

(3)样品杯 为平底圆筒,不同型号的锥体配套使用不同型号的样品杯(图4~图6)。I~III号锥体配套使用的样品杯的形状尺寸如图4~图6所示。

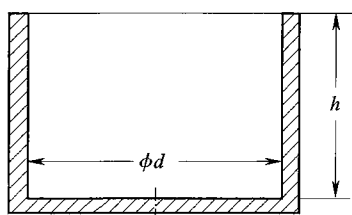


图4 I号锥体的样品杯
 $d=75\text{mm}$ 或 102mm , $h\geq 62\text{mm}$

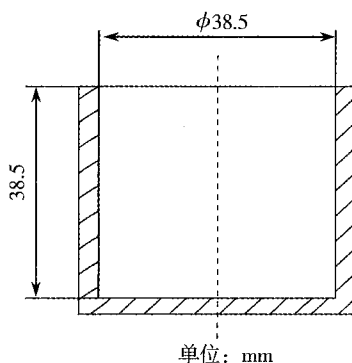


图5 II号锥体的样品杯

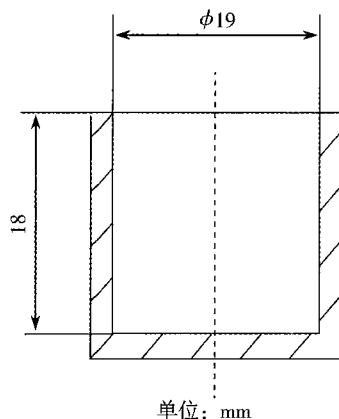


图6 III号锥体的样品杯

根据样品量选择适当的锥体进行测定,推荐选用II号锥体进行本项目的研究和测定。

测定法

测定前,应按照仪器说明书对仪器装置进行必要的调试,使锥尖恰好落于中心位置。

除另有规定外,供试品按下述方法之一处理并在 $25^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 放置 24 小时后测定。

(1)将供试品小心装满样品杯,并高出样品杯上沿约 2mm,避免产生气泡,在平坦的台面上震样品杯约 5 分钟,以除去可能混入的气泡。

(2)按照标准规定将供试品熔融后,小心装满样品杯,并高出样品杯上沿约 2mm,避免产生气泡。

在 $25^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 条件下测定。测定前刮平表面,将样品杯置锥入度仪的底座上,调节位置使其尖端与供试品的表面刚好接触。迅速释放锥体(应在 0.1 秒内完成下落动作)并维持 5 秒后,读出锥入深度,以锥入度单位表示,1 个锥入度单位等于 0.1mm。为保证不同锥体测定结果的可比性,实际测定时应将II号锥体和III号锥体的测定值依据公式换算成I号锥体推测值。

结果判定

(1)使用I号锥体测定 同法测定 3 次,结果以 3 次测定结果的平均值表示。如单次测定值与平均值的相对偏差大于 3.0%,应重复试验,结果以 6 次测定结果的平均值表示,并计算相对标准偏差(RSD)。6 次测定结果的相对标准偏差应小于 5.0%。

(2)使用II号锥体测定 同法测定 3 次,依据下述公式将测定值换算成使用I号锥体的推测值。

$$p=2r+5$$

式中 p 为I号锥体的推测值;

r 为II号锥体的实测值。

结果以 3 次推测值的平均值表示。如单次推测值与平均值的相对偏差大于 3.0%,应重复试验,结果以 6 次推测值的平均值表示,并计算相对标准偏差(RSD)。6 次推测值的相对标准偏差应小于 5.0%。

对各论中规定采用I号锥体测定锥入度的品种,可采用II号锥体测定后,按上述公式将测定值换算成I号锥体的推测值。如经换算得到的推测值超出标准规定限度,则应采用I号锥体再次测定,并依据其实际测定值判断样品是否符合规定。

(3)使用III号锥体测定 同法测定 3 次,依据下述公式将测定值换算成使用I号锥体的推测值。

$$p=3.75s+24$$

式中 p 为I号锥体推测值;

s 为III号锥体实测值。

结果以 3 次推测值的平均值表示。如单次推测值与平均值的相对偏差大于 5.0%,应重复试验,结果以 6 次推测值的平均值表示,并计算相对标准偏差(RSD)。6 次推测值的相对标准偏差应小于 10.0%。

0991 比表面积测定法

比表面积系指单位质量粉体的总表面积。当气体被粉体的表面物理吸附时,可通过测定其表面对气体单分子层的吸附量而得到粉体的比表面积,单位为 m^2/g 。物理吸附是被测粉体的表面与被吸附气体(吸附质)之间形成相对微弱范德华力的结果。测定在低温(常用液氮的沸点温度)下进行,被吸附气体的量可通过容量法或动态流动法进行测定。

粉体的物理吸附具有多层吸附的特性,不能直接得到单

层饱和吸附量,而是由多层吸附量间接求算。

用下述方法测得的多层吸附量数据可用 BET(Brunauer, Emmett, Teller)等温吸附方程进行处理:

$$\frac{1}{V_a(P_0/P-1)} = \frac{C-1}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1)$$

式(1)中 V_a 为标准状态(273.15K、 1.013×10^5 Pa)下吸附质的吸附体积, ml;

V_m 为标准状态下, 供试品表面单分子层吸附质的吸附体积, ml;

P_0 为在吸附温度下吸附质的饱和蒸气压, Pa;

P 为 77.4K(液氮的沸点)时吸附质的平衡吸附压力, Pa;

C 为与供试品吸附特性相关的常数。

根据式(1), 将 BET 值 $1/[V_a(P_0/P-1)]$ 对 P/P_0 作图, 当 P/P_0 值在 0.05~0.30 范围内, 与 $1/[V_a(P_0/P-1)]$ 值呈线性关系, 所得线性方程的斜率为 $(C-1)/(V_m C)$, 截距为 $1/(V_m C)$, 推得 $V_m = 1/(\text{斜率} + \text{截距})$, $C = \text{斜率}/\text{截距} + 1$ 。从斜率和截距求出 V_m , 再由式(2)计算出比表面积(S):

$$S = \frac{V_m N \sigma}{m \times 22\,400} \quad (2)$$

式(2)中 N 为阿佛加德罗常数($6.022 \times 10^{23}/\text{mol}$);

σ 为单个吸附质分子的横截面积(氮分子为 0.162 nm^2 ; 氩分子为 0.195 nm^2);

m 为供试品的量, g;

S 为供试品的比表面积, m^2/g 。

当 P/P_0 值在 0.05~0.30 之间, $1/[V_a(P_0/P-1)]$ 与 P/P_0 的线性关系满足相关系数 r 不小于 0.9975 时, 可通过第一法(动态流动法)或第二法(容量法)在至少 3 个不同的 P/P_0 条件下测定 V_a 值, 按式(1)和(2)处理数据, 计算得供试品的比表面积。当 P/P_0 值小于 0.05 时, $1/[V_a(P_0/P-1)]$ 与 P/P_0 通常呈非线性关系, 故不建议在此范围内测定。这种在多个 P/P_0 条件下测定的方式, 为多点方式测定。

如果满足以下条件, 也可在一个 P/P_0 条件下采用单点方式测定。

当供试品的 C 值远大于 1 时, 由式(1)可知, $1/[V_a(P_0/P-1)]$ 与 P/P_0 的线性方程的截距趋近于 0, 在此条件下, 只需选择一个 P/P_0 点, 式(1)被简化为式(3), 按式(3)计算出 V_m , 再代入式(2)可得到供试品的比表面积。

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

1. 供试品的处理及一般要求

(1)供试品的处理 在生产和贮存过程中, 供试品表面可吸附其他气体或蒸汽, 因此在测定前需对供试品进行脱气处理。由于物质表面的性质、脱气条件等因素影响测定结果的精密度和准确度, 脱气效果不好可使比表面积测定结果偏低或产生波动。宜根据供试品的性质选择和优化脱气条件,

控制适当的温度、真空度和时间进行脱气。可采用加热真空脱气法或置于干燥气流中采用气体置换法脱气。提高温度可加速去除供试品表面吸附的气体, 但在升温过程中要注意供试品表面的性质与完整性不受影响。

(2)吸附质 是指在测定条件(液氮温度 77.4K)下, 被供试品表面吸附的气体。氮气是常用的吸附质。对于比表面积小于 $0.2 \text{ m}^2/\text{g}$ 的供试品, 为避免测定误差, 可选用氮气作为吸附质; 也可选用氩气作为吸附质, 但必须通过增加取样量, 使供试品总表面积至少达到 1 m^2 方可补偿测定误差。选用的吸附质必须干燥, 且纯度不小于 99.99%。

(3)取样量 使用氮气作为吸附质, 供试品的取样量以总表面积至少达到 1 m^2 为宜。使用氩气作为吸附质, 取样量以总表面积至少达到 0.5 m^2 为宜。减少取样量需经过充分的试验验证。

(4)仪器校准 仪器应定期使用比表面积与供试品相当的标准物质(如 α -氧化铝)进行校准。

2. 测定方法

测定方法分为第一法(动态流动法)与第二法(容量法), 两种方法均可采用单点或多点方式测定。单点方式仅适用于 C 值远大于 1(>100)时的供试品, 对于 C 值较小的供试品, 测定误差大, 宜采用多点方式。

第一法 动态流动法

仪器装置 装置各部分如图 1 所示。

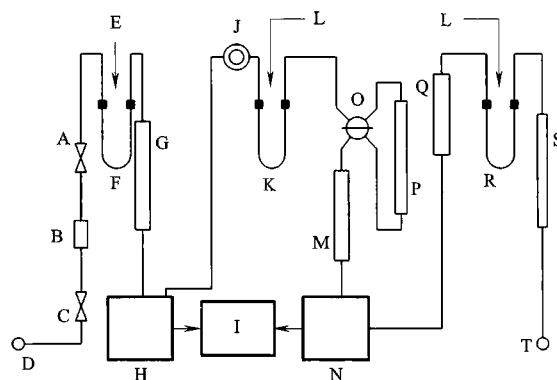


图 1 动态流动法装置示意图

- A. 流动控制阀; B. 流动差速控制器; C. 开关阀; D. 进气口;
E. 密封环; F. 冷却圈; G. 热平衡管; H. 检测器; I. 数字显示器;
J. 刻度盘; K. 样品池; L. 快速连接自封环; M. 短通道镇流器;
N. 检测器; O. 通道选择阀; P. 长通道镇流器; Q. 流量计;
R. 脱气装置; S. 扩散挡板; T. 排气口

本法中使用的吸附质通常为干燥的氮气或氩气, 在测定条件下氮气因不被吸附而作为载气; 吸附质和载气按一定比例组成混合气体。

在 P/P_0 值 0.05~0.30 范围内, 通过调节混合气体中的吸附质与载气比例, 获得不同的 P/P_0 值, 至少使用 3 种不同比例的混合气体进行多点方式测定, 也可使用比例确定的混合气体进行单点方式测定。

测定法 精密量取一定量的吸附质注入检测系统,记录色谱峰,计算单位体积吸附质对应峰面积的大小;再将装有供试品的样品管浸入杜瓦瓶的液氮中,在液氮温度下,供试品吸附流经的混合气体中的吸附质,再移走杜瓦瓶使样品管离开液氮,使供试品中的吸附质被脱附出来,在热导检测器产生信号得到脱附峰,记录峰面积,根据单位体积吸附质所对应的峰面积大小,计算供试品对吸附质的吸附量(V_a),按 BET 方程作图并计算得到供试品的比表面积。

第二法 容量法

仪器装置 装置各部分如图 2 所示。

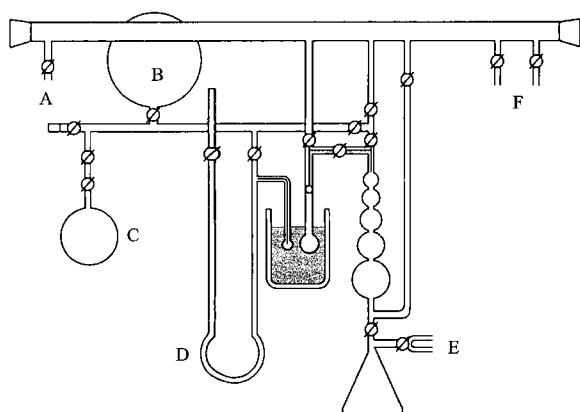


图 2 容量法装置示意图

A. 真空计; B. 氮气瓶; C. 氦气瓶; D. 气压计;
E. 真空控制装置; F. 冷却圈和真空泵

吸附质进入已脱气的供试品表面空间可得到稳定的吸附平衡压力 P , 容量法常使用氮气作为吸附质。为避免产生热扩散干扰效应, 本法仅使用纯度不小于 99.99% 的纯吸附质而非混合气体。

测定法 取内壁干燥洁净的样品管, 通入少量干燥的氮气后, 加塞, 称重; 开盖, 在样品管中加入供试品适量, 加塞, 称重; 将样品管置测量装置中, 以较低的抽气速率小心地抽真空, 使样品管中的供试品处于较低的压力(通常在 2~10Pa 之间)并保持平稳。

将盛有液氮的杜瓦瓶置测量装置中, 调节杜瓦瓶高度使样品管浸入液氮中。在已抽真空至平稳低压的样品管中通入一定量不被吸附的气体(通常为氦气), 测定死体积。小心抽去测定死体积用的气体, 再向样品管中通入一定量的吸附质, 测定供试品在一定 P/P_0 值下对吸附质的吸附量(V_a)。对于多点方式测定, 可在 P/P_0 值 0.05~0.30 的范围内, 由低至高在至少 3 个不同的 P/P_0 值条件下测定供试品中的吸附质吸附量(V_a), 按 BET 方程作图并计算得到供试品的比表面积。

0992 固体密度测定法

密度为某一物质的质量在空间分布上的平均值。颗粒成

分的密度是药物粉末的一个重要物理特性。固体密度测定值取决于测定粒子体积的方法。实际操作中, 固体密度有以下三种表示方法。

真密度: 物质的真密度是单位体积上的平均质量, 不计由于分子堆积排列造成的空隙体积。这是物质的内在性质, 与测定方法无关。晶体的密度可由其大小和晶胞组成测得。

颗粒密度: 又称为粒密度, 是单位颗粒体积上的平均质量。除了物质本身的体积, 颗粒体积还包括颗粒表面及内部一些小于限制尺寸的细孔的体积。尺寸限制取决于测定方法。

堆密度: 又称为松密度, 是待测样品自然地充填规定容器时, 单位容积待测样品的质量。测定堆密度时, 待测样品的体积包含其样品自身体积及其内部空隙体积。因此, 堆密度测定值取决于粉末颗粒的密度及其堆积方式。

本法适用于测定原料药、药用辅料等的颗粒密度。测定原理为气体置换法, 即在测定颗粒密度时, 假设在一封闭体系中, 测试气体被样品置换掉的体积等同于样品本身体积。若样品不含测试气体无法进入的空隙或密封针孔, 则所得密度应与真密度一致。固体密度的单位可以 g/cm^3 , 或者 kg/m^3 表示。

装置 测定装置为气体置换法真密度仪, 其原理图见下图。

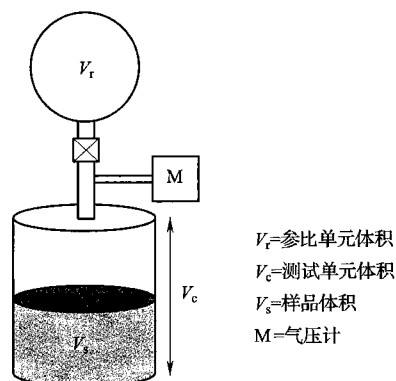


图 气体置换法真密度仪原理图

装置校准 为保证测定结果的准确性, 测试单元体积(V_c)和参比单元体积(V_r)应可精确至 0.001cm^3 。装置校准应进行两次, 第一次测试单元为空(即 V_s 为 0), 第二次将一只已知体积的校准球(精确至 0.001cm^3)置于测试单元, 分别照测定法操作, 并按测定法项下给出的公式, 计算 V_c 和 V_r 。

测定法 颗粒密度的测定应在 $15\sim 30^\circ\text{C}$ 条件下进行, 测定过程中, 温度变化不得过 2°C 。测定前, 应确保气体置换法真密度仪的参比单元体积和测试单元体积已通过适宜的方法校准。

除另有规定外, 以氦气作为测试气体。测定前, 应将待测物置于洁净氦气流中进行脱气处理, 以除去挥发性物质, 必要时, 将待测物置于真空中脱气, 以加快去除挥发性物质。以处理后的待测物作为测试样品。

取样品适量, 装入已精密称定的测试单元, 封闭。打开