

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比重法，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 测定装置为气体比重计，其原理图见图 1。

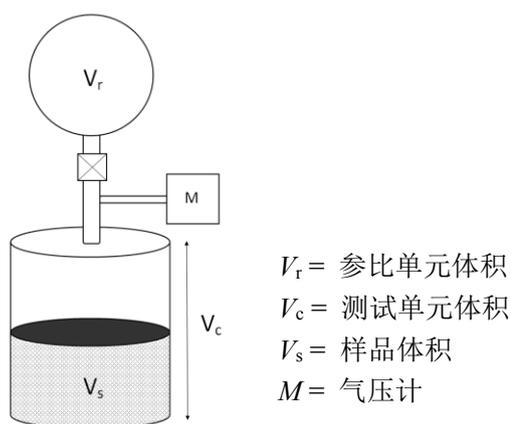


图 1 气体比重计原理图

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，应确保气体比重计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。打开连接测试单元和参比单元的瓣膜，待系统压力稳定后，记录参比单元压力 (P_r)；关闭连接测试单元和参比单元的瓣膜，向测试单元导入适量测试气体，待系统压力稳定后，记录系统初始压力 (P_i)，打开连接测试单元和参比单元的瓣膜，待系统压力稳定后，记录系统最终压力 (P_f)，按式 (1) 计算样品体积 (V_s)：

$$V_s = V_c + \frac{V_r}{1 - \frac{P_i - P_r}{P_f - P_r}} \quad (1)$$

式 (1) 中 V_r 为参比单元体积， cm^3 ；

V_c 为测试单元体积， cm^3 ；

V_s 为样品体积， cm^3 ；

P_i 为系统初始压力， kPa ；

P_f 为系统最终压力， kPa ；

P_r 为参比单元压力， kPa 。

重复操作，至连续两次测得的样品体积相差在 0.2% 以内。

精密称定样品和测试单元总质量，减重法计算样品质量 (m)，按式 (2) 计算样品颗粒密度 (ρ)：

$$\rho = \frac{m}{V_s} \quad (2)$$

式 (2) 中 ρ 为样品颗粒密度， g/cm^3 ；

m 为样品质量， g ；

V_s 为样品体积， cm^3 。

由于脱气和测定过程可能导致样品质量变化，样品质量应以测定结束后测得

的质量为准。

征求意见稿