

附件 1: 0993 堆密度和振实密度草案第二次公示稿

0993 堆密度和振实密度测定法

1. 堆密度测定法

本法用于测定测量药物或辅料粉体在松散状态下的填充密度。松散状态是指将粉末粉体样品在无压缩力的作用下倾入某一容器中形成的状态。堆密度是粉体样品自然地充填至规定容器时，单位体积粉体的质量，因此堆密度取决于粉体颗粒的密度和粉体层中颗粒的空间排列。单位一般以g/ml表示(国际单位为kg/m³)，也可以g/cm³表示。密度的国际单位为kg/m³，因为测量中采用量筒，因此，堆密度的结果用g/ml或g/cm³表示。堆密度测定值受样品的制备、处理和贮藏的影响决定了粉体的堆密度，即与处置过程相关。颗粒的排列不同可导致堆密度在一定范围内变化，即便是轻微的排列变化都可能影响堆密度的值。因此，堆密度测定测量结果重现性不高，报告堆密度时应注明测定测量条件。堆密度可通过测定测量过筛后一定质量的粉末样品在量筒中的体积，来确定粉体堆密度（第一法），或使用专用的体积计进行测定测量（第二法），也可通过测定测量过筛后充满具有一定容积容器的粉末粉体样品的质量（第三法）来确定。

优先选择第一法和第三法进行测定。

第一法 固定质量法-刻度量筒记录法

测定法方法 除另有规定外，取待测粉末样品约 100g（必要时，应过孔径为 1.0mm 的筛网，使在贮藏中形成的块状物充分分散，过筛操作应轻缓，以避免改变粉末的性质），精密称定，缓慢倾入玻璃刻度量筒，小心刮平顶部，应避免压紧粉末粉体，以最接近的刻度线，记录表观体积，按式（1）计算堆密度：

$$\rho_B = M/V_0 \quad (1)$$

式（1）中 ρ_B 为固定质量法堆密度，g/ml；

M 为待测粉末样品的质量，g；

V_0 为待测粉末样品的表观体积，ml。

取同一批样品 3 份，平行测定测量，记录读数，以平均值作为测定测量结果。

为使待测样品在贮藏中形成的块状物充分分散，必要时可过孔径不小于

1.0mm 的筛网，过筛时应轻缓，以免改变粉体的性质。当 100g 样品的表观体积在 150-250ml 范围内，可选择最小刻度为 2ml 的 250ml 量筒；当 100g 样品的表观体积大于 250ml 或小于 150ml，应选择适当样品量进行试验，使其表观体积在 150~250ml 范围内，表观体积应不低于量筒容积的 60%，应在测量结果中说明取样量。当 100g 样品的表观体积在 50~100ml 范围内，可选择最小刻度为 1ml 的 100ml 量筒。结果报告应说明所使用刻度量筒的容积。

【注意事项】

~~(1) 若 100g 样品的表观体积在 150-250ml 范围内，可选择容积为 250ml (最小刻度为 2ml) 的刻度量筒；若样品密度过低或过高，使 100g 样品的表观体积大于 250ml 或小于 150ml，则应选择其他样品量进行试验，使其表观体积在 150-250ml 范围内 (表观体积应不低于量筒刻度的 60%)，应在测定结果中说明取样量。若 100g 粉末的表观体积在 50-100ml 范围内，可选择容积为 100ml (最小刻度为 1ml) 的刻度量筒。~~

~~(2) 结果报告应说明所使用刻度量筒的容积。~~

第二法 体积计算法

装置 ~~测定装置 (图1)~~ 顶部为一个装有 1.0mm 筛网的 **粉末粉体漏斗 (图1)**。**粉末粉体** 漏斗下方依次是一个加料漏斗和一个装有四块玻璃挡板的挡板箱，待测 **粉末粉体** 样品通过加料漏斗进入挡板箱后，可沿挡板滑动和反弹，降低下落冲力。挡板箱的底部为一个漏斗状收集器，使 **粉末粉体** 聚集并倾入收集器正下方具有特定容积的样品接收杯里。样品接收杯可为圆柱体 (容积为 $25.00\text{ml} \pm 0.05\text{ml}$ ，内径为 $30.00\text{mm} \pm 2.00\text{mm}$) 或正方体 (容积为 $16.39\text{ml} \pm 0.20\text{ml}$ ，内部边长为 $25.400\text{mm} \pm 0.076\text{mm}$)。

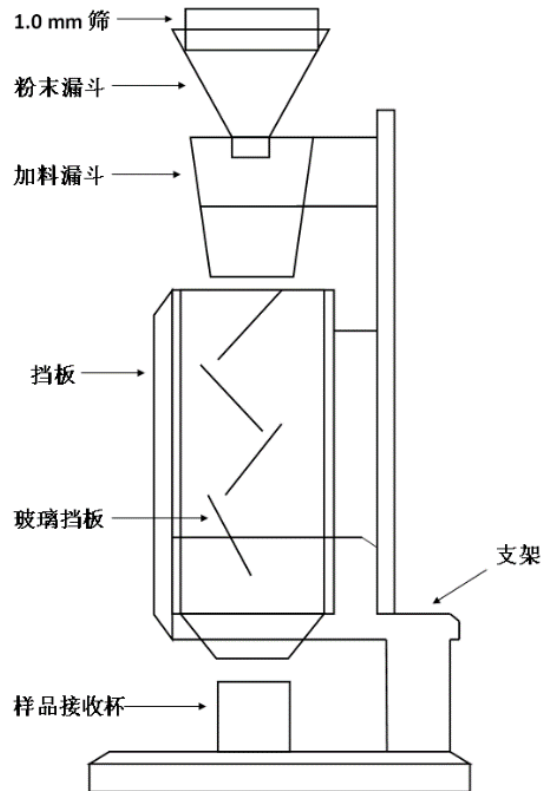


图1 体积计算法测定测量装置

测定方法 取过量的待测粉末样品，经过测定装置进入样品接收杯直至溢出。使用圆柱体样品接收杯时，待测样品体积应不小于 35cm^3 ，使用正方体样品接收杯时，待测样品体积应不小于 25cm^3 。以接触并垂直于样品接收杯顶部的刮刀，小心刮平杯顶，应避免压紧或刮出杯内粉末，清除附着在样品接收杯外壁的粉末，精密称定杯中粉末的质量。按式（2）计算堆密度，单位为g/ml：

$$\rho_B = M/V_0 \quad (2)$$

式（2）中 ρ_B 为体积计算法堆密度，g/ml；

M 为接收杯内粉末的质量，g；

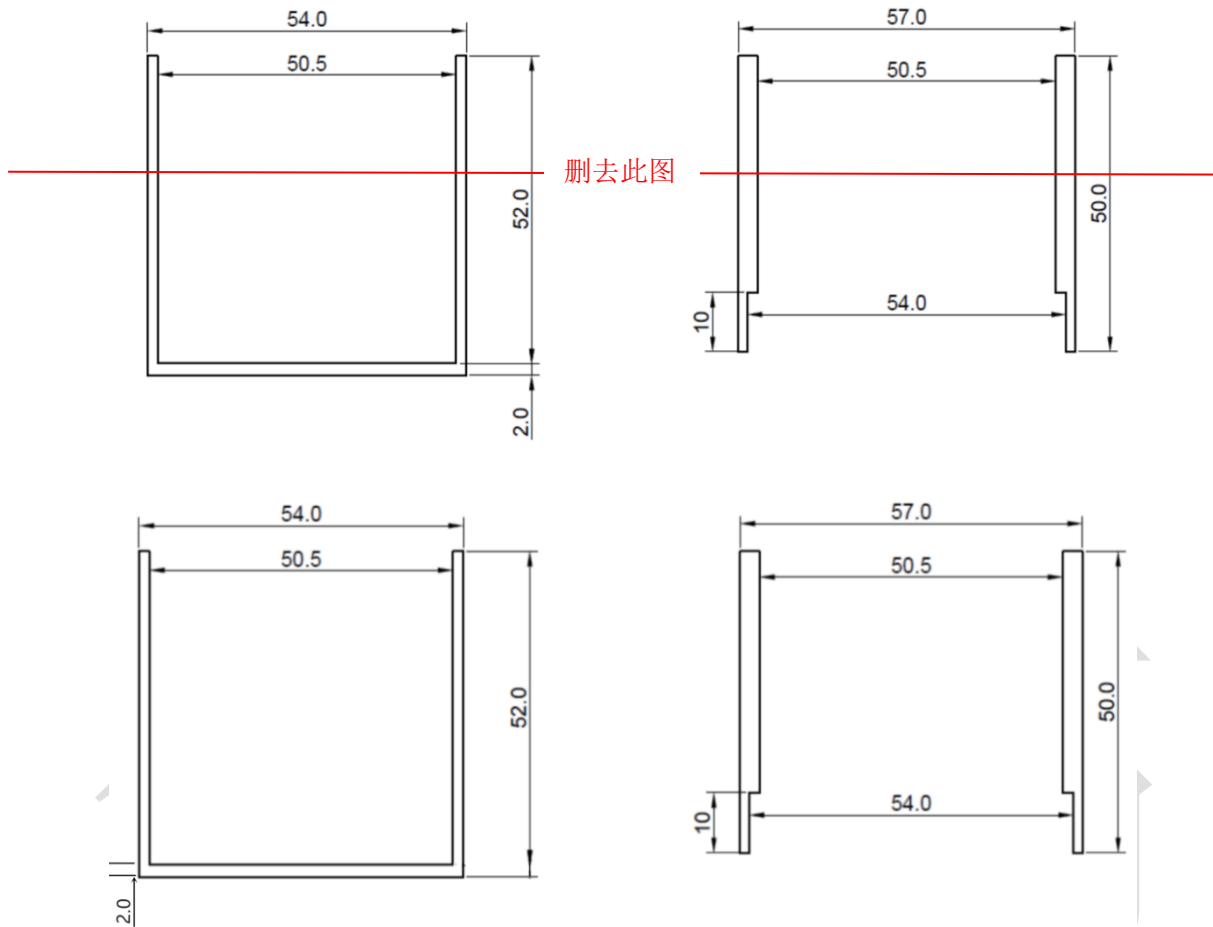
V_0 为接收杯的容积，ml。

取同一批样品 3 份，平行测定，记录读数，以平均值作为测定结果。

~~【注意事项】若使用圆柱体样品接收杯，待测样品体积应不小于 35cm^3 ；若使用正方体样品接收杯，待测样品体积应不小于 25cm^3 。~~

第三法 固定体积法

装置 **测定装置 (图 2, 左图)** 为一个容积为 100ml 的圆柱体不锈钢量杯 (图 2)。



单位: mm

图 2 固定体积法参考量器规格 (左图量为量杯, 右图量为杯盖)

测定法方法 取过量的待测样品 (必要时, 应过孔径为 1.0mm 的筛网, 使在贮藏中形成的块状物充分分散), 自由流入已知容积和质量的不锈钢量杯直至溢出。按第二法同法操作小心刮平杯顶, 清除附着在量杯外壁的粉末粉体, 精密称定不锈钢量杯和杯内样品的总质量, 按式 (3) 计算堆密度:

$$\rho_B = (M_1 - M_0) / V_0 \quad (3)$$

式 (3) 中 ρ_B 为固定体积法堆密度, g/ml;

M_1 为不锈钢量杯和杯内样品的总质量, g;

M_0 为不锈钢量杯的质量, g;

V_0 为不锈钢量杯的容积, ml。

取同一批样品3份，平行测定测量，记录读数，以平均值作为测定测量结果。为使待测样品在贮藏中形成的块状物充分分散，必要时，可过孔径为1.0mm的筛网。

2. 振实密度测定法

振实密度是指粉末粉体在振实状态下的填充密度。振实状态是将容器中的粉末粉体样品在某一特定频率下，向下振敲直到体积不再变化时粉体柱的状态。机械振动是通过上提量筒或量杯并使其在重力作用下，自由下落一段固定的距离实现的机械振动。振实密度可通过测定测量固定质量样品的振实体积（第一法和第二法）或测定测量样品在已知容积量器中振实后的质量（第三法）求得。

第一法 固定质量法

装置测定装置（图3）包括一个刻度质量为 $220\text{g}\pm 44\text{g}$ ，最小刻度为2ml的250ml量筒（质量为 $220\text{g}\pm 44\text{g}$ ，容积为250ml，刻度精确至2ml）和振实频率为每分钟250次 ± 15 次，幅度为 $3\text{mm}\pm 0.2\text{mm}$ 或振实频率为每分钟300次 ± 15 次，幅度为 $14\text{mm}\pm 2\text{mm}$ 的振实装置（振实频率为每分钟250次 ± 15 次，幅度为 $3\text{mm}\pm 0.2\text{mm}$ ；或振实频率为每分钟300次 ± 15 次，幅度为 $14\text{mm}\pm 2\text{mm}$ ）。刻度量筒及其托架重量为 $450\text{g}\pm 10\text{g}$ 。

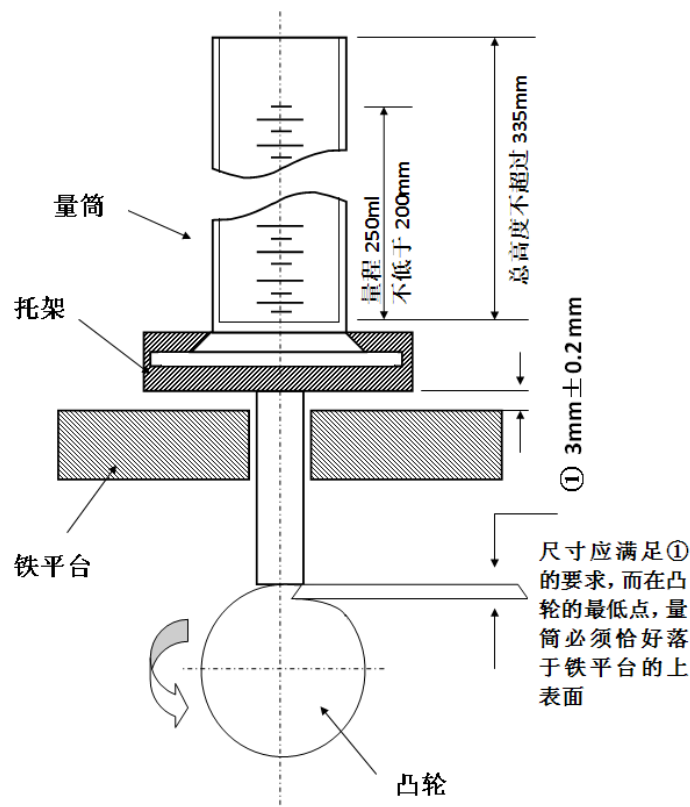


图3 固定质量法测定振实密度刻度量筒记录法测量装置图

测定法方法 照堆密度测定法（第一法）操作。将已填充松散状态粉末粉体的量筒固定于托架上，振实 10 次、500 次和 1250 次，记录对应的体积 V_{10} 、 V_{500} 、 V_{1250} ，并精确至最小刻度。若 V_{500} 与 V_{1250} 之差小于不大于 2ml，取 V_{1250} 作为振实体积；若 V_{500} 与 V_{1250} 之差大于 2ml，则增加振实次数直至两次连续记录的体积之差小于不大于 2ml。如经过验证可行，对于某些粉体，应尽可能经过验证后也可选择低振实次数。按公式 m/V_F 计算振实密度（g/ml），式中 V_F 为振实体积。若当无法使用 100g 的待测粉末样品进行测定测量时，可降低粉末减少取样量，采用质量为 $130\text{g}\pm 16\text{g}$ ，最小刻度为 1ml 的 100ml 量筒，固定在质量为 $240\text{g}\pm 12\text{g}$ 的托架上，同法操作，当 V_{500} 与 V_{1250} 之差不大于 1ml 时，取 V_{1250} 作为振实体积；当 V_{500} 与 V_{1250} 之差大于 1ml 时，则增加振实次数直至两次连续记录的体积之差不大于 1ml。

取同一批样品 3 份，平行测定测量，记录读数，以平均值作为测定测量结果。结果报告中应说明测定测量条件。

第二法

测定法方法 固定振实装置的振实频率为每分钟 250 次，幅度应为 $3\text{mm}\pm 0.2\text{mm}$ ，照振实密度测定法（第一法），依法操作。

第三法 固定体积法

装置 测定装置（图 2）包括一个容积为 100ml 的圆柱体不锈钢量杯和杯盖。

测定法方法 使用加盖量杯，照堆密度测定法（第三法）操作。使用适宜的振实密度测定测量仪，以每分钟 50~60 次的振实频率，使加盖量杯连续振实 200 次。移除杯盖，照堆密度测定法（第三法），小心刮平杯顶，精密称定量杯和粉末粉体总质量。重复上述操作，连续振实 400 次。若振实 200 次和 400 次所得质量差大于 2%，需继续振实 200 次，直至连续两次测定测量的质量差不大于 2%。按式（4）计算：

$$\rho_T = (M_t - M_0)/V \quad (4)$$

式（4）中 ρ_T 为固定体积法振实密度，g/ml；

M_t 为量杯和粉末粉体总质量，g；

M_0 为量杯的质量，g；

V 为量杯的容积，ml。

取同一批样品3份，平行测定测量，记录读数，以平均值作为测定测量结果。结果报告中应说明振实幅度、振实次数等测定测量条件。

3. 粉末粉体压缩性

粉末粉体粒子间相互作用不仅影响粉末粉体的堆积性质，还影响粉末粉体的流动性。因此，比较堆密度和振实密度的差异，能够有效评估粉末粉体粒子间相互作用的相对重要性，也常用作粉末流动能力参数粉体在松散和振实状态下的参数差异，如以压缩性指数或豪斯纳比率作为粉体流动能力的评价指标。

压缩性指数和豪斯纳比率既可作为反映粉末粉体可压缩性的参数，也可作为反映粉末可处置粉体振实能力的参数，同时，如上所述，能够评估粉末粉体粒子间相互作用的相对重要性。对于流动性良好的粉末粉体，粒子间相互作用的重要性相对较低，堆密度和振实密度在数值上也较为接近。对于流动性较差的粉末粉体，粒子间通常存在较强的相互作用，同时，堆密度和振实密度的差异也较大。压缩性指数和豪斯纳比率均可反映以上差异。

压缩性指数按式(5)计算：

$$100(V_0 - V_F)/V_0 \quad (5)$$

式(5)中 V_0 为松散状态表观体积；

V_F 为振实体积。

豪斯纳比率按式(6)计算：

$$V_0/V_F \quad (6)$$

式(6)中 V_0 为松散状态表观体积；

V_F 为振实体积。

根据粉末粉体的性质，压缩性指数测定计算时，可使用 V_{10} 代替 V_0 ，其中， V_{10} 为振实10次后的粉末体积。若当使用 V_{10} 代替 V_0 进行计算，应在结果中说明。

起草单位：中国食品药品检定研究院

主要起草人及联系方式：陈华、魏宁漪、周颖，010-53851622、010-53851604、010-53851459。
北京市大兴区生物医药产业基地华佗路31号院，中国食品药品检定研究院