МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ситовой анализ** |  | **ОФС.1.4.2.0032** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0015.15** |

|  |
| --- |
|  |

Ситовой анализ – это определение фракционного состава или распределения по размерам частиц порошков и гранул путём просеивания через сита. Ситовой анализ осуществляют просеиванием проб материала через набор стандартных сит, размер отверстий которых последовательно уменьшается сверху вниз, в результате чего материал разделяется на фракции.

Определение фракционного состава порошков и гранул используется в технологии лекарственных средств на различных стадиях производства.

Механическое просеивание является наиболее подходящим в том случае, когда большинство частиц имеет размер более 75 мкм. Лёгкий вес более мелких частиц обуславливает недостаточную силу для преодоления поверхностных сил когезии и адгезии во время просеивания, что вызывает слипание частиц между собой и с ситом, приводящее к задержке на сите частиц, которые должны были бы пройти сквозь сито. Для таких веществ более подходящим может быть воздушно-струйное или ультразвуковое просеивание. Просеивание может быть использовано для некоторых порошков или гранул с медианным размером частиц менее 75 мкм в том случае, если метод может быть валидирован.

Использование ситового анализа имеет ряд ограничений:

- для проведения анализа требуется, как правило, достаточно большое количество порошка (обычно – не менее 25 г);

- метод неприменим к несыпучим или забивающим отверстия сита порошкообразным материалам (маслянистым, липким, склонным к комкованию и др.);

- если исследуемые образцы гигроскопичны или, напротив, легко теряют влагу, при проведении анализа следует контролировать влажность и температуру окружающей среды.

Ситовой анализ может использоваться для определения степени измельчения порошков (ОФС «Измельчённость порошков»), которую выражают посредством описательных терминов, учитывая номера сит, соответствующих требованиям ОФС «Оборудование: фильтры и сита».

*Классификация порошков по степени измельчения*

*Крупный порошок*. Не менее 95 % массы порошка проходит через сито номер 1400 и не более 40 % массы порошка проходит через сито номер 355.

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

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

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

Когда такие термины не могут быть использованы, измельчённость порошка выражают в процентах массы порошка (м/м), проходящего через сито определённого размера.

Если указан один номер сита и нет других указаний в фармакопейной статье, не менее 97 % массы порошка должно проходить через указанное сито.

Для определения степени измельчения порошков методом просеивания собирают сита, порошок просеивают и каждую фракцию взвешивают.

Степень измельчения порошка, соответствующую номинальному размеру отверстий сита, указывают в фармакопейной статье в скобках после наименования вещества.

Измельчённость порошка лекарственного растительного сырья (препарата) определяют в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельчённости и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Если нет особых указаний в фармакопейной статье, то определение гранулометрического состава проводят методом механического встряхивания (методом сухого просеивания). В случае, если трудно определить конечную точку процесса просеивания (т. е. вещество не легко проходит сквозь сита) или когда в конце необходимо использовать сито с более мелкими отверстиями (менее 75 мкм), должно быть предусмотрено 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. Любые специальные условия, которые применимы для определённого вещества, должны быть указаны в фармакопейной статье.

***Принципы аналитического просеивания***. Аналитические сита изготавливают из тканной проволочной сетки, плетение которой обеспечивает квадратную форму отверстий и которая запаяна 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 определённого периода времени, затем с необходимой точностью определяют массу порошка, 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 ISO3310-1 «Cита лабораторные. Технические требования и испытания. Часть 1. Сита из проволочной ткани»(см. табл. 1). Если нет указаний в фармакопейной статье, необходимо использовать ISOсита с основными размерами отверстий, указанными в табл. 1, в которой представлены рекомендованные размеры сит в определённых регионах. Допускается использовать наборы сит с другими размерами отверстий по ГОСТ.

Таблица 1 – Классификация типовых размеров сит

| **Номинальный размер отверстия по ISO 3310-1** | | | **США**  **сито №** | **Рекомен-дованные USP сита (мкм)** | **Европей-ское сито №** | **Японское сито №** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Основной размер** | **Дополнительный размер** | |
| **R 20/3** | **R 20** | **R 40/3** |
| 11,20 мм | 11,20 мм | 11,20 мм |  |  | 11200 |  |
|  | 10,00 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 9,50 мм |  |  |  |  |
|  | 9,00 мм |  |  |  |  |  |
| 8,00 мм | 8,00 мм | 8,00 мм |  |  |  |  |
|  | 7,10 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 6,70 мм |  |  |  |  |
|  | 6,30 мм |  |  |  |  |  |
| 5,60 мм | 5,60 мм | 5,60 мм |  |  | 5600 | 3,5 |
|  | 5,00 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 4,75 мм |  |  |  | 4 |
|  | 4,50 мм |  |  |  |  |  |
| 4,00 мм | 4,00 мм | 4,00 мм | 5 | 4000 | 4000 | 4,7 |
|  | 3,55 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 3,35 мм | 6 |  |  | 5,5 |
|  | 3,15 мм |  |  |  |  |  |
| 2,80 мм | 2,80 мм | 2,80 мм | 7 | 2800 | 2800 | 6,5 |
|  | 2,50 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 2,36 мм | 8 |  |  | 7,5 |
|  | 2,24 мм |  |  |  |  |  |
| 2,00 мм | 2,00 мм | 2,00 мм | 10 | 2000 | 2000 | 8,6 |
|  | 1,80 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 1,70 мм | 12 |  |  | 10 |
|  | 1,60 мм |  |  |  |  |  |
| 1,40 мм | 1,40 мм | 1,40 мм | 14 | 1400 | 1400 | 12 |
|  | 1,25 мм |  |  |  |  |  |
|  |  | 1,18 мм | 16 |  |  | 14 |
|  | 1,12 мм |  |  |  |  |  |
| 1,00 мм | 1,00 мм | 1,00 мм | 18 | 1000 | 1000 | 16 |
|  | 900 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 850 мкм | 20 |  |  | 18 |
|  | 800 мкм |  |  |  |  |  |
| 710 мкм | 710 мкм | 710 мкм | 25 | 710 | 710 | 22 |
|  | 630 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 600 мкм | 30 |  |  | 26 |
|  | 560 мкм |  |  |  |  |  |
| 500 мкм | 500 мкм | 500 мкм | 35 | 500 | 500 | 30 |
|  | 450 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 425 мкм | 40 |  |  | 36 |
|  | 400 мкм |  |  |  |  |  |
| 355 мкм | 355 мкм | 355 мкм | 45 | 355 | 355 | 42 |
|  | 315 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 300 мкм | 50 |  |  | 50 |
|  | 280 мкм |  |  |  |  |  |
| 250 мкм | 250 мкм | 250 мкм | 60 | 250 | 250 | 60 |
|  | 224 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 212 мкм | 70 |  |  | 70 |
|  | 200 мкм |  |  |  |  |  |
| 180 мкм | 180 мкм | 180 мкм | 80 | 180 | 180 | 83 |
|  | 160 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 150 мкм | 100 |  |  | 100 |
|  | 140 мкм |  |  |  |  |  |
| 125 мкм | 125 мкм | 125 мкм | 120 | 125 | 125 | 119 |
|  | 112 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 106 мкм | 140 |  |  | 140 |
|  | 100 мкм |  |  |  |  |  |
| 90 мкм | 90 мкм | 90 мкм | 170 | 90 | 90 | 166 |
|  | 80 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 75 мкм | 200 |  |  | 200 |
|  | 71 мкм |  |  |  |  |  |
| 63 мкм | 63 мкм | 63 мкм | 230 | 63 | 63 | 235 |
|  | 56 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 53 мкм | 270 |  |  | 282 |
|  | 50 мкм |  |  |  |  |  |
| 45 мкм | 45 мкм | 45 мкм | 325 | 45 | 45 | 330 |
|  | 40 мкм |  |  |  |  |  |
|  |  | 38 мкм |  |  | 38 | 391 |

Выбранные сита должны включать весь диапазон размеров частиц, присутствующий в испытуемом образце. Рекомендуется использовать набор сит, имеющих 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 ISO3310-1. Перед использованием сита тщательно проверяются на значительные искривления 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 фармакопейной статье, определение проводят при контролируемой комнатной температуре и относительной влажности окружающей среды.

***Очистка аналитических сит****.* Для очистки аналитических сит используют струю воздуха или жидкости только низкого давления. Если некоторые отверстия остались забиты частицами испытуемого вещества, то можно осторожно очистить их мягкой щёткой.

***Испытуемый образец***. Если в фармакопейной статье не указана масса навески для конкретного вещества, 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 составляет около 1/7 от того количества, которое может быть размещено на аналитическом сите диаметром 200 мм. Массу навески для конкретного образца определяют просеиванием точных навесок разной массы, например, 25 г, 50 г и 100 г в течение определённого периода времени, используя механический встряхиватель.

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 теми же характеристиками отверстий, но меньшего диаметра, однако конечная точка просеивания должна быть переопределена. Допускается определение с навеской меньшей массы (т. е. 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 диметром 200 мм могут быть необходимы для предотвращения чрезмерного прилипания образца к ситу. При проведении валидации определённого 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 завершённым, 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 фармакопейной 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 ISOсерии 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 на собирательном/собирающем поддоне. Ещё 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»). По завершении 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 определению конечной точки просеивания. После валидации конечной точки просеивания для определённого вещества в последующих испытаниях может быть использовано однократное просеивание в течение фиксированного 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 используется стандартизованная воздушная струя. Метод отличается проведением последовательных анализов на индивидуальных ситах, начиная с сита с наименьшим размером отверстий, для распределения частиц по размерам. Воздушно-струйное просеивание, как правило, включает в себя использование сит с меньшим размером отверстий, чем в ситах, используемых при обычном сухом просеивании. Этот метод наиболее применим, 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 определённого 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**

В дополнение к массам остатков на отдельных ситах и поддоне необработанные данные должны включать массу навески испытуемого образца, общее время просеивания, точную методику просеивания и заданные значения всех изменяемых параметров.

Для удобства можно перевести полученные данные в суммарное (кумулятивное) распределение масс, а при необходимости выразить распределение функцией прохождения суммарной массы частиц меньше установленного предела. 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.