

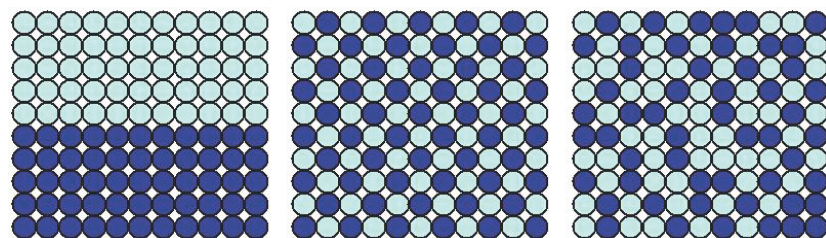
# Влияние времени перемешивания и выбор вспомогательного вещества на однородность конечной смеси



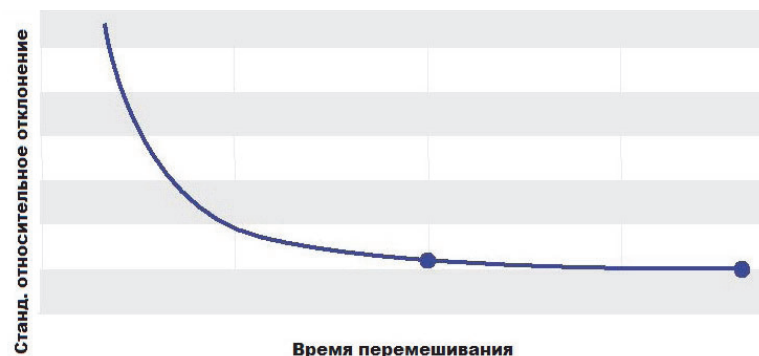
**Достижение гомогенного распределения всех ингредиентов в смеси порошков имеет решающее значение для качества конечного лекарственного продукта. Однородность смеси особенно важна в случае прямого прессования, наполнения капсул, и любого применения с использованием сыпучих порошков, таких, как саше.**

**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.**



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



**График 1:** Гомогенность смеси увеличивается с увеличением времени перемешивания

## Введение

Целью 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 1с. 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 были определены, как 15 минут. В этом исследовании будут проанализированы зависимость отклонения от стандартного времени перемешивания, а также проанализированы влияние размера частиц и морфологии различных наполнителей.

## Материалы и Методы

Порошковые смеси были приготовлены, используя ингредиенты и вспомогательные вещества, перечисленные в *Таблице 1*.

**Таблица 1**

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

Используемый блендер собственного производства JRS – это смеситель свободного падения, он представлен на *Фото 1*.



Фото 1

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

**Таблица 2**

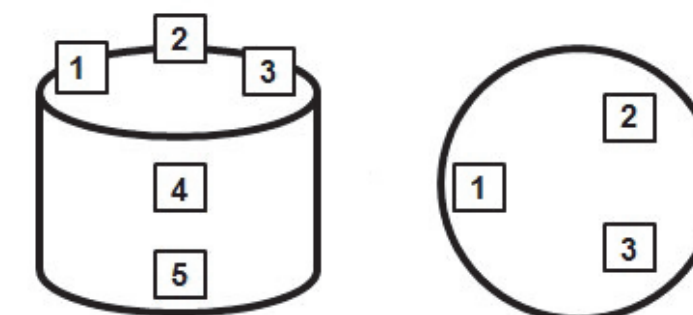
Оборудование	Производитель	Модель
Смеситель свободного падения	JRS	–
Натрий Крахмала Гликолят	Engelsmann	STAV
UV видимый Спектрометр	Cecil	CE 10221
Весы	Ohaus	Высокой точности

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 <b>EXPLOTAB®</b>	2
Коллоидный диоксид кремния Aerosil® 200	2
Аскорбиновая к-та (модель АФИ)	20
<b>Общее количество</b>	<b>100</b>



**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	<b>0,13</b>
PROSOLV® EASYtab SP	10	2,04	<b>0,09</b>
	15	1,95	<b>0,08</b>
VIVAPUR® 101	10	2,40	0,27
	15	2,09	<b>0,04</b>
VIVAPUR® 102	10	2,21	0,15
	15	1,91	<b>0,07</b>
VIVAPUR® 12	10	2,07	<b>0,10</b>
	15	2,03	<b>0,07</b>

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.

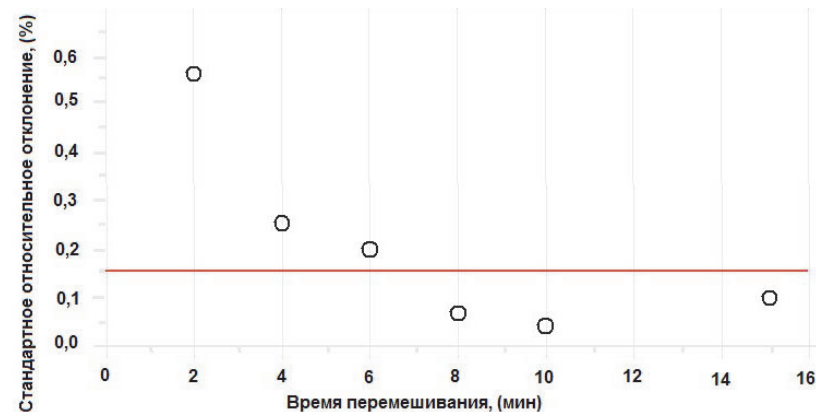


График 2

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.

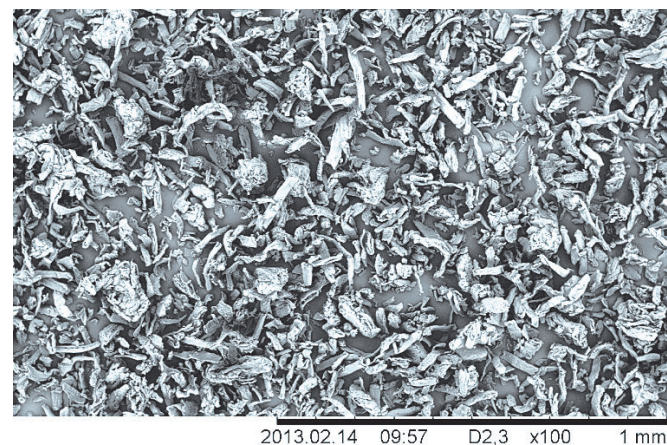


Фото 2. SEM Микрофотография VIVAPUR® 101

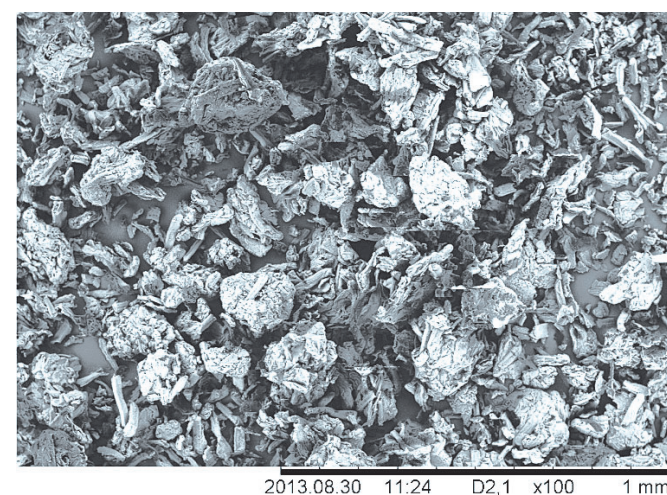


Фото 3. SEM Микрофотография VIVAPUR® 302

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

**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](mailto:info@rettenmaier.ru)

Александра Гайченко, Михаил Дёмин  
000 «Реттенмайер Рус» филиал концерна JRS®  
+7 (495) 276-06-40

JRS PHARMA семейство ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ

Все что Вам нужно

- Высококачественные вспомогательные
- высоко - функциональные

а также дополнительные преимущества - цена и удовлетворенность наших клиентов

3 центра технологической поддержки

JRS PHARMA Ассортимент:

Вспомогательные

Семейство высокофункциональных вспомогательных веществ

Новое поколение современных вспомогательных веществ: Универсальное композиционное вспомогательное вещество: Силкошеле / гидроксиэтилкрахмал, Дезинтегрант, Лубрикант

PROSOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, гиполойт натрий крахмал, стеврил фумарат натрия

PROSOLV® ODT

Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, маннитол, фруктоза, кросповидон

PROSOLV® SMCC

Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза

Связующие

VIVAPUR®

Микрокристаллическая целлюлоза

EMCOMPRESS®

Гидрофосфат кальция безводный

Двухосновный фосфат кальция дигидрат

ANHYDROUS EMCOMPRESS®

Гидрофосфат кальция безводный

Двухосновный фосфат кальция безводный

EMDEX®

Декстраты

Супердезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Гиполойт натрий крахмал, натрия карбоксиметилкрахмал

VIVASOL®

Кроскармеллоза натрия

Лубриканты

PRUV®

Стеврил фумарат натрия

LUBRITAB®

Гидрогенизированное растительное масло

Функциональные наполнители

ARBOCEL®

Порошковая целлюлоза

Загуститель + стабилизатор

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая целлюлоза и КМЦ

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES

Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы

Покрывтия

VIVA COAT®

Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

Технология

Совместная разработка активных веществ

PROSOLV® TECHNOLOGY

Совместная разработка активных веществ

Контрактные исследования

Контрактное производство биотехнологических веществ

celonic ProJect

СОБСТВЕННЫЙ ФИЛИАЛ JRS PHARMA - КОМПАНИЯ "РЕТТЕНМАЙЕР РУС"

ООО РЕТТЕНМАЙЕР РУС JRS  
115280, ул. Ленинская Слобода, д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты  
Телефон: +7(495) 276-06-40  
[www.retttenmaier.ru](http://www.retttenmaier.ru)  
[www.jrspharma.com](http://www.jrspharma.com)

