удаляют растворенные газы, так как они могут вызывать образование пузырьков, которые значительно влияют на результат испытания.

МЕТОДИКА

На дно конической нижней части помещают шарик диаметром $(5 \pm 0,5)$ мм, затем стеклянные шарики подходящего размера, желательного диаметром $(1 \pm 0,1)$ мм. Помещают сито (с размером отверстий 0,2 мм), подходящий фильтр и второе сито наверх нижней части. Собранный элемент прибора взвешивают. К нижней части присоединяют среднюю часть прибора. Испытуемый образец помещают на фильтрующий элемент и взвешивают образец в ячейке. На испытуемый образец помещают сито вкладыша коническим концом вверх и закрепляют ниже середины средней части. Наверх средней части помещают сито (с размером отверстий 0,2 мм) и подходящий фильтр. Присоединяют верхнюю часть. Нагревают среду растворения до выбранной температуры. Нагретую среду растворения при помощи подходящего насоса направляют через дно ячейки с заданной скоростью потока ($\pm 5\%$) по открытому или закрытому циклу.

ОТБОР ПРОБ

Отбор образцов всегда осуществляется на выходном отверстии ячейки, независимо от того, замкнут ли цикл или открыт.

Немедленно фильтруют извлеченную жидкость через фильтр из инертного материала с подходящим размером пор, который не вызывает значительной адсорбции действующего вещества из раствора и не содержит веществ, вымываемых средой растворения и влияющих на результаты, получаемые указанным методом. Полученный фильтрат анализируют.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении испытания при выпуске серии проводят достаточное количество повторов.

Результаты выражают следующим образом:

- количество растворившегося вещества в единицу времени (если растворение линейно);
- время растворения всего образца и на подходящих промежуточных стадиях.

01/2013:20944

2.9.44. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РАСПЫЛЕНИЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА

Характеристики лекарственных средств для распыления, предназначенных для доставки их в легкие, определяются следующими испытаниями:

- скорость высвобождения действующего вещества и общее количество высвобожденного вещества;
- аэродинамическая оценка распыленных аэрозолей.

Эти испытания стандартизируют подходы по оценке доз, которые будут получены пациентом, но они не предназначены для оценки самого приспособления для распыления, которое описано в европейском стандарте *EN 13544-1:2007+A1:2009*, Оборудование для респираторной терапии – Часть 1: Системы для распыления и их системы.

Массовое распределение более предпочтительно для оценки характеристик лекарственного средства, чем числовое распределение. Кроме того, масса действующего вещества как функция аэродинамического диаметра лучше описывает терапевтический эффект в дыхательных путях.

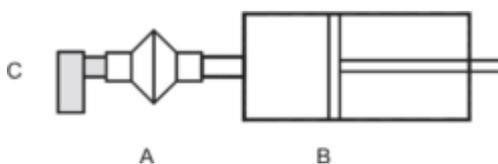
СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА И ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ВЫСВОБОЖДЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Испытания проводят для оценки скорости, с которой пациент будет получать дозу, и общего количества действующего вещества, полученного пациентом, используя стандартные условия для объемной скорости потока. Распылители, инициализируемые дыханием и зависящие от него, должны проверяться с использованием симулятора дыхания, так как выпуск дозы сильно зависит от скорости вдоха. Приведенная ниже методология описывает использование стандартной модели дыхания взрослого человека. Если для конкретного лекарственного средства указано, что оно предназначено только для использования в педиатрии (т.е. для новорожденных, младенцев или детей), должна быть использована модель дыхания ребенка. Для проведения соответствующих измерений массы действующего вещества, получаемой пациентом, предпочтительнее использовать модель дыхания, чем испытания при постоянной скорости потока.

Скорость высвобождения действующего вещества и общее количество высвобожденного вещества являются подходящими характеристиками, позволяющими описать в стандартных условиях вне зависимости от используемого распылителя высвобождаемую массу. Таким образом, методология испытания, приведенная ниже, позволяет измерить массу действующего вещества, высвобождаемого в первый период времени (обычно за 1 мин) (оценка скорости высвобождения действующего вещества), а также позволяет найти общую массу высвобождаемого действующего вещества.

ПРИБОР

Симулятор дыхания. Для испытания используют коммерчески доступный симулятор дыхания, приведенный на рисунке 2.9.44.-1, способный воспроизводить модели дыхания. Используют модель дыхания взрослого человека, за исключением случаев, когда указано, что лекарственное средство предназначено для использования в педиатрии, в этом случае используют альтернативные модели дыхания, как указано в таблице 2.9.44.-1.



А – фильтр вдоха и держатель фильтра;
В – симулятор дыхания; С – распылитель.

Таблица 2.9.44.-1

Спецификации симулятора дыхания

Элемент	Спецификация			
	Взрослый	Новорожденный	Младенец	Ребенок
Дыхательный объем	500 мл	25 мл	50 мл	155 мл
Частота	15 циклов/мин	40 циклов/мин	30 циклов/мин	25 циклов/мин
Форма волны	синусоидальная	синусоидальная	синусоидальная	синусоидальная
Соотношение вдох/выдох	1:1	1:3	1:3	1:2

Фильтрующая система. Для испытания используют подходящий валидированный фильтр с низким сопротивлением, способный количественно удерживать аэрозоль и позволяющий смывать подходящим растворителем действующее вещество. Мертвый объем корпуса фильтра не должен превышать 10 % дыхательного объема симулятора дыхания.

МЕТОДИКА

Присоединяют фильтр (расположенный в держателе фильтра) (А) к симулятору дыхания (В) в соответствии с рисунком 2.9.44.-1. Распылитель (С) заполняют указанным в инструкции по применению объемом лекарственного средства. При необходимости, используя адаптер мундштука, к фильтру вдоха герметично присоединяют мундштук распылителя. Необходимо удостовериться, что распылитель ориентирован надлежащим образом; это может потребовать наклона симулятора дыхания и держателя фильтра. Симулятор дыхания настраивают на создание специфицированной модели дыхания.

Запускают симулятор дыхания, затем в начале дыхательного цикла запускают распылитель и позволяют ему работать в течение определенного начального времени. Выбранное время, обычно (60 ± 1) с, должно обеспечить попадание на фильтр вдоха достаточного для определения содержания количества действующего вещества. Если количество вещества, попавшего на фильтр за 60 с, недостаточно для проведения анализа, продолжительность временного интервала для сбора аэрозоля может быть увеличена. Если фильтр забивается лекарственным средством, это время может быть уменьшено. В конце этого начального времени останавливают ингалятор.

Меняют фильтр и держатель фильтра на свежие и продолжают распыление до полного его прекращения. Во избежание перенасыщения фильтра, при необходимости, распыление прерывают и меняют фильтр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью подходящего метода анализа определяют массу действующего вещества, собранного в каждый промежуток времени на фильтре и держателе фильтра. Находят скорость высвобождения действующего вещества путем деления массы действующего вещества, собранного на первый фильтр вдоха, на время, в течение которого осуществлялся его сбор. Находят общую массу полученного действующего вещества суммируя массу действующего вещества, собранного на фильтрах и держателях фильтра.

АЭРОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПЫЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Размер частиц (капель) лекарственных средств для распыления должен быть определен при более низких скоростях потока, чем обычно используемых для порошковых ингаляторов и дозированных ингаляторов. Европейским стандартом рекомендована

скорость 15 л/мин, так как это значение представляет хорошую аппроксимацию средней скорости дыхания здорового взрослого человека (дыхательный объем 500 мл).

Несмотря на то, что приборы лазерной дифракции с малым углом (лазерные дифрактометры) могут обеспечить быстрое измерение распределения по размеру частиц аэрозолей, образуемых распылителем, эти способы не позволяют определить содержание действующего вещества; они измеряют распределение по размеру капель вне зависимости от их состава. Это не является проблемой в случае гомогенных растворов, но может приводить к значительным ошибкам, если лекарственное средство, предназначенное для распыления, представляет собой суспензию, или если происходит, в случае некоторых распылителей, сильное испарение капель. Каскадные импакторы позволяют однозначно охарактеризовать аэрозоль по массе действующего вещества как функции аэродинамического диаметра. Лазерная дифракция может быть использована в случае валидации по сравнению с методом, использующим каскадный импактор.

Для проведения данного испытания прибор Е (см. ниже в разделе Прибор), представляющий собой каскадный импактор, специально калибруют на скорость 15 л/мин, чтобы удовлетворять требованиям европейского стандарта. Определение баланса масс таким же образом, как для порошковых ингаляторов и дозированных ингаляторов, не является прямым по причине того, что доза захватывается в течение продолжительного выпуска, и поэтому не включено. При разработке метода для его валидации должны быть проведены исследования по оценке открываемости.

Во избежание ошибок в процессе измерения размера капли важно контролировать испарение образуемых распылителем капель. Испарение может быть минимизировано путем охлаждения импактора до температуры около 5 °С, обычно достигаемой при охлаждении импактора в холодильнике в течение 90 мин. Из-за высокого риска коррозии, вызываемой конденсацией/аккумуляцией соледержащих капель на межкаскадных металлических конструкциях и охлаждением импактора, прибор должен быть полностью очищен, включая межкаскадные каналы, обычно не реже чем после каждого дня использования. После каждого испытания все поверхности прибора рекомендуется высушивать, например, сжатым воздухом. Примечание: сжатым воздухом нельзя сушить коллектор с микроотверстиями (МОС).

ПРИБОР

Детальное описание Прибора Е и порта индукции содержится в общей статье 2.9.18 и включает подробные критические размеры и процесс квалификации импактора (замеры ступеней).

Для обеспечения полной открываемости действующего вещества из распыленного аэрозоля при специфицированной скорости потока, равной 15 л/мин, в дополнение к коллектору с микроотверстиями (МОС) должен использоваться вспомогательный фильтр. Он может располагаться под МОС (опция внутреннего фильтра) или во внешнем держателе фильтра и служит для захвата мелких капель, вышедших за последнюю фракционирующую ступень.

В испытании аэрозолей, полученных с помощью распылителя, пре-сепаратор не используют.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА

Перегрузка ступени импактора. При разработке и валидации метода важно доказать, что объем распыляемой жидкости не перегружает импактор. При визуальном обследовании собирающих поверхностей ступеней, на которых скапливается наибольшее количество капель, можно обнаружить образование полосок, что свидетельствует о перегрузке. Это явление также обычно связано с увеличением массы действующего вещества, собранного на последней ступени и на вспомогательном фильтре. Наиболее эффективным способом избежать перегрузки для любой системы является уменьшение времени распыления образца (T_0), согласовывая перегрузку и аналитическую чувствительность.

Обратный захват. Отскакивание и обратный захват в случае капель, образующихся при распылении, менее вероятны, чем в случае с твердыми частицами из ингаляторов, поэтому покрытие обычно не требуется.

МЕТОДИКА

Собранный импактор и порт индукции охлаждают в холодильнике (установленном на температуру около 5 °С) в течение не менее 90 мин и начинают определение в течение 5 мин после извлечения импактора из холодильника. Могут использоваться другие валидированные способы поддержания постоянной температуры импактора (например, холодная комната).

Устанавливают распылитель с подведенным газом (обычно воздух или кислород) или используют компрессор, устанавливают указанные производителем распылителя давление и скорость потока. Следят за тем, чтобы линия подвода газа не отсоединялась во время нахождения распылителя под давлением. В распылитель помещают указанное в инструкции по применению количество лекарственного средства.

Достают импактор из холодильника, присоединяют порт индукции, к выходу импактора/внешнего фильтра присоединяют источник вакуума, способный поддерживать поток газа через импактор со скоростью 15 л/мин, как указано на рисунке 2.9.44.-2. Включают поток через импактор.

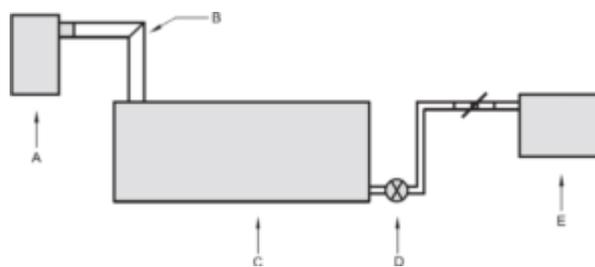


Рисунок 2.9.44.-2. Прибор E для определения распределения по размеру частиц лекарственных средств для распыления

- А – Распылитель;
- В – Порт индукции;
- С – Импактор (прибор E);
- D – Контрольный клапан;
- Е – Источник вакуума.

К порту индукции подсоединяют объемный счетчик, откалиброванный для измерения выходного потока. Регулируют контрольный клапан, расположенный между импактором и источником вакуума таким образом, чтобы обеспечить стабильный поток со скоростью 15 л/мин ($\pm 5\%$). Отсоединяют объемный счетчик.

Убеждаются в том, что распылитель расположен необходимым для использования образом, и герметично присоединяют мундштук распылителя к порту индукции, используя адаптер мундштука при необходимости. Включают подачу газа или компрессор для распылителя и проводят распыление в течение предварительно установленного времени (T_0). Будучи установленным, это время (T_0) должно быть оговорено и использоваться в методике на данное лекарственное средство для того, чтобы была возможность сравнивать массы фракций. После распыления выключают подачу газа или компрессор для распылителя, отсоединяют распылитель от порта индукции и отключают вакуум от импактора.

Разбирают импактор и, используя подходящий метод анализа, определяют массу действующего вещества, собранную в порте индукции, на каждой из ступеней и на вспомогательном/внешнем фильтре, как указано для Прибора E в общей статье 2.9.18. Массу действующего вещества, собранную в МОС, суммируют с массой, собранной на вспомогательном/внешнем фильтре, и рассматривают это как единый образец для последующих расчетов.

Рассчитывают массу фракции ($F_{m,comp}$) действующего вещества, собранного на каждом компоненте импактора, начиная с порта индукции и далее для всего прибора, используя следующее выражение:

$$F_{m,comp} = \frac{m_{comp}}{M},$$

где:

m_{comp} – масса, относящаяся к рассматриваемому компоненту;

M – общая масса, собранная системой.

Значение $F_{m,comp}$ представляют относительно расположения в измерительном оборудовании, начиная с порта индукции и заканчивая вспомогательным фильтром импактора (см. рисунок 2.9.44.-3). При необходимости показать массу фракции, собранной на группе стадий, как одно значение, значения $F_{m,comp}$ для соседних ступеней могут быть объединены.

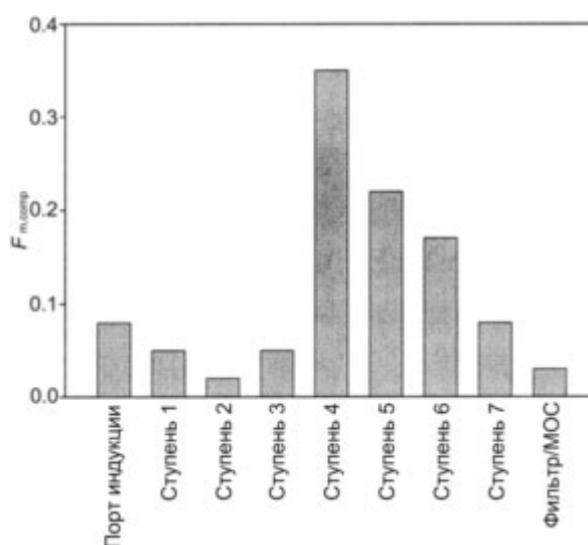


Рисунок 2.9.44.-3. Пример масс фракций капель, представленных в виде распределения в приборе

Определяют кумулятивное массо-оценочное распределение по размеру частиц фракционированного с помощью импактора аэрозоля в соответствии с методикой, приведенной в общей статье 2.9.18. Начиная с фильтра, дифференцируют кумулятивную массу по эффективному предельному диаметру соответствующей ступени (см. таблицу 2.9.44.-2 подходящих диаметров при скорости 15 л/мин). Строят зависимость кумулятивной фракции от предельного диаметра в подходящем формате, например, логарифмическом или логарифмически-вероятностном. При необходимости с помощью интерполяции определяют или фракцию размером менее данного размера, или фракцию с размером между верхним и нижним пределами.

Таблица 2.9.44.-2

Предельные размеры для Прибора Е при скорости потока 15 л/мин

Ступень	Предельный диаметр (мкм)
1	14,1
2	8,61
3	5,39
4	3,30
5	2,08
6	1,36
7	0,98

При необходимости и где это применимо, определяют значения средней массы аэродинамического диаметра (СМАД) и стандартного геометрического отклонения (СГО).

01/2013:20945

2.9.45. СМАЧИВАЕМОСТЬ ПОРИСТЫХ ТВЕРДЫХ МАТЕРИАЛОВ, ВКЛЮЧАЯ ПОРОШКИ

ВВЕДЕНИЕ

Смачиваемость твердых поверхностей в общем случае характеризуется с помощью прямого или непрямого определения краевого угла. Краевым углом (θ) между жидкостью и твердым телом называется угол, образующийся при помещении капли жидкости на твердую поверхность (рисунок 2.9.45.-1). При рассмотрении конкретной жидкости в случае смачиваемых твердых материалов краевой угол мал, а в случае несмачиваемых твердых материалов краевой угол составляет 90° и более.

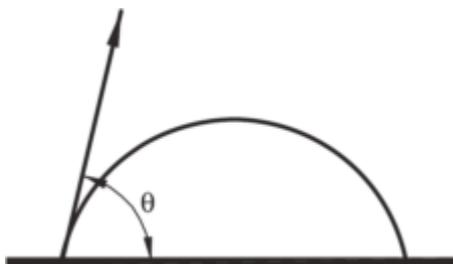


Рисунок 2.9.45.-1. Краевой угол (θ) неподвижной капли, наблюдаемой на непористой поверхности

Ниже описаны два метода определения смачиваемости. Эти методы пригодны при испытании пористых твердых тел, таких как порошки или гранулы. Оба метода отображают смачиваемость с помощью краевого угла между пористым материалом и выбранной жидкостью.

Метод неподвижной капли основан на прямом измерении краевого угла неподвижной капли на порошке, спрессованном в диск.

В методе Уошборна (*Washburn*) проводят не прямое измерение краевого угла. Метод основан на капиллярном эффекте пор порошка. Эффект (увеличение массы) записывается специальными электронными весами, начиная с момента касания испытуемым образцом поверхности жидкости, которая не растворяет или практически не растворяет его. Измерение не влияет или очень мало влияет на структуру порошка.

Любая предварительная обработка испытуемого образца нежелательна, так как при этом его свойства могут быть в значительной степени изменены. Например, прессование порошка в виде диска может уменьшать свободную энергию поверхности при изменении кристаллического состояния порошка (например, метастабильные формы) или увеличивать свободную энергию поверхности из-за образования кристаллических дефектов (недостаток метода неподвижной капли, так как испытание проводится на порошке, спрессованном в виде диска).

Данные методы обычно применяются для исследования следующих параметров:

- постоянство образцов относительно смачиваемости от серии к серии;
- эффект влияния вязкости жидкости на смачиваемость;
- эффект влияния поверхностного натяжения жидкости на смачиваемость;
- изменение поверхностных свойств образцов.

МЕТОД НЕПОДВИЖНОЙ КАПЛИ

Этот метод может быть использован для непосредственного определения смачиваемости покрытий и плотных лекарственных форм, таких как таблетки. Кроме того, метод неподвижной капли иногда используется для динамических измерений (динамическое измерение краевого угла, рисунок 2.9.45.-2) в системе пористый твердый материал/жидкость, когда происходит уменьшение краевого угла. Скорость процесса растекания капли, сопровождающегося проникновением в малопористое твердое тело,

может быть изучена путем проведения нескольких измерений изменения краевого угла во времени.

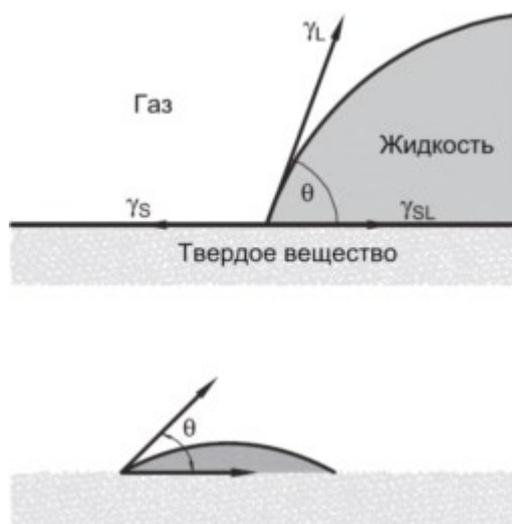


Рисунок 2.9.45.-2. Метод неподвижной капли с визуальным наблюдением за каплей

В равновесных условиях краевой угол неподвижной капли зависит от трех взаимосвязанных поверхностных натяжений и определяется по уравнению Юнга (Young) (рисунок 2.9.45.-2, первая часть):

$$\gamma_s = \gamma_{SL} + \gamma_L \cdot \cos \theta ,$$

где:

γ_s – поверхностное натяжение твердого вещества на границе с воздухом;

γ_{SL} – натяжение твердого вещества на границе с жидкостью;

γ_L – поверхностное натяжение жидкости на границе с воздухом.

МЕТОДИКА

Так как порошки не могут сформировать абсолютно плоскую поверхность, их обычно прессуют, получая диски с более гладкой поверхностью. Каплю жидкости заданного объема помещают на поверхность (рисунок 2.9.45.-2), измеряя краевой угол с помощью гониометра, оборудованного окуляром с угломером, или с помощью геометрического построения на микрофотографии. Могут быть использованы и иные физические или математические способы обработки данных. На результат может влиять используемый объем капли. Обычно проводят несколько определений краевого угла (θ) ($n = 6$) и рассчитывают среднее значение.

МЕТОД УОШБОРНА

С помощью метода Уошборна возможно измерять краевые углы пористых твердых тел, лежащих в диапазоне от 0° до 90° .

Испытанию подвергается комбинация из образца, держателя и фильтрующей системы. По этой причине установление или определение истинного значения невозможно – определяют только кажущийся краевой угол. Однако краевой угол образца является функциональным свойством, от которого в значительной степени зависят получаемые результаты. В результате испытания получают ранжирование различных веществ или их смесей по смачиваемости, которая характеризуется кажущимся краевым углом.

ПРИНЦИП

Если пористый твердый материал приводят в контакт с жидкостью таким образом, что сам материал не погружается в жидкость, а только касается ее поверхности, тогда подъем жидкости по порам вследствие капиллярности будет описываться следующим уравнением:

$$m^2 = \frac{t}{A}, \quad (1)$$

где:

m – масса жидкости, всосавшейся в твердый материал;

t – время, прошедшее с момента контакта твердого материала и жидкости;

A – константа, зависящая от свойств жидкости и испытуемого твердого материала, рассчитанная по следующему уравнению:

$$A = \frac{\eta}{c \cdot \rho^2 \cdot \gamma \cdot \cos \theta}, \quad (2)$$

где:

η – вязкость жидкости;

ρ – плотность жидкости;

γ – поверхностное натяжение жидкости;

θ – краевой угол между твердым материалом и жидкостью;

c – постоянная вещества, зависящая от структуры пор твердого материала.

Из уравнений (1) и (2) следует уравнение (3):

$$\cos \theta = \frac{m^2}{t} \cdot \frac{\eta}{c \cdot \rho^2 \cdot \gamma}. \quad (3)$$

В методе Уошборна используют жидкость с известными плотностью (ρ), вязкостью (η) и поверхностным натяжением (γ). При условии, что масса жидкости, поднимающейся по порам твердого тела, отслеживается во времени (таким образом, скорость

проникновения $\left(\frac{m^2}{t}\right)$ является экспериментальной величиной), в уравнении (3) остается две неизвестных: краевой угол (θ) жидкости на твердом материале и постоянная вещества твердого тела (c).

Определение постоянной вещества (c). При условии цилиндричности пор, постоянную вещества для пористого твердого материала определяют по следующему уравнению:

$$\frac{\pi^2 \cdot r^2 \cdot N^2}{2}, \quad (4)$$

где:

r – средний радиус капилляра твердого материала;

N – число капилляров в единице объема.

При проведении метода Уошборна с использованием жидкости, краевой угол которой на твердом теле равен 0° ($\cos 0^\circ = 1$), в уравнении (3) остается только одна неизвестная – постоянная вещества (c), и она может быть рассчитана. Жидкостью выбора при определении постоянной вещества является н-гептан, благодаря низкому поверхностному натяжению (20,14 мН/м при 25 °С). Также может использоваться н-гексан (18,43 мН/м при 25 °С), но он более летучий. Если порошок растворяется в этих жидкостях слишком быстро, может быть использован гексаметилдисилоксан (15,9 мН/м при 25 °С). Проводят несколько определений ($n = 6$) и рассчитывают среднее значение.

После того, как постоянная вещества (c) для испытуемого твердого тела была установлена, образец твердого тела может быть исследован с использованием иной жидкости. Постоянная вещества, определенная с помощью н-гептана, используется в

уравнении Уошборна вместе со значением скорости проникновения, найденным с использованием указанной жидкости. Это позволяет рассчитать значение краевого угла.

ПРИМЕЧАНИЕ: если в испытании данного твердого тела используется несколько жидкостей (не менее двух в дополнение к жидкости, используемой для определения постоянной вещества), полученные в результате данные по краевому углу могут быть использованы для расчета поверхностной энергии пористого твердого тела.

ПРИБОР

На рисунке 2.9.45.-3 представлены основные компоненты прибора. Основным приспособлением являются электронные весы с подходящим процессором, обеспечивающим подходящее разрешение при измерении силы и подходящее разрешение при поднятии иммерсионной жидкости к образцу.

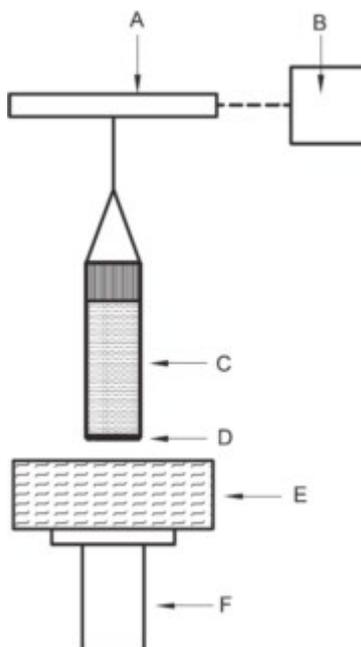


Рисунок 2.9.45.-3. Прибор для измерения краевого угла методом Уошборна

- А – электронные весы;
- В – компьютер;
- С – держатель образцов;
- Д – фильтр;
- Е – иммерсионная жидкость;
- Ф – подъемник.

В таблице 2.9.45.-1 приведены параметры подходящих электронных весов.

Таблица 2.9.45.-1

Технические параметры электронных весов.

	Подъем	Измерение массы
Диапазон	> 110 мм	0–210 г
Разрешение	0,1 мкм	10 мкг
Скорость	0,099–500 мм/мин	–

Держатель образцов. В качестве держателя образцов может быть использован небольшой цилиндр со стеклянным фильтром с одного конца.

Держатель образцов (рисунок 2.9.45.-4) может быть изготовлен из алюминия; он менее хрупок, чем стеклянный, и имеет маленькие отверстия на дне, что позволяет чистить его легче, чем стеклянный фильтр. На крышке ячейки присутствуют две винтовые резьбы. Одна соединяет крышку с камерой для образца, в то время как вторая позволяет оператору

двигать поршень вниз, сжимая образец. За исключением держателя образца, весь прибор похож на автоматический тензиометр.

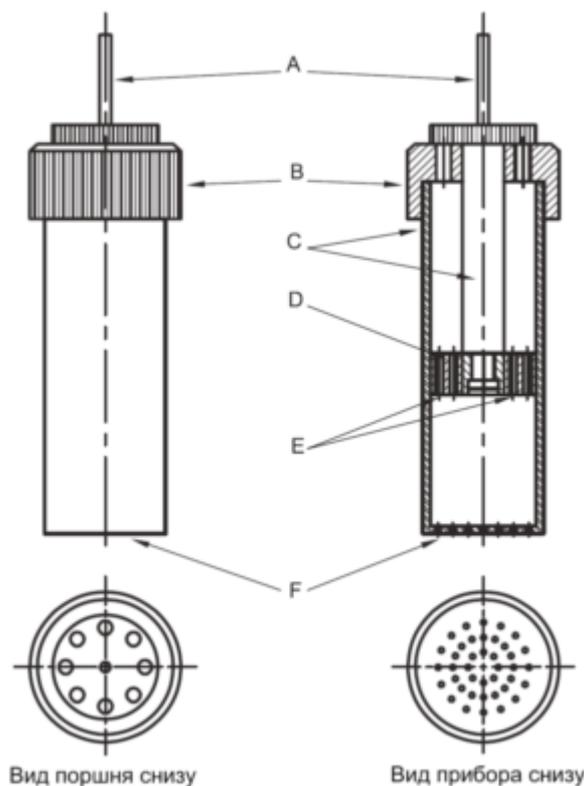


Рисунок 2.9.45.-4. Пример держателя образцов с поршнем для прессования

A – крепление; В – крышка;
С – резьба; D – поршень;
E – капиллярные отверстия;
F – капиллярные отверстия.

МЕТОДИКА

Наполнение держателя образцов. Для предотвращения высыпания порошка со дна ячейки на дно алюминиевого или стеклянного держателя помещают диск из фильтровальной бумаги. Фильтр не обязательно должен быть изготовлен из бумаги, однако он должен быть из материала, который легко смачивается жидкостью, используемой в испытании. Рекомендуется использовать фильтр с черной лентой (используемый для обратного осмоса) из-за его высокой пористости и минимального сопротивления течению.

В ячейку помещают известное количество порошка. Воспроизводимость при определении постоянной вещества и краевого угла будет зависеть от возможности взвешивать одинаковые количества порошка для каждого определения, чтобы порошок прессовался в идентичных условиях.

Для большинства порошков подходящим количеством являются несколько граммов, обычно заполняющих $2/3$ объема держателя. Для предотвращения поднятия порошка вверх при прессовании и проведении испытания сквозь отверстия в поршне, на образец в ячейку помещают второй кусочек фильтровальной бумаги.

Уплотнение/прессование порошка. Обычно слой порошка очень порист и поэтому чувствителен к небольшим воздействиям, способным легко изменить пористость и, соответственно, постоянную вещества (c). По этой причине уплотненный порошок будет иметь преимущество и показывать более воспроизводимые результаты. Вначале устанавливают необходимое количество встряхиваний: обычно достаточно 50–100 встряхиваний.

При использовании алюминиевого держателя образцов он может быть установлен в цилиндр волюметра, который способен произвести необходимое количество встряхиваний.

Если встряхивание не может быть использовано, слой порошка прессуют с помощью поршня в алюминиевом держателе, прилагая установленное давление.

Кроме этого, можно использовать центрифугирование при определенных условиях. Иногда спрессованный диск из образца порошка может быть установлен на весах без использования держателя.

После присоединения весов держатель вместе с образцом помещают непосредственно над поверхностью жидкости (рисунок 2.9.45.-3), используя подъемник.

Затем жидкость поднимают до тех пор, пока она не коснется дна пористого образца. После этого, по мере того как жидкость поднимается по образцу, отмечают изменение массы с течением времени. Данные могут быть представлены в виде графика или таблицы. Прибор способен проводить все определение автоматически.

ВАЖНЫЕ УСЛОВИЯ

Должны быть рассмотрены следующие моменты.

Свойства образца:

- содержание воды в образце;
- кристаллические свойства или свойства твердой фазы образца (полиморфные формы, тип сольвата).

Приготовление образца:

- гомогенность всех испытываемых смесей порошков;
- распределение по размеру частиц; перед испытанием иногда желателен просеять образец (например, через сито с отверстиями 250 мкм);
- оптимальные условия прессования (количество образца, число встряхиваний или масса поршня);
- спрессованное состояние различных образцов порошка должно быть одинаковым;
- держатель образца или, если используется, стеклянный фильтр должен быть тщательно очищен;
- однородность результатов улучшается при использовании алюминиевого держателя.

Иммерсионная жидкость:

должна быть приведена спецификация на используемую иммерсионную жидкость.

Контейнеры. Реактивы

Общие тексты. Экстемпоральные лекарственные средства

Общие статьи