**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сыпучесть порошков** |  | **ОФС.1.4.2.0016** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.2.0016.15** |

|  |
| --- |
|  |

В настоящей общей фармакопейной статье приведены методы оценки сыпучести порошков, наиболее часто применяемые в фармацевтической практике.

Под сыпучестью (текучестью) понимают способность частиц твёрдых порошкообразных веществ, материалов сыпаться (течь) под воздействием собственной силы тяжести. Для целей настоящей общей фармакопейной статьи под порошкообразными веществами, материалами (далее ‒ порошками), подразумеваются фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, их смеси, промежуточные продукты и другие материалы в виде твёрдых сыпучих веществ (порошков, гранул, сфероидов и т.п.), которые могут быть использованы при производстве лекарственных средств.

**Область применения**

Широкое использование порошков в фармацевтической промышленности для создания самых различных лекарственных форм лекарственных препаратов требует всесторонней оценки их технологических свойств, включая оценку характеристик сыпучести порошков. Работа по установлению связи между различными критериями сыпучести порошков и технологическим процессом производства лекарственных средств способствовала появлению большого количества методов испытаний для определения многогранных технологических характеристик порошков, например, сыпучести (текучести), плотности, прессуемости, пористости, смачиваемости и т.п.

Наиболее часто встречающиеся методы оценки сыпучести порошков и рекомендации, касающиеся их унификации, стандартизации, приведённые в настоящей общей фармакопейной статье, могут быть полезными при фармацевтической разработке, технологическом процессе производства лекарственных средств.

**Основные положения**

Сыпучесть порошков является комплексной технологической характеристикой способности материала образовывать дискретно-непрерывный устойчивый поток, определяемый дисперсностью и формой частиц, остаточной влажностью, гранулометрическим составом порошкообразной системы.

Любой метод оценки сыпучести порошков должен быть применимым на практике, воспроизводимым, чувствительным, обеспечивающим получение значащих информативных результатов. Вместе с тем, ни один из простых методов определения сыпучести порошков не способен адекватно и полностью охарактеризовать весь спектр характеристик сыпучести порошков, имеющих определённое значение в фармацевтической практике. Поэтому подходящей стратегией для оценки сыпучести порошков может быть использование нескольких стандартизированных методов испытаний для определения различных характеристик, критериев сыпучести порошков, имеющих значение для решения конкретной задачи.

Наиболее часто для оценки различных характеристик сыпучести порошков применяют следующие методы испытаний:

- определение скорости сыпучести через отверстие;

- определение угла естественного откоса;

- определение коэффициента прессуемости (коэффициента Карра) или коэффициент Хауснера;

- метод сдвиговых ячеек.

Все указанные методы испытаний помимо основных методик определения указанных характеристик, имеют многочисленные их разновидности и варианты, которые применяют в зависимости от конкретных задач. Кроме того, для выполнения одного и того же испытания может быть использовано оборудование, имеющее различные параметры. Учитывая большое количество разновидностей методик указанных методов испытаний, необходимо обращать внимание на стандартизацию методик испытаний.

**Метод 1. Определение скорости сыпучести через отверстие**

Скорость сыпучести порошка зависит от многих факторов, некоторые из которых связаны со свойствами его частиц, а некоторые зависят от применяемого испытания. Определение скорости сыпучести порошка через отверстие является одним из лучших способов оценки его сыпучести. При выполнении данного метода очень важно контролировать обеспечение непрерывного потока порошка, так как пульсирующие потоки могут появляться даже у свободно сыпучих порошков. Изменения скорости потока также могут происходить по мере освобождения ёмкости, из которой сыплется порошок. Были выведены эмпирические уравнения, устанавливающие взаимосвязь скорости потока порошка с диаметром отверстия, размером и плотностью частиц порошка, но использовать полученные данные для определения скорости сыпучести порошка через отверстие можно только при испытании свободно сыпучих порошков.

Скорость сыпучести порошков через отверстие представляет собой отношение массы, вытекающей из ёмкостей различного вида (цилиндра, воронки, загрузочной воронки), ко времени. Измерение скорости сыпучести порошков можно осуществлять непрерывно или в дискретных приращениях.

Основные методики определения скорости сыпучести порошков через отверстие могут быть классифицированы по трём основным экспериментальным переменным:

- тип ёмкости для порошка: обычно используют ёмкости в виде цилиндров, воронок и загрузочных воронок из технологического оборудования;

- размер и форма используемого отверстия*:* диаметр и форма отверстия являются критическими факторами при определении скорости сыпучести порошка;

- методика измерения скорости сыпучести порошка*:* измерение скорости потока можно проводить непрерывно с использованием электронных весов, оснащённых каким-либо записывающим устройством, или измерение осуществлять в дискретных величинах, например, время, измеренное с точностью до десятой доли секунды, необходимое для прохождения через отверстие 100 г порошка, или количество порошка, измеренного с точностью до десятой доли грамма, проходящего через отверстие в течение 10 с.

В соответствии с выбранной методикой можно определять массовую или объёмную скорость сыпучести порошков.

Более простой методикой является определение массовой скорости сыпучести порошков, но при испытании материалов с высокой плотностью и летучих материалов возможно искажение результатов; в этом случае предпочтительнее использовать определение объёмной скорости сыпучести. Иногда для облегчения высыпания порошка из ёмкости применяют виброустройство, но это усложняет интерпретацию получаемых результатов. Для более точного моделирования условий роторного пресса, применяемого в технологическом процессе производства, предложено использовать устройство, имеющее подвижное отверстие, позволяющее определить минимальный диаметр отверстия для прохождения потока порошка.

Скорость сыпучести порошка через отверстие не является характерным свойством порошка, так как она в значительной мере зависит от используемой методики.

На результаты испытаний, получаемые при использовании методик по определению скорости сыпучести через отверстие, влияют такие известные важные параметры, как:

- диаметр и форма отверстия;

- тип материала, из которого сделана ёмкость (металл, стекло, полимерный материал);

- диаметр и высота слоя порошка.

Определение скорости сыпучести порошка через отверстие используют для порошков, которые имеют некоторую способность к сыпучести; для когезивных порошков такая методика не применима. Если высота слоя порошка значительно выше, чем диаметр отверстия, то скорость сыпучести фактически не зависит от высоты слоя порошка. Целесообразно использовать в качестве ёмкости цилиндр, чтобы стенки ёмкости не оказывали влияние на поток порошка. Таким образом, скорость потока будет определяться подвижностью, т.е. течением порошка по порошку, а не движением порошка по стенке ёмкости. В большинстве случаев скорость сыпучести порошка увеличивается, если высота столба порошка меньше, чем его двойной диаметр. Отверстие должно быть круглым, цилиндр не должен вибрировать.

Основные требования к размерам цилиндра:

- диаметр отверстия должен быть более чем в 6 раз больше диаметра частиц;

- диаметр цилиндра должен быть более чем в 2 раза больше диаметра отверстия.

Для обеспечения максимальной подвижности и оптимальной структуры потока («порошок по порошку») в плоском дне цилиндра делают отверстие с изменяемым диаметром. Непрерывное измерение скорости сыпучести с использованием электронных весов позволяет более эффективно, по сравнению с дискретным, обнаруживать кратковременные изменения скорости сыпучести порошка.

Необходимо учитывать, что полученные результаты измерения скорости сыпучести через отверстие зависят от вариантов используемого метода, поэтому не применимо сравнение результатов, полученных этим методом, с результатами, указанными в общепринятой шкале сыпучести (табл. 3).

Для репрезентативной оценки сыпучести порошков в производственных условиях в качестве ёмкости для порошка может быть использована загрузочная воронка. При этом 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 усечённого конуса, но в этом случае необходимо учитывать влияние на скорость потока коэффициента трения между стенками и порошком, поэтому важное значение имеет подбор необходимого материала для воронки.

***Определение сыпучести с использованием стандартной воронки***

Для определения способности испытуемого материала, состоящего из твёрдых частиц, сыпаться в вертикальном направлении через выходное отверстие воронки при заданных условиях, проводят испытание с использованием стандартных воронок. В зависимости от сыпучести испытуемого образца могут быть использованы воронки различных конструкций:

- без выходного ствола, типа «бункер» (рис. 1), с различными размерами внутреннего угла и диаметрами выходных отверстий, указанными в табл. 1;

- с выходным стволом (рис. 2).

При отсутствии выходного ствола, воронку используют с насадкой. Воронку поддерживают в вертикальном положении при помощи специального устройства. Вся конструкция должна быть защищена от вибраций.

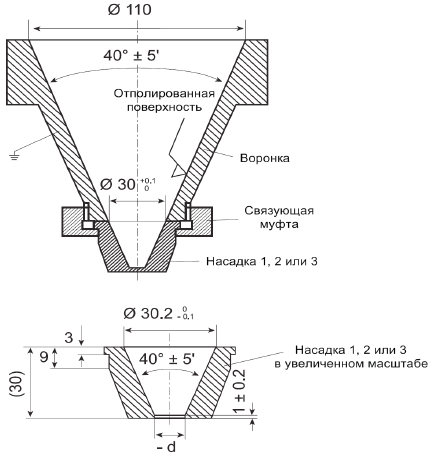
**

Рисунок 1 ‒ Воронка без выходного ствола (бункер) со сменной насадкой

Насадку изготавливают из нержавеющей кислотоупорной стали (V4A, CrNi).

Размеры указаны в миллиметрах.

Таблица 1 – Типовые размеры диаметров выходных отверстий сменных насадок

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

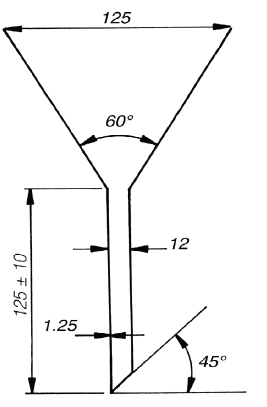
**

Рисунок 2 ‒ Воронка с выходным стволом

Размеры указаны в миллиметрах.

***Методика.*** В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещают без уплотнения навеску испытуемого образца, взвешенную с точностью ±0,5 %. Количество испытуемого образца зависит от его насыпного (кажущегося) объёма (ОФС «Насыпная плотность и плотность после уплотнения») и от используемого оборудования, но должно занимать не менее 80–90 % от объёма воронки. Открывают выходное отверстие воронки и определяют время, за которое через отверстие воронки пройдёт весь образец. Проводят не менее трёх измерений.

Если при использовании воронки, представленной на рис. 1, время высыпания 100 г испытуемого образца через насадку 1 менее 25 с, то рекомендуется использовать воронку, представленную на рис. 2. Если при использовании воронки, представленной на рис. 1, испытуемый образец неравномерно высыпается из воронки с насадкой 1, то скорость сыпучести определяют последовательно, используя воронку с насадкой 2 или с насадкой 3.

***Анализ результатов***. Скорость сыпучести выражают в секундах, измеренных с точностью до десятой доли секунды, отнесённых к 100 г испытуемого образца, с указанием типа использованного оборудования, номера насадки.

Результаты зависят от условий хранения испытуемого образца.

Результаты определения скорости сыпучести могут быть представлены следующим образом:

- как вычисленное среднее значение, при условии, что ни один из результатов не отклоняется от среднего значения более чем на 10 %;

- в виде диапазона значений, если отдельные результаты отклоняются от среднего значения более чем на 10 %;

- в виде графика зависимости массы испытуемого образца от времени истечения;

- указывают бесконечное время в случае неполного истечения испытуемого образца через воронку.

**Метод 2. Определение угла естественного откоса**

Угол естественного откоса – это постоянная величина трёхмерного угла (относительно горизонтальной поверхности), сформированного при высыпании порошка горкой в виде конуса на горизонтальную поверхность, полученного в определённых условиях испытания.

Угол естественного откоса используют для описания свойств сыпучести твёрдых веществ, он является характеристикой сыпучести, учитывающей трение частиц между собой, а также сопротивление между частицами при их движении. Результат определения угла естественного откоса во многом зависит от используемого метода. Трудности в проведении испытания возникают из-за расслаивания (сегрегации), уплотнения или разрыхления (аэрации) порошка при формировании конуса. Несмотря на трудности, методики определения этой характеристики сыпучести находят применение в фармацевтической промышленности при решении производственных проблем.

Большинство применяемых методик определения статистического угла естественного откоса можно классифицировать по двум основным экспериментальным переменным:

- высота цилиндра, через который проходит порошок:может быть фиксированной относительно основания или высота может изменяться по мере формирования горки;

- основание, на котором формируется горка: может иметь фиксированный диаметр, или диаметр основания конуса горки из порошка может изменяться по мере формирования горки.

При проведении испытаний с использованием основных методик могут быть определены:

*-*стекающий угол естественного откоса‒определяется после «стекания» из ёмкости дополнительного количества порошка, выходящего за пределы основания конуса горки фиксированного диаметра. Образование конуса порошка с основой фиксированного диаметра позволяет определить стекающий угол естественного откоса;

*-*динамический угол естественного откоса ‒ определяется путём заполнения цилиндра (с прозрачной плоской крышкой на одном конце) и вращения его с заданной скоростью. Динамический угол естественного откоса ‒ это угол (относительно горизонтальной поверхности), сформированный сыпучим порошком. Внутренний угол кинетического трения определяется плоскостью, разделяющей частицы, которые скатываются вниз с верхнего слоя порошка, и частицы, которые вращаются вместе с цилиндром (с шероховатой поверхностью).

***Общая шкала сыпучести и угла естественного откоса.*** Несмотря на то, что существуют некоторые различия в качественной оценке сыпучести порошков, основанной на определении угла естественного откоса, всё же, в большинстве случаев, она согласуется с классификацией Карра, приведённой в табл. 2.

Таблица 2 – Характер сыпучести и соответствующий угол естественного откоса

|  |  |
| --- | --- |
| **Характер сыпучести** | **Угол естественного откоса, градус** |
| Отличная | 25–30 |
| Хорошая | 31–35 |
| Приемлемая  (дополнительных действий не требуется) | 36–40 |
| Удовлетворительная (может застревать) | 41–45 |
| Слабая (необходимо дополнительное встряхивание или вибрация) | 46–55 |
| Плохая | 56–65 |
| Очень плохая | более 66 |

В технологическом процессе производства чаще используют порошки, имеющие угол естественного откоса в диапазоне от 40 градусов до 50 градусов, гораздо реже ‒ более 50 градусов.

Угол естественного откоса не является характерным свойством порошка, так как он изменяется в зависимости от методики, используемой для формирования конуса порошка. Необходимо обратить внимание на обязательное соблюдение следующих условий, которые могут повлиять на результаты определения:

- вершина формирующегося конуса порошка может деформироваться под воздействием падающих сверху частиц порошка, поэтому при построении порошкового конуса необходимо соблюдать осторожность, аккуратность, при этом условия эксперимента должны обеспечивать формирование симметричного конуса порошка;

- материал основания, на котором строится конус из порошка, влияет на угол естественного откоса. Рекомендуется, чтобы конус из порошка формировался на «общем основании», т.е. образование конуса на слое порошка. Это достигается путём использования основания с опредёленным диаметром, внешние края которого имеют бортик для сохранения слоя порошка, на котором формируется конус.

***Методика.***Определение угла естественного откоса проводят по одной из методик определения скорости сыпучести с использованием того же оборудования, в тех же условиях. Испытуемый образец вытекает из отверстия воронки или цилиндра на неподвижное основание с бортиком, удерживающим на основании слой порошка, и формирует угол естественного откоса. Основание не должно подвергаться вибрации. Высоту расположения отверстия воронки или цилиндра подбирают таким образом, чтобы испытуемый образец образовывал симметричный конус. Необходимо принять меры по предупреждению вибрации при движении воронки или цилиндра. Для уменьшения воздействия падающего порошка на формирующуюся вершину конуса, край воронки или цилиндра должен находиться на расстоянии 2–4 см от вершины горки порошка. Если симметричный конус испытуемого образца не удаётся получить или воспроизвести, то этот метод не может быть использован.

Измеряют высоту полученного конуса порошка *(h)* и диаметр основания *(d)* и рассчитывают угол естественного откоса *(α)* по формуле:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | *tan (α) = ,* | (1) |
| где | *h* | – | высота полученного конуса порошка; | | |
|  | *d* | – | диаметр основания полученного конуса порошка; | | |
|  | *α* | – | угол естественного откоса. | | |

***Анализ результатов***. Угол естественного откоса выражают в угловых градусах, как вычисленное среднее значение, с указанием типа использованного оборудования, номера насадки (при использовании), условий эксперимента (диаметр основания конуса, если он фиксированный, материала основания на которой формировался конус).

**Метод 3. Определение коэффициента прессуемости   
и коэфициента Хауснера**

Одним из простых, быстрых и популярных методов прогнозирования характеристик сыпучести порошков является определение коэффициента прессуемости (называемого также коэффициентом Карра) и связанного с ним коэффициента Хауснера.

Коэффициент прессуемости представляет собой косвенный показатель насыпной плотности, размера и формы, площади поверхности, когезионной способности и содержания влаги в испытуемом веществе.

Существует несколько основных методик определения коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера, в которых основное испытание заключается в измерении насыпного (кажущегося) объёма порошка *(V*o*)* и объёма порошка после его уплотнения *(Vf).* Коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера рассчитывают по следующим формулам:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коэффициент прессуемости* = 100· | | | | (2) |
|  | *Коэффициент Хауснера =* | | | | (3) |
| где | | *V*o | – | насыпной объём порошка, мл; | |
|  | | *Vf* | – | объём порошка после уплотнения, мл. | |

В качестве альтернативы рассматриваемые коэффициенты могут быть рассчитаны с использованием измеренных значений насыпной плотности *(ρbulk)* и плотности после уплотнения *(ρtapped)* следующим образом:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коэффициент прессуемости* =100· , | | | | (4) |
|  | *Коэффициент Хауснера =* | | | | (5) |
| где | | *ρbulk* | – | насыпная плотность, г/мл; | |
|  | | *ρtapped* | – | плотность после уплотнения, г/мл. | |

В некоторых методиках иногда определяют степень уплотнения как отдельный или как дополнительный параметр изменения объёма при уплотнении.

Для коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера используется общепринятая шкала сыпучести, приведенная в табл. 3.

Таблица 3 – Шкала сыпучести

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Коэффициент прессуемости, %** | **Характеристика сыпучести** | **Коэффициент**  **Хауснера** |
| 1–10 | отличная | 1,00–1,11 |
| 11–15 | хорошая | 1,12–1,18 |
| 16–20 | приемлемая | 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 |
| более 38 | очень плохая | более 1,60 |

Коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера не являются характерными свойствами порошка, так как их значение зависит от используемой методики. На определение насыпного (кажущегося) объёма порошка *(Vo)*, объёма порошка после уплотнения *(Vf)*, насыпной плотности *(ρbulk)* и плотности после уплотнения *(ρtapped)* влияют следующие условия:

- диаметр используемого цилиндра;

- количество встряхиваний (соскоков), необходимых для достижения насыпной плотности после уплотнения;

- масса образца, используемого в испытании;

- вращение образца во время его уплотнения.

***Методика.***Используют мерный цилиндр вместимостью 250 мл и массу испытуемого образца в количестве 100 г и проводят испытание в соответствии с ОФС «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». Могут быть использованы меньшие количества и объёмы, но вместе с результатами полученных испытаний должны быть указаны все условия проведения испытаний и изменения в методике. Рекомендуется проводить в среднем три определения.

**Метод 4. Метод сдвиговых ячеек**

Чтобы изучение сыпучести порошков и проектирование загрузочных воронок поставить на фундаментальную основу, для разных видов порошков были разработаны специальные приборы, имеющие сдвиговые ячейки различных типов и соответствующие им методики проведения испытаний, позволяющие дать более полную и точную характеристику сыпучести порошков. Используя метод сдвиговых ячеек можно получить множество различных параметров, описывающих сыпучесть порошков, которые находят применение для оценки и определения оптимальных параметров загрузочных воронок, бункеров, смесителей и других ёмкостей для технологического процесса производства.

Методики испытаний, оценка полученных данных, характеристики параметров сыпучести порошков, определяемых с использованием метода сдвиговых ячеек, более подробно изложены в ОФС «Определение характеристик сыпучести порошков методом сдвиговых ячеек».