

Больше, чем лубрикант. Натрия стеарилфумарат PRUV® от JRS Pharma

Лубриканты широко применяются в фармацевтическом производстве для предотвращения налипания прессуемой массы к технологическому оборудованию. Традиционно для этого используют магния стеарат и кальция стеарат, добавление которых в таблетмассу значительно уменьшает налипание прессуемого материала к пуансонам и матрице. Однако эти вещества имеют ряд таких недостатков, как несовместимость с некоторыми активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ), изменение профиля растворения, переопудривание, образование жирных пленок при растворении в воде шипучих и диспергируемых лекарственных форм и металлический привкус. Более 20 лет назад технологи компании **JRS Pharma** предложили лубрикант нового поколения – натрия стеарилфумарат **PRUV®**, который помогает избежать возникновения описанных проблем.

В отличие от магния стеарата (рис. 1) натрия стеарилфумарат **PRUV®** (рис. 2) имеет более выраженные гидрофильные свойства и практически полностью растворяется в воде, что делает его незаменимым лубрикантом при производстве растворимых таблеток. Несовместимость магния стеарата со многими АФИ заключается в реакционной способности иона магния (Mg^{2+}), который в некоторых случаях может легко образовывать нерастворимые соли с АФИ.

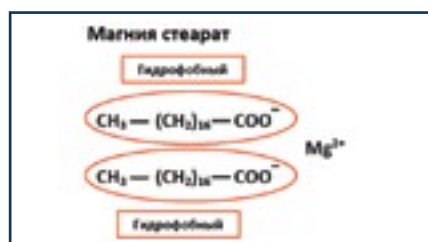


Рис. 1. Структура магния стеарата

Класс АФИ	Совместимые АФИ	Несовместимые АФИ
Органические соли	Сальбутамола сульфат Клопидогрела ацетат Натрия фозиноприл Флувоксамина малеат	Метопролола сукцинат Метопролола тартрат Натрия правастатин
АФИ с сульфогруппами	Алюмотриптана малат Азатиоприн	Омепразол Сульфасалазин
АФИ с карбоильными и/или карбоксильными группами	Трандолаприл Левифлоксацин Фелодипин Кларитромицин Салициловая кислота	Рамиприл Кеторолак Доксазозин Цилазаприл Фозиноприл
Другие АФИ	Флувоксамин Изосорбида мононитрат Рокситомицин	Нифедипин Ибупрофен Донепезила гидрохлорид Цефаклор Фенофибрат
		Метаксалон Фексосенадин Диклофенак Амлодипин Ибандроновая кислота
		Золпидем Трамадол Витамин В12 Бупренорфин

Натрия стеарилфумарат **PRUV®** обладает меньшим зарядом и не образует нерастворимые соединения, что делает его совместимым с абсолютным большинством активных субстанций различных классов (табл. 1).

Сравнительные характеристики натрия стеарилфумарата и магния стеарата

Натрия стеарилфумарат **PRUV®** демонстрирует эффективность смазывания, такую же как у широко применяемого для таблетирования магния стеарата. Кроме того, рецептуры с натрия стеарилфумаратом **PRUV®** ускоряют процесс производства и масштабирования разработки. Большим преимуще-

ством **PRUV®** является увеличение твердости получаемых таблеток при более низкой его концентрации в таблетмассе в сравнении с магния стеаратом и меньшей силе прессования (рис. 3).

К осязаемым недостаткам магния стеарата можно отнести переопудривание, при котором на частицах таблетмассы формируется пленка лубриканта, что, с одной стороны, приводит к улучшению когезии между частицами, а с другой – негативно сказывается на прочности получаемых таблеток. Благодаря своей морфологии **PRUV®** демонстрирует более эффективное смазывание и проявляет меньшую склонность к образованию пленок в сравнении с таковыми при использовании магния стеарата. При этом твердость получаемых таблеток увеличивается.

Таким образом, эффект переопудривания и увеличение времени перемешивания не влияют на механическую прочность таблеток при применении натрия стеарилфумарата в отличие от магния стеарата (рис. 4), где эти пара-

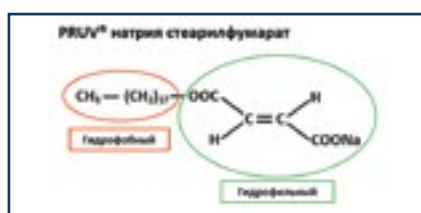


Рис. 2. Структура натрия стеарилфумарата PRUV®

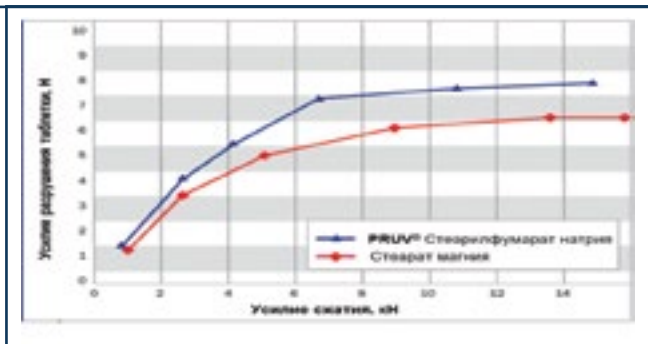


Рис. 3. Влияние выбора лубриканта на прочность таблеток плацебо

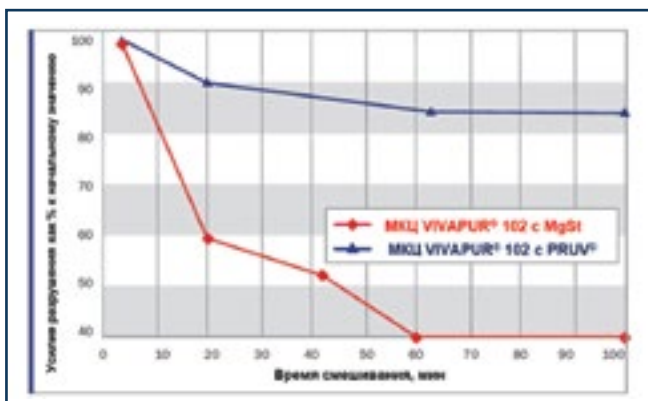


Рис. 4. Взаимосвязь между усилием разрушения, временем смешивания и выбором лубриканта

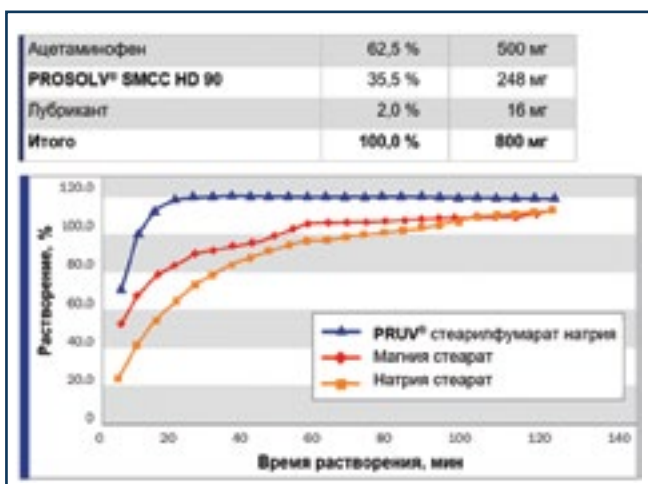


Рис. 5. Профиль растворения таблеток Ацетаминофена

метры процесса оказывают существенное влияние на свойства готового продукта.

Растворение плохо растворимых АФИ может ухудшаться из-за наличия в композиции высокогидрофобных ингредиентов, таких как магния стеарат. Благодаря частичной гидрофильности **PRUV®** обеспечивает быстрое растворение АФИ с плохой растворимостью, что было показано на модельных рецептурах таблеток парацетамола, содержащих натрия стеарилфумарат **PRUV®** и силикатированную микрокристаллическую целлюлозу **PROSOLV® SMCC HD 90** (рис. 5).

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

PROSOLV® SMCC

Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрия Крахмала Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

NEW

PROSOLV® EASYtab NUTRA

Комплексное вспомогательное вещество для производства БАД

PROSOLV® ODT G2

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

СВЯЗУЮЩИЕ

VIVAPUR®, EMCOCEL®

Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®

Декстраты

VIVAPHARM® Povidones

Повидоны и Коповидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

НОСИТЕЛИ

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные pellets, без ГМО

ЛУБРИКАНТЫ

PRUV®

Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®

Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрогенизированное Масло

NEW

LUBRI-PREZ™

Магния Стеарат

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Поливинилпирролидон, поперечно-сшитый

ПОКРЫТИЯ

VIVACOAT®

Готовые системы плёночных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных плёночных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

NEW

VIVAPHARM® PVA

Поливиниловый Спирт

ЗАГУСТИТЕЛИ • СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

NEW

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Кальция

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates

Альгиновая Кислота

NEW

VIVAPHARM® Pectins

Пектины

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA



www.jrspharma.com

JRS PHARMA
The Global Excipient Maker



JRS FAMILY
A Member of the JRS Group

ООО «Реттенмайер Рус»
115280, ул. Ленинская Слобода
Д. 19, стр. 1, Москва, Россия
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.rettenmaier.ru

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк «Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu

Влияние размера частиц лубриканта на функциональные характеристики

В исследовании влияния размера частиц натрия стеарилфумарата были использованы три сорта: стандартный сорт **PRUV®**, сорт **PRUV® Coarse Grade GC**, представляющий собой фракцию с более крупными частицами, и микронизированный натрия стеарилфумарат (sodium stearyl fumarate – SSF) (табл. 2).

Благодаря разным размерам частиц все три типа показали существенные различия в удельной площади поверхности. Для определения связи между степенью измельчения натрия стеарилфумарата и качеством получаемой таблетки сравнивали эффективность смазывания, силу прессования и время дезинтеграции. В качестве модельной смеси для прессования использовали массу, состоящую из двухосновного кальция фосфата дигидрата **EMCOMPRESS®** (99%) и различных типов натрия стеарилфумарата (1%).

Влияние на прочность таблетки

В рецептурах с **PRUV® CG**, имеющим наибольшие размеры частиц, и **PRUV®** достигнута эквивалентная прочность таблетки.

Экспериментальная микронизированная марка, напротив, показала уменьшение твердости таблеток. Благодаря своим мелким размерам частиц и большой площади поверхности микронизированный тип с большей вероятностью образует пленку на поверхности наполнителя/связующего, что отрицательно влияет на связывание. Этот эффект аналогичен проблемам чрезмерного смешивания и чрезмерного смазывания, которые часто возникают при использовании магния стеарата.

Эффективность смазывания

Эффективность смазывания определяли путем сравнения силы выталкивания для трех рецептур **PRUV®** и микронизированный тип

Таблица 2. Сравнение площади поверхности порошков натрия стеарилфумарата разных типов

	d50	БЭТ
Микронизированный натрия стеарилфумарат SSF	7,6	4,2 м ² /г
PRUV®	13,6	1,6 м ² /г
PRUV® CG	20,4	0,6 м ² /г

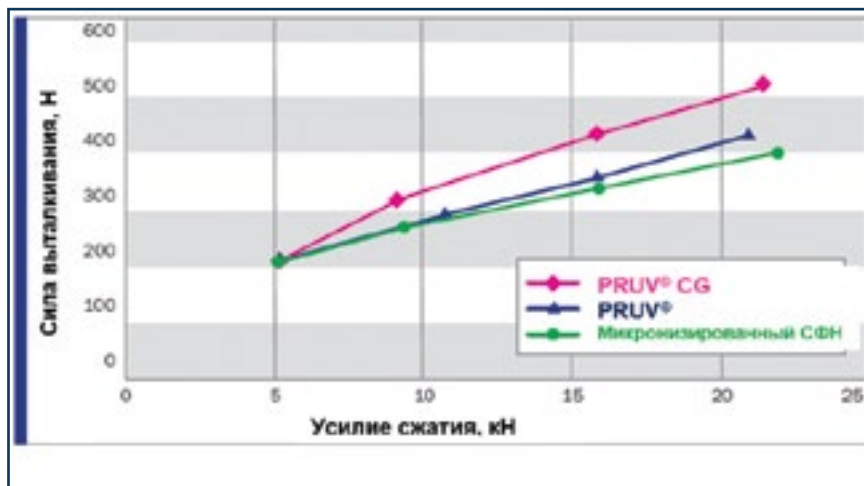


Рис. 6. Сила выталкивания таблеток с различными сортами **PRUV®**

SSF были одинаково эффективны с точки зрения уменьшения силы выталкивания. **PRUV® Coarse Grade CG** обладал сниженными смазывающими свойствами, о чем свидетельствует увеличенная сила выталкивания. Как показано в табл. 2, **PRUV® CG** имеет меньшую удельную поверхность, чем **PRUV®**. Следовательно, покрытие поверхности частиц таблетированной смеси уменьшается, что вызывает более высокое трение между таблеткой и стенкой матрицы (рис. 6).

Влияние на время дезинтеграции

PRUV® и **PRUV® Coarse Grade CG** оказывали незначительное влияние на конечное время дезинте-

грации таблетки при всех испытанных силах прессования. Экспериментальная микронизированная марка натрия стеарилфумарата показала значительно более высокое время дезинтеграции, чем две другие марки. Образование пленки тонкодисперсных частиц (упоминавшейся ранее при обсуждении твердости таблеток), вероятно, отрицательно влияет на распадаемость таблетки, поскольку она препятствует проникновению воды в таблетку.

В табл. 3 приведены результаты оценки влияния испытываемых типов натрия стеарилфумарата с разным размером частиц на характеристики таблетки.

Несмотря на то что **PRUV® Coarse Grade CG** эквивалентен

Таблица 3. Результаты испытаний различных типов **PRUV®**

	PRUV®	PRUV® CG	Микронизированный натрия стеарилфумарат SSF
Твердость таблетки	+	Эквивалентная	Сниженная
Смазывание	+	Сниженное	Эквивалентное
Время дезинтеграции	+	Эквивалентное	Медленное

Таблица 4. Физические свойства PRUV®

pH	Около 8,5 (10% водный раствор при 90 °C)
Число омыления	142,2 – 146,0
Влага	<5,0%
Растворимость	0,5 мг/100 мл при 25 °C
	10 г/100 мл при 80 °C
	20 г/100 мл при 90 °C
Температура плавления	224 – 245 °C

10 причин, чтобы выбрать PRUV® Натрия стеарилфумарат Эффективный лубрикант для таблетирования

1. Превосходная смешиваемость.
2. Превосходная твердость таблеток.
3. Улучшенная стабильность таблеток.
4. Ускоренная дезинтеграция.
5. RI-CEP 2006-313-Rev 01 (предоставляется по запросу).
6. Соответствие требованиям Ph. Eur., NF, JPE, GRAS.
7. Досье QbD (по запросу).
8. Воспроизводимость от партии к партии.
9. Гарантированная безопасность поставок благодаря наличию нескольких производственных площадок.
10. Глобальная сервисная сеть с локальной технической поддержкой.

PRUV® с точки зрения твердости таблеток и времени распадаемости, он не демонстрирует такой же эффективности смазывания.

Экспериментальная микронизированная марка, с другой стороны, сопоставима с **PRUV®** в отношении эффективности смазывания, но показывает значительное снижение твердости таблеток и увеличение времени распадаемости.

Таким образом, установлено, что важнейшим параметром для

достижения успешного результата является контролируемый и постоянный размер частиц лубриканта. Соблюдение регламентируемых параметров, в том числе степени измельчения, от партии к партии – основа неизменно высокого качества продуктов **JRS Pharma**. Коммерчески доступный натрия стеарилфумарат **PRUV®** имеет идеальные размер частиц и удельную поверхность, что обеспечивает разумный баланс между всеми функциональными аспектами.

Преимущества применения натрия стеарилфумарата PRUV®

В отличие от часто используемого в качестве лубриканта магния стеарата натрия стеарилфумарат **PRUV®**, согласно результатам независимых исследований, имеет следующие неоспоримые преимущества:

1. Не оказывает негативного влияния на растворение таблетки.
2. Устойчив к переопудриванию.
3. Улучшает внешний вид растворов шипучих таблеток (не образует жирную пленку на поверхности раствора).
4. Не влияет на время дезинтеграции, что важно для рассасываемых таблеток.
5. Совместим с большинством АФИ.

Альтернативные решения в портфолио компании JRS Pharma

Несмотря на высокую эффективность процессов разработки и производства, достигаемых при

использовании натрия стеарилфумарата **PRUV®** в рецептурах, традиционные лубриканты, такие как магния стеарат, по-прежнему находят достаточно широкое применение. Поэтому компания **JRS Pharma** предлагает магния стеарат, выпускаемый под торговой маркой **LUBRI-PREZ®**.

JRS Pharma – надежное звено в цепочке поставок вспомогательных веществ для вашего производства

В офисах компаний «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина» вы можете получить более подробную информацию о лубрикантах **PRUV®** и **LUBRI-PREZ®**, а также о других продуктах компании JRS Pharma, включая рекомендации по применению и тестовые образцы.

Несмотря на сложившуюся эпидемиологическую ситуацию в мире, **JRS Pharma** и ее региональные представительства продолжают работу в штатном режиме, обеспечивая бесперебойные поставки продуктов собственного производства по всему миру. **□**



Контактная информация:

ООО «Реттенмайер Рус»
РФ, г. Москва, 115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19 стр. 1,
Тел.: +7 (495) 276-06-40
Факс: +7 (495) 276-06-41
www.rettentmaier.ru
www.jrspharma.com

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк
«Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
E-mail: info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu
www.jrspharma.com

