

Влияние времени перемешивания и выбор вспомогательного вещества на однородность конечной смеси

Достижение гомогенного распределения всех ингредиентов в смеси порошков имеет решающее значение для качества конечного лекарственного продукта. Однородность смеси особенно важна в случае прямого прессования, наполнения капсул, и любого применения с использованием сыпучих порошков, таких как Саше.

Помимо дизайна блендера, наиболее важными факторами, влияющими на качество порошковой смеси являются время перемешивания и тщательный выбор вспомогательных веществ. Оба этих аспекта будут рассмотрены в данном исследовании.

Будут рассматриваться модельные рецептуры, для того чтобы определить минимальное время перемешивания, необходимое для достижения равномерного распределения API (Аскорбиновая кислота). Вторым шагом, в качестве наполнителя в модельной рецептуре был заменен наполнитель, который был выбран на основе результатов первых экспериментов. Оптимизированная смесь достигла однородности значительно быстрее после перемешивания, чем первоначальные рецептуры.

Введение

Ц

елью процесса перемешивания является достижение однородной порошковой смеси. Однородность перемешивания, как показано на *Рисунке 1b*, является лишь теоретической идеей.

В реальности невозможно достичь идеального качества перемешивания смеси, даже после увеличения времени перемешивания, как показано на *Рисунке 1c*. Поэтому конечная точка перемешивания обычно определяется как время перемешивания, которое зависит от конструкции оборудования и определяется скоростью, приводя к определенному сочетанию характеристик смеси в зоне плато, показанной на *Графике 1*.



Стандартное время перемешивания в случае с блендером, используемым в лаборатории JRS Pharma, ранее было определено, как 15 минут. В этом исследовании будут проанализированы зависимость отклонения от стандартного времени перемешивания, а также проанализированы влияние размера частиц и морфологии различных наполнителей.

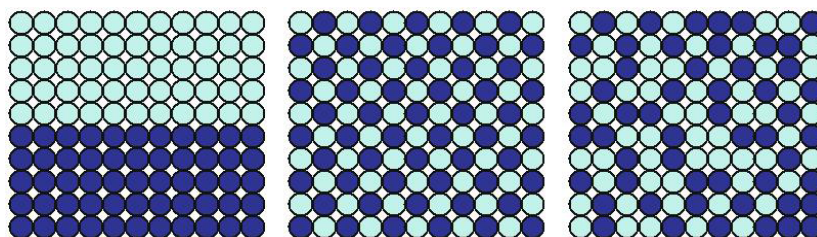


Рисунок 1: а) до перемешивания б) идеальное перемешивание в) реалистичное перемешивание



График 1: Гомогенность смеси увеличивается с увеличением времени перемешивания

Материалы и Методы

Порошковые смеси были приготовлены с использованием ингредиентов – вспомогательных веществ, перечисленных в *Таблице 1*.

Таблица 1

Микрокристаллическая целлюлоза, VIVAPUR® 101
Микрокристаллическая целлюлоза, VIVAPUR® 102
Микрокристаллическая целлюлоза, VIVAPUR® 12
Силикатированная МКЦ, PROSOLV® SMCC 90
Силикатированная МКЦ, Натрий Крахмала Гликолят,
Натрий Стеарила Фумарат, PROSOLV® EASYtab SP
Натрий Крахмала Гликолят, EXPLOTAB®
Коллоидный диоксид Кремния, Aerosil® 200
Аскорбиновая кислота

Блендер собственного производства JRS, который был использован, – это смеситель свободного падения, представлен на *Фотографии 1*.



Фотография 1

В *Таблице 2* представлен перечень оборудования, используемого в данном исследовании.

Таблица 2

Оборудование	Производитель	Модель
Смеситель свободного падения	JRS	–
Натрий Крахмала Гликолят	Engelsmann	STAV
UV видимый Спектрометр	Cecil	CE 10221
Весы	Ohaus	Высокой точности

Смеси ингредиентов, перечисленных в *Таблице 1*, были приготовлены по рецептуре, показанной в *Таблице 3*. После 10 минут и 15 минут (стандартное время перемешивания), были отобраны пробы в позициях перемешивания блендера, указанных на *Схеме 1*.

Содержание Аскорбиновой кислоты в каждой пробе определяли спектрофотометрически при длине волны 244,6 нм.

Таблица 3

Материал	Количество [%]
Связующие	76
Натрий Крахмала Гликолят EXPLOTAB®	2
Коллоидный диоксид кремния Aerosil®	2
Аскорбиновая к-та (модель АФИ)	20
Общее количество	100

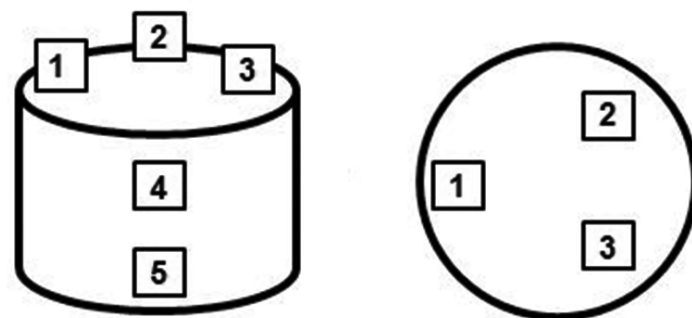


Схема 1. Схема отбора проб

Результаты и Обсуждения

В *Таблице 4* приведены стандартные относительные отклонения между образцами, взятыми в позициях с 1 по 5 (см. *Схема 1*) после 10 и 15 минут, соответственно.

Таблица 4

Материал	Время перемешивания [мин]	Концентрация Аскорбиновой кис-ты [мг/мл]	Стандартное относительное отклонение [%]
PROSOLV® SMCC 90	10	2,13	0,18
	15	2,11	0,13
PROSOLV® EASYtab SP	10	2,04	0,09
	15	1,95	0,08
VIVAPUR® 101	10	2,40	0,27
	15	2,09	0,04
VIVAPUR® 102	10	2,21	0,15
	15	1,91	0,07
VIVAPUR® 12	10	2,07	0,10
	15	2,03	0,07

Внутренний критерий приемлемости для стандартного относительного отклонения составляет менее чем 0,15 %. Это было отмечено для всех протестированных рецептур после стандартного времени перемешивания в течение 15 минут. **Интересно, что рецептуры, содержащие PROSOLV® EASYtab SP и VIVAPUR® 12, прошли порог 0.15 % уже после 10 минут перемешивания.** Таблица 5 показывает, что PROSOLV® EASYtab SP и VIVAPUR® 12 характеризуются более крупным размером частиц и более высокой насыпной плотностью в сравнении с другими тремя протестированными веществами.

Таблица 5

Материал	Средний размер частиц [µm]	Насыпная плотность [г/мл]
VIVAPUR® 12	180	0.30-0.36
PROSOLV® EASYtab SP	130	0.30-0.42
VIVAPUR® 101	65	0.26-0.31
VIVAPUR® 102	130	0.28-0.33
PROSOLV® SMCC 90	125	0.25-0.37
VIVAPUR® 302	130	0.35-0.50

Для того, чтобы проверить правильность этих выводов, VIVAPUR® 302 и другие МКЦ с высокой насыпной плотностью и более крупными частицами, были протестированы в тех же экспериментальных условиях, которые использовались ранее. Однако, в этом случае образцы были взяты после 2, 4, 6, 8, 10, и 15 минут.

Таблица 6. Результаты для VIVAPUR® 302

Время перемешивания [мин]	Концентрация Аскорбиновой кислоты [мг/мл]	Стандартное относительное отклонение [%]
2	2.5	0.56
4	1.98	0.22
6	1.91	0.20
8	1.82	0.07
10	1.76	0.04
15	1.84	0.10

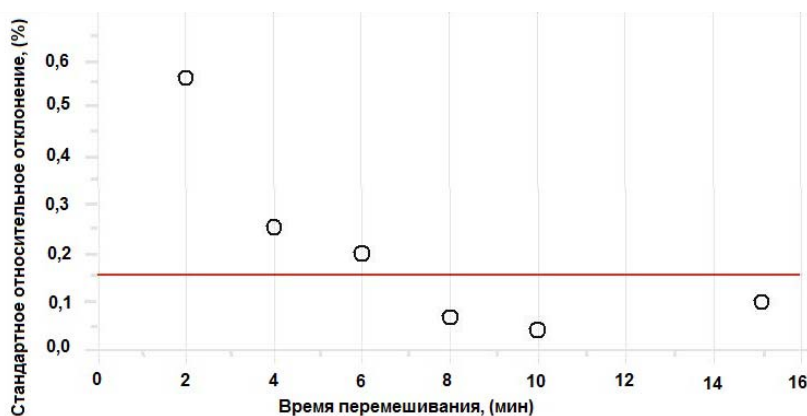
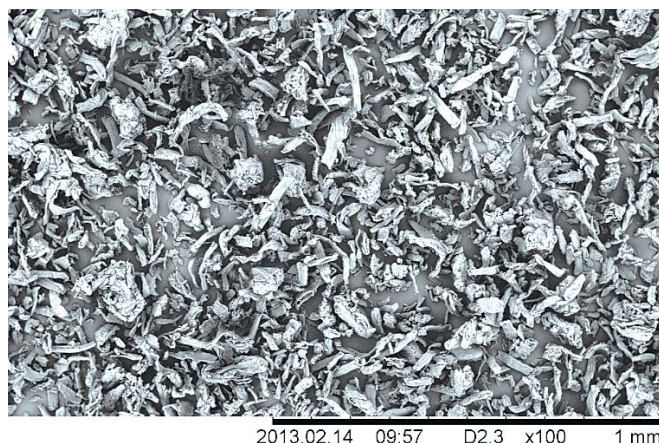
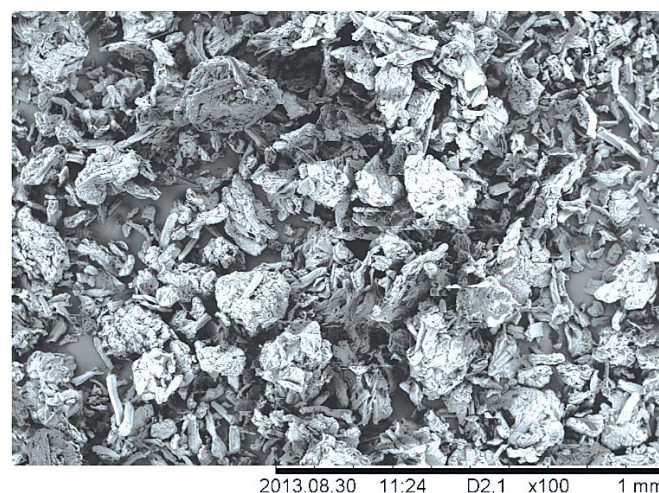


График 2

Как показано на *Графике 2*, стандартное относительное отклонение смеси, содержащей VIVAPUR® 302, очень быстро падает ниже порога 0.15 % и отвечает критерию приемлемости, после перемешивания всего за восемь минут. **Это подтверждает предположение, что более высокая насыпная плотность и большой размер частиц повышают эффективность перемешивания.** Этот вывод дополнительно подтверждается оценкой SEM фотографиями VIVAPUR® 302 и VIVAPUR® 101. Микрофотография VIVAPUR® 302 показывает преимущественно крупные сферические частицы, в то время как VIVAPUR® 101 состоит в основном из небольших, волокнистых частиц.



Фотография 2. SEM Микрофотография VIVAPUR® 101



Фотография 3. SEM Микрофотография VIVAPUR® 302

Заключение

Испытания, проведенные в данном исследовании, подтвердили пригодность стандартного времени перемешивания в течение 15 минут. Кроме того, было продемонстрировано, что размер частиц, их форма и насыпная плотность оказывают существенное влияние на процесс перемешивания. Материал, состоящий из удлинённых волокнистых частиц, требует полных 15 минут времени перемешивания. Более грубый и сферический и плотный материал, напротив, достиг целевого уровня однородности гораздо быстрее, тем самым создавая больший «запас прочности» в отношении стандартного времени перемешивания.

В производстве, такие выводы могут помочь сократить время перемешивания, и, следовательно, повысить эффективность.

Важно иметь в виду, что кривые перемешивания, записанные для VIVAPUR® 302, характерны только для определенных комбинаций API/вспомогательные вещества. Если нет задачи свести к минимуму время перемешивания, то должен быть проведён тщательный анализ лучшего сочетания качества API и вспомогательных веществ.

JRS Pharma предлагает широкий ассортимент вспомогательных веществ и высоко функциональных вспомогательных веществ, которые позволяют оптимизировать процесс перемешивания в отношении времени перемешивания, размера частиц, плотности или размера частиц. Наши вспомогательные вещества могут быть адаптированы к вашему размеру и качеству API.

Любые свои вопросы,
предложения и пожелания

Вы можете направить по email:
info@rettenmaier.ru

Александра Гайченко

000 «Реттенмайер Рус» филиал концерна JRS®
+7 (495) 276-06-40



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

PROSOLV® Высокофункциональные вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая Целлюлоза,
Коллоидный Диоксид Кремния, Натрий Крахмала
Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный
Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия,
Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный
Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®, HEWETEN®
Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®
Декстраты

VIVAPHARM® Povidones
Повидоны и Коповидоны

Функциональные Наполнители

ARBOCEL®
Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®
Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция,
Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат

COMPACTROL®
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres
Сахарные pellets, без ГМО

Лубриканты

PRUV®
Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®
Гидрогенизированное Растительное Масло,
Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Натрия Крахмала Гликолят,
Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®
Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®
Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crosppovidone
Поливинилпирролидон, поперечно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и
Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Добавки Кальция

CALCIUM CARBONATE
Кальция Карбонат

PressCAL®
Композиты для Прямого Прессования на основе
Кальция Карбоната

Покртия

VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC
Гипромеллоза

Технологии

PROSOLV®
Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

ProJect 
Члены семейства JRS Pharma

JRS PHARMA  FAMILY
A Member of the JRS Group
• Excipients • Coatings
• Biopharma Services • Technical Services

115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.retttenmaier.ru
www.jrspharma.com