

- o kształcie druzy (szczotki kryształów) (druzy): cząstka pokryta drobnymi cząstkami.
Wygląd cząstek może być opisany następującymi terminami:
- krawędzie (edges): kanciaste, zaokrąglone, gładkie, ostre, popękane;
- cechy optyczne (optical): kolor (używając właściwych filtrów balansu kolorów), przezroczysty, półprzezroczysty, nieprzezroczysty;
- wady (defects): okluzje, inkluzje.
Charakterystyka powierzchni może być opisana następująco:
- popękana (cracked): częściowe pęknięcie, wyrwa lub szczelina;
- gładka (smooth): wolna od nieregularności, chropowatości lub występów;
- porowata (porous): posiadająca otwory lub przejścia;
- chropowata (rough): nierówna, wyboista, nie gładka;
- powgniatana (pitted): małe wgłębienia.

01/2010:20938

2.9.38. OKREŚLANIE ROZKŁADU WIELKOŚCI CZĄSTEK METODĄ ANALIZY SITOWEJ⁽¹⁾

Przesiewanie jest jedną z najstarszych metod klasyfikacji proszków i granulatów w zależności od rozkładu wielkości cząstek. Przy użyciu sita z tkanego materiału, przesiewanie zasadniczo rozdzieli cząstki ze względu na ich wymiary (tj. szerokość lub grubość). Przesiewanie mechaniczne jest najbardziej odpowiednie, gdy większość cząstek jest większa niż ok. 75 µm. W przypadku mniejszych cząstek, ich mała masa nie jest wystarczająca do pokonania sił powierzchniowych spójności i przylegania, które sprawiają, że cząstki przylegają do siebie nawzajem oraz do sita w wyniku czego cząstki, które powinny przejść przez sito, zostają na nim zatrzymane. Dla takich materiałów bardziej odpowiednie są inne sposoby przesiewania, jak przesiewanie strumieniem powietrza (*air-jet sieving*) lub przesiewanie z użyciem fal dźwiękowych (*sonic-sifter sieving*). Mimo to, przesiewanie może być niekiedy stosowane dla proszków lub granulatów, których średnie wielkości cząstek są mniejsze niż 75 µm, wtedy gdy metoda może zostać zwalidowana. W terminologii farmaceutycznej, przesiewanie jest zwykle metodą z wyboru służącą do klasyfikacji gruboziarnistych frakcji pojedynczych proszków lub granulatów. Jest to szczególnie użyteczna metoda dla proszków lub granulatów sklasyfikowanych tylko na podstawie wielkości cząstek i w większości przypadków analiza może być przeprowadzona w stanie suchym.

Wśród ograniczeń metody sitowej są: konieczność użycia odpowiednio dużej próbki (zwykle co najmniej 25 g, zależnie od gęstości proszku lub granulatu i średnicy oczek sit) oraz trudność przy przesiewaniu oleistych lub w inny sposób zwartych proszków lub granulatów, które mają skłonność do zatykania sita. Metoda jest zasadniczo dwuwymiarową oceną wielkości cząstek, ponieważ przejście przez oczko sita jest często bardziej zależne od maksymalnej szerokości i grubości niż długości.

Metoda ta jest przeznaczona do oceny całkowitego rozkładu wielkości cząstek pojedynczego materiału. Nie jest przeznaczona do określania proporcji cząstek przechodzących lub zatrzymanych na jednym lub dwóch sitach.

Ocenić rozkład wielkości cząstek jak podano w części „Metoda przesiewania na sucho”, jeżeli nie określono inaczej w monografii szczegółowej. Jeżeli występują trudności w osiągnięciu punktu zakończenia badania (np. materiał nie przechodzi łatwo przez sito) lub kiedy konieczne jest rozszerzenie zakresu przesiewania (poniżej 75 µm), należy rozważyć użycie alternatywnej metody pomiaru wielkości cząstek.

⁽¹⁾ Rozdział ten został poddany procesowi harmonizacji wymagań farmakopealnych. Patrz rozdział 5.8. *Harmonizacja wymagań farmakopealnych*.

Przesiewanie prowadzi się w warunkach, które nie powodują zwiększenia lub zmniejszenia wilgotności próbki badanej. Wilgotność względna środowiska, w którym prowadzone jest przesiewanie musi być kontrolowana, aby zapobiec zawilgoceciu lub utracie wilgoci przez próbkę. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, analizę sitową przeprowadza się przy wilgotności otoczenia. Wszystkie specjalne warunki odnoszące się do danego materiału muszą być podane w monografii szczegółowej.

Zasady analizy sitowej. Sita do badań są wykonane z siatki plecionej z drutu, której splot zapewnia prawie kwadratowe oczka i która jest połączona z podstawą otwartego cylindrycznego pojemnika. Podstawowa metoda analityczna wymaga ustawienia sit jednego na drugim według rosnącej wielkości oczek i umieszczenie na najwyższym z nich próbki proszku badanego. Zestaw sit zostaje poddany wstrząsaniu przez określony czas, a następnie oznaczana jest dokładnie masa materiału zatrzymanego na każdym sicie. Wynik badania określa procent wagowy proszku na każdym sicie określonego rozmiaru.

Taki proces przesiewania w celu oceny rozkładu wielkości cząstek w pojedynczym proszku farmaceutycznym ma zastosowanie zwykle w przypadkach, gdy co najmniej 80% cząstek jest większych niż 75 µm. Parametrem związanym z określaniem rozkładu wielkości cząstek metodą analizy sitowej jest długość boku najmniejszego kwadratowego oczka, przez które przejdzie cząstka.

SITA DO BADAŃ

Sita odpowiednie do badań farmakopealnych są dostosowane do najbardziej aktualnego wydania normy ISO 3310-1: *Sita do badań – Wymagania techniczne i testowanie – Część 1: Sita do badań z siatki z drutu metalowego* (patrz tabela 2.9.38.-1). Jeżeli nie podano inaczej w monografii, użyć sit ISO wymienionych jako główne wielkości w tabeli 2.9.38.-1 i zalecanych w poszczególnych regionach.

Sita są dobrane tak, aby objąć cały zakres wielkości cząstek obecnych w próbce badanej. Poleca się zestaw sit o powierzchniach oczek wzrastających w postępie $\sqrt{2}$. Sita zestawia się tak, aby sito z największymi oczkami znajdowało się na górze, a sito o najmniejszych oczkach na samym dole. Oczka sita do badań podać w mikrometrach lub milimetrach.

Sita do badań są wykonane ze stali nierdzewnej lub, co jest mniej pożądane, z mosiądzu lub innego odpowiedniego niereaktywnego materiału.

Kalibrację i ponowną kalibrację sit do badań prowadzi się zgodnie z aktualnym wydaniem normy ISO 3310-1. Sita przed użyciem sprawdza się dokładnie, czy nie występują duże odkształcenia i pęknięcia, zwłaszcza na spoiniach ramy. Sita mogą być kalibrowane optycznie w celu oceny średniej wielkości oczka oraz różnicowania oczek siatki. Alternatywnie, do oceny rzeczywistych oczek sit do badań w zakresie 212–850 µm, dostępne są wzorcowe szklane kulki. Jeżeli nie podano inaczej w monografii szczegółowej, wykonać analizę sitową w kontrolowanej temperaturze pokojowej i przy względnej wilgotności otoczenia.

Czyszczenie sit do badań. Sita do badań najlepiej czyścić strumieniem powietrza pod niskim ciśnieniem lub strumieniem cieczy. Jeżeli niektóre oczka pozostają zatkane badanymi cząstkami. Ostatecznie można zastosować ostrożnie i delikatnie szczotkowanie.

Próbka badana. Jeżeli masa próbki badanej nie jest określona w monografii danego materiału, użyć próbki badanej o masie 25–100 g, zależnie od gęstości produktu luzem, dla sit do badań o średnicy 200 mm. Dla sit o średnicy 76 mm ilość materiału stanowi w przybliżeniu 1/7 ilości mieszczącej się na sicie o średnicy 200 mm. Określić najbardziej odpowiednią wielkość masy próbki danego materiału przez przesianie na wstrząsarce mechanicznej dokładnie odważonych próbek o różnych masach, takich jak: 25 g, 50 g i 100 g, przez jednakowy czas (uwaga: jeżeli wyniki badania są podobne dla próbek 25 g i 50 g, ale próbka 100 g wykazuje niższy procentowy wskaźnik przejścia przez najdrobniejsze sito, oznacza to, że próbka 100 g jest zbyt duża). Jeżeli dostępna jest tylko próbka o masie

10–25 g, sita można zastąpić sitami do badań o mniejszej średnicy, ale takiej samej wielkości oczek, jednak wtedy czas zakończenia badania musi być ponownie określony. Może być konieczne użycie mniejszych próbek badanych (np. do 5 g). Dla materiałów o niskim ciężarze nasypowym lub materiałów składających się głównie z cząstek o bardzo wydłużonym kształcie, może być konieczne użycie sita o średnicy 200 mm dla próbki o masie poniżej 5 g, w celu uniknięcia nadmiernego zatykania oczek. Podczas walidacji danej metody analizy sitowej należy zwrócić uwagę na możliwość zatykania sita.

Tabela 2.9.38.-1.

ISO Nominalne otwory			US Nr sita	Zalecane sita USP (μm)	Sita europejskie Nr	Sita japońskie Nr
Główne wielkości	Uzupełniające wielkości					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11,20 mm	11,20 mm	11,20 mm			11 200	
	10,00 mm					
		9,50 mm				
	9,00 mm					
8,00 mm	8,00 mm	8,00 mm				
	7,10 mm					
		6,70 mm				
	6,30 mm					
5,60 mm	5,60 mm	5,60 mm			5600	3,5
	5,00 mm					
		4,75 mm				4
	4,50 mm					
4,00 mm	4,00 mm	4,00 mm	5	4000	4000	4,7
	3,55 mm					
		3,35 mm	6			5,5
	3,15 mm					
2,80 mm	2,80 mm	2,80 mm	7	2800	2800	6,5
	2,50 mm					
		2,36 mm	8			7,5
	2,24 mm					
2,00 mm	2,00 mm	2,00 mm	10	2000	2000	8,6
	1,80 mm					
		1,70 mm	12			10
	1,60 mm					
1,40 mm	1,40 mm	1,40 mm	14	1400	1400	12
	1,25 mm					
		1,18 mm	16			14
	1,12 mm					
1,00 mm	1,00 mm	1,00 mm	18	1000	1000	16
	900 μm					
		850 μm	20			18
	800 μm					
710 μm	710 μm	710 μm	25	710	710	22
	630 μm					
		600 μm	30			26
	560 μm					
500 μm	500 μm	500 μm	35	500	500	30
	450 μm					
		425 μm	40			36
	400 μm					
355 μm	355 μm	355 μm	45	355	355	42
	315 μm					
		300 μm	50			50

ISO Nominalne otwory			US Nr sita	Zalecane sita USP (μm)	Sita europejskie Nr	Sita japońskie Nr
Główne wielkości	Uzupełniające wielkości					
R 20/3	R 20	R 40/3				
	280 μm					
250 μm	250 μm	250 μm	60	250	250	60
	224 μm					
		212 μm	70			70
	200 μm					
180 μm	180 μm	180 μm	80	180	180	83
	160 μm					
		150 μm	100			100
	140 μm					
125 μm	125 μm	125 μm	120	125	125	119
	112 μm					
		106 μm	140			140
	100 μm					
90 μm	90 μm	90 μm	170	90	90	166
	80 μm					
		75 μm	200			200
	71 μm					
63 μm	63 μm	63 μm	230	63	63	235
	56 μm					
		53 μm	270			282
	50 μm					
45 μm	45 μm	45 μm	325	45	45	330
	40 μm					
		38 μm			38	391

Jeżeli materiał badany łatwo chłonie lub oddaje znaczące ilości wody podczas zmian wilgotności, badanie musi być prowadzone w odpowiednio kontrolowanym środowisku. Podobnie, jeżeli badany materiał ma skłonność do wytwarzania ładunków elektrostatycznych, musi być prowadzona dokładna obserwacja, aby upewnić się, że ładunki nie wpływają na przebieg badania. W celu zminimalizowania tego efektu może być dodany do materiału środek antystatyczny, taki jak krzemionka koloidalna i/lub tlenek glinu, w ilości 0,5% (*m/m*). Jeżeli obu powyższych efektów nie można wyeliminować, należy wybrać alternatywną metodę pomiaru wielkości cząstek.

Metody wstrząsania. W handlu dostępne są różne rodzaje sit i urządzeń wstrząsających proszki i wszystkie mogą być zastosowane w analizie sitowej. Jednakże różne metody wstrząsania mogą dawać różne wyniki analizy sitowej i wymagać właściwego czasu zakończenia badania, z powodu różnych rodzajów i wielkości sił działających na pojedyncze cząstki poddane badaniu. Dostępne są metody wykorzystujące wstrząsanie mechaniczne lub elektromagnetyczne oraz takie, które mogą spowodować pionową oscylację lub poziomy ruch po okręgu lub uderzenie albo połączenie uderzenia i poziomego ruchu po okręgu. Można również zastosować metodę unoszenia cząstek przez strumień powietrza. Przy podawaniu wyników musi zostać wskazana zastosowana metoda wstrząsania oraz użyte parametry wstrząsania (jeżeli są zmienne), ponieważ zmiany w warunkach wstrząsania mogą dawać różne wyniki podczas analizy sitowej i wyznaczania punktu zakończenia badania oraz mogą być wystarczająco różne, aby w niektórych okolicznościach dać błędne wyniki.

Wyznaczanie punktu zakończenia badania. Analiza sitowa jest zakończona, gdy masa na żadnym z sit do badań nie zmienia się o więcej niż 5% uprzedniej masy na tym sicie lub 0,1 g (10% dla sit

o średnicy 76 mm). Jeżeli na danym sicie znajduje się mniej niż 5% całkowitej masy próbki, to wówczas wystarczy aby zmiana masy materiału na tym sicie nie przekraczała 20% uprzedniej masy, aby badanie można było uznać za zakończone dla tego sita.

Jeżeli więcej niż 50% całkowitej masy próbki pozostaje na jakimkolwiek sicie i, jeżeli nie zostało to wskazane w monografii, badanie należy powtórzyć, ale z dodanym do zestawu sitem o wielkości oczek pośredniej między sitem, na którym zatrzymała się zbyt duża masa, a następnym sitem w pierwotnym zestawie, tzn. z dodatkowym sitem ISO pominiętym w zestawie sit.

METODY PRZESIEWANIA

Wstrząsanie mechaniczne (Metoda przesiewania na sucho).

Wytarować każde sito do badań z dokładnością do 0,1 g. Umieścić dokładnie odważoną ilość próbki badanej na górnym (najgrubszym) sicie i umieścić wieko. Zestaw sit wstrząsać 5 min, następnie ostrożnie wyjąć każde sito z zestawu bez utraty materiału. Zważyć ponownie każde sito i określić masę materiału na każdym z nich. W podobny sposób określić masę materiału w pojemniku zbierającym. Złożyć ponownie zestaw sit i wstrząsać 5 min. Wyjąć i zważyć każde sito jak podano powyżej. Powtarzać czynności do uzyskania warunków określających punkt zakończenia badania (patrz „Wyznaczanie punktu zakończenia badania” w części „Sita do badań”). Po zakończeniu analizy, sprawdzić ponownie masę materiału. Całkowite straty nie mogą przekroczyć 5% pierwotnej masy próbki badanej.

Powtórzyć analizę z nową próbką, stosując jednokrotne przesiewanie w czasie równym sumie czasów potrzebnych do wykonania uprzedniego badania. Potwierdzić, że ten czas przesiewania spełnia wymagania dla punktu zakończenia badania. Jeżeli taki punkt zakończenia badania dla danego materiału został spełniony, wtedy pojedynczy, ustalony czas przesiewania może być stosowany w kolejnych badaniach upewniając się, że rozkład wielkości cząstek podlega rozkładowi normalnemu.

Jeżeli stwierdza się, że cząstki zatrzymane na jakimkolwiek z sit są raczej agregatami a nie pojedynczymi cząstkami, prawdopodobieństwo uzyskania powtarzalnych wyników metodą mechanicznego przesiewania na sucho jest małe i musi zostać zastosowana inna metoda analizy wielkości cząstek.

Metody przesiewania strumieniem powietrza i z użyciem fal dźwiękowych. W handlu dostępne są różne rodzaje urządzeń wykorzystujących do przesiewania ruch strumienia powietrza. System, w którym używa się jednego sita nazywa się przesiewaniem strumieniem powietrza (*air-jet sieving*). Ogólna zasada przesiewania jest taka sama jak podana w części „Metoda przesiewania na sucho”, ale standaryzowany strumień powietrza zastępuje normalny mechanizm wstrząsania. Wymaga on kolejnych analiz na poszczególnych sitach, zaczynając od sita o najmniejszych oczkach w celu uzyskania rozkładu wielkości cząstek. Przesiewanie strumieniem powietrza często umożliwia zastosowanie sit do badań o mniejszych oczkach niż używane zwykle przy przesiewaniu na sucho. Ta technika jest bardziej odpowiednia, gdy wymagane są tylko frakcje nadsitowa lub podsitowa.

W metodzie przesiewania z użyciem fal dźwiękowych (*sonic-sifter method*) używany jest zestaw sit, a próbka badana jest umieszczana w pionowo oscylującym słupie powietrza, który unosi próbkę i przenosi z powrotem przez oczka siatki z ustaloną częstotliwością (liczba ruchów na minutę). Przy zastosowaniu przesiewania z użyciem fal dźwiękowych może okazać się konieczne zmniejszenie ilości próbki do 5 g.

Przesiewanie strumieniem powietrza i przesiewanie z użyciem fal dźwiękowych mogą być użyteczne dla proszków lub granulatów, gdy techniki mechanicznego przesiewania nie są przydatne do przeprowadzenia analizy.

Metody te są w dużym stopniu zależne od właściwego rozproszenia proszku w strumieniu powietrza. To wymaganie może być trudne do spełnienia, jeżeli metoda ta jest używana

w niższym zakresie przesiewu (tj. poniżej 75 µm), kiedy cząstki mają większą skłonność do przylegania i szczególnie gdy występuje skłonność materiału do wytwarzania ładunku elektrostatycznego. Z wyżej wymienionych powodów ustalenie punktu zakończenia badań jest szczególnie krytyczne i bardzo ważne jest potwierdzenie, że materiał nadsitowy składa się z pojedynczych cząstek, a nie z agregatów.

INTERPRETACJA

Dane nieprzetworzone muszą zawierać masę próbki badanej, całkowity czas przesiewania, dokładną metodę przesiewania i zestaw wartości dla wszystkich zmiennych parametrów, jak również masę materiału zatrzymanego na poszczególnych sitach i w pojemniku zbierającym.

Odpowiednie może być przekształcenie danych nieprzetworzonych w całkowity rozkład masy i, jeżeli jest wskazane, wyrażenie rozkładu jako całkowitej masy podsitowej; zakres użytych sit musi obejmować sito, przez które przeszedł cały materiał. Jeżeli stwierdzono dla jakiegokolwiek sita do badań, że materiał zatrzymany na nim składa się z agregatów powstałych podczas przesiewania, analiza nie jest wiarygodna.

04/2011:20939

2.9.39. INTERAKCJE WODA-CIAŁO STAŁE: WYZNACZANIE IZOTERM SORPCJI I DESORPCJI ORAZ AKTYWNOŚCI WODY

WPROWADZENIE

Substancje stałe do celów farmaceutycznych, stosowane jako surowce lub składniki postaci leku, mają bardzo często kontakt z wodą podczas procesów produkcyjnych i przechowywania. Może to mieć miejsce (a) w czasie krystalizacji, liofilizacji, granulacji na mokro lub suszenia rozpyłowego oraz (b) z powodu wykonywania operacji i przechowywania w środowisku zawierającym parę wodną lub z powodu obecności w postaci leku substancji zwierających wodę, zdolnych do przekazywania jej innym składnikom. Do właściwości, które mogą ulegać zmianom z powodu wiązania wody przez ciała stałe należy szybkość rozkładu chemicznego w „stanie stałym”, wzrost i rozpuszczanie się kryształów, dyspergowalność i zwilżalność, płynięcie proszków, właściwości poślizgowe, prasowalność proszków, twardość materiałów sprasowanych oraz zanieczyszczenie mikrobiologiczne.

Jeżeli przewiduje się wystąpienie problemu związanego z obecnością wody, można stosować środki zaradcze, tj. całkowite usunięcie wody, ograniczenie kontaktu z powietrzem lub kontrolowanie wilgotności względnej powietrza. Jednak takie działania na ogół zwiększają koszty procesu, nie dając gwarancji uniknięcia w czasie życia produktu dalszych problemów, związanych z obecnością wilgoci. Należy także zdawać sobie sprawę z istnienia wielu sytuacji, w których dla właściwego przebiegu procesu wymagany jest pewien poziom zawartości wody, np. prasowanie proszków. Z obu tych powodów istotne jest możliwie najlepsze poznanie wpływu wilgoci na ciała stałe, przed przystąpieniem do opracowania sposobów ich przetwarzania, przechowywania i stosowania.

Do ważnych zagadnień, odnoszących się do interakcji woda – ciało stałe, należą:

- całkowita zawartość wody;
- zakres adsorpcji i absorpcji;
- zdolność tworzenia hydratów;
- powierzchnia właściwa ciała stałego, jak również takie właściwości jak stopień krystaliczności, stopień porowatości oraz temperatura przejścia w stan szklisty i temperatura topnienia;