

Эволюция целлюлозы для таблетирования – от порошковой целлюлозы до ко-процессинговых вспомогательных веществ

Эволюция от традиционной порошковой целлюлозы к микрокристаллической целлюлозе и разработка нового поколения ко-процессинговых (высокофункциональных) ингредиентов для улучшения процессов таблетирования, в том числе для непрерывного производства.

Новый класс готовых ко-процессинговых многофункциональных вспомогательных веществ, содержащих в себе несколько компонентов, позволяет решить многочисленные задачи и проблемы, что приводит к увеличению производства и улучшению качества готовой продукции.

Что такое целлюлоза?

Целлюлоза – одно из самых распространенных органических соединений на Земле. Этот полисахарид является основным компонентом растительных волокон например, древесина состоит на 40-50% из целлюлозы. Целлюлоза – основной структурный компонент клеточных стенок растений, делает их стойкими, эластичными и устойчивыми к внешним воздействиям.

Основным строительным блоком целлюлозы является глюкоза. Мономеры глюкозы соединяются через гликозидные связи $\beta(1-4)$. Степень полимеризации в целлюлозе составляет от 200 до 1500 мономеров глюкозы.

Благодаря водородным связям одиночные полисахаридные цепи соединяются в параллельные массивы, образуя микрофибриллы целлюлозы. При этом создается трехмерная сеть, которая по существу является кристаллическим веществом, хотя в ней есть и аморфные, и кристаллические области (рис. 1).

Уникальные структурные свойства и функциональные возможности целлюлозы используются во многих отраслях промышленности для множества потенциальных применений, в результате чего промышленное производство целлюло-



Рис. 1. Структура волокна целлюлозы

зы во всем мире составляет около 100 млрд тонн в год. Компания **J. RETTENMAIER & SÖHNE GmbH + Co KG** производит продукты на основе целлюлозы с 1878 года и поставляет продукцию во все отрасли промышленности, в том числе в фармацевтическую и косметическую.

От порошковой до микрокристаллической целлюлозы

Создание специальных типов – ответ вызовам фармацевтической технологии

Первоначально первым продуктом, который начали использовать фармацевты для производства таблеток была порошковая целлюлоза. Порошковая целлюлоза может быть изготовлена путем механического дробления. Таким об-

разом компания **JRS Pharma** производит **ARBOCEL®**.

Химическая обработка целлюлозы позволяет получить микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), которая имеет ряд преимуществ по сравнению с порошковой целлюлозой. Микрокристаллическая целлюлоза в портфеле **JRS Pharma** представлена следующими брендами **VIVAPUR®**, **EMCOCEL®** и **HEWETEN®**.

Преимущество МКЦ над порошковой целлюлозой представлено на рис. 2. В ходе эксперимента сравнивали сыпучесть и таблетуемость трех различных типов порошковой целлюлозы и МКЦ. Прочность таблеток, изготовленных из этих веществ, сравнивали с соответствующими значениями сыпучести (выраженными в виде угла естественного откоса). Полу-

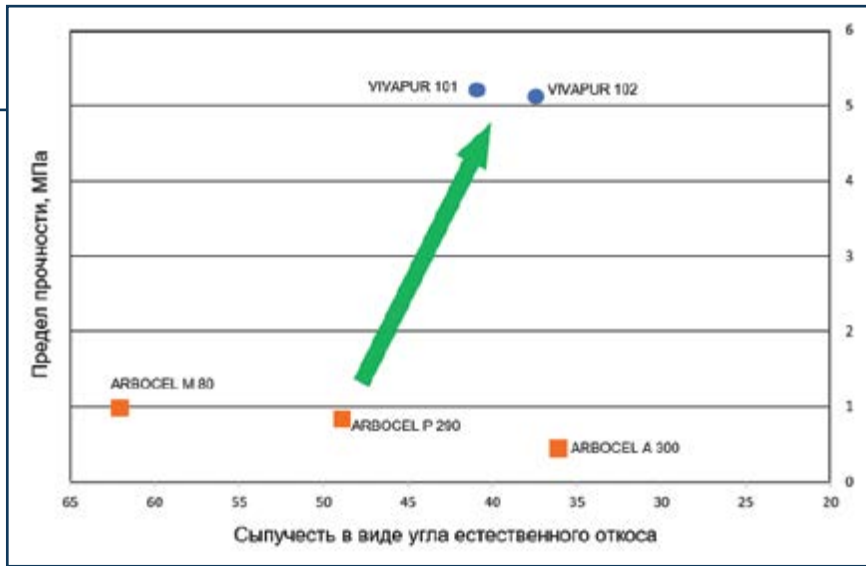


Рис. 2. «Карта прессуемости» порошковой целлюлозы и МКЦ

ченная «карта прессуемости» показывает, что МКЦ обладает превосходной сыпучестью и значительно лучшей таблетуемостью по сравнению с порошкообразной целлюлозой.

Изменяя параметры обработки, можно изготовить специальные типы МКЦ для решения конкретных проблем, с которыми сталкиваются разработчики лекарственных препаратов:

- МКЦ высокой плотности (например, **VIVAPUR® 301** и **302**) могут улучшить сыпучесть порошка, повысить равномерность распределения при работе с АФИ высокой плотности, быть полезными в качестве носителя для заполнения капсул, а также увеличить массу партии готового продукта;
- МКЦ с низкой влажностью (например, **VIVAPUR® 103**, **112**, **14** и **200 XLM** [экстранизкая влажность]) помогают при прессовании водо- или влагочувствительных, а также гигроскопичных АФИ. Стоит обратить внимание, что типы МКЦ с низким содержанием влаги не являются безводными, как некоторые вспомогательные вещества, а высушиваются до более низкого содержания влаги во время производства и, таким образом, начинают свой срок хранения с более низких значений кривой адсорбции влаги, чем другие типы МКЦ;
- МКЦ с крупным размером частиц (например, **VIVAPUR® 102 SCG** [специальный крупнозер-

нистый сорт], **12**, **14**, **200** и **200 XLM**) используют в качестве связующих веществ для крупнозернистых АФИ. Они улучшают сыпучесть порошка и уменьшают пылеобразование благодаря большому размеру частиц;

- МКЦ тонкого гранулометрического состава (например, **VIVAPUR® 105**) является хорошим связующим для жевательных таблеток, так как частицы размером менее 50 мкм не воспринимаются при жевании. Эти типы также способствуют лучшей однородности распределения для АФИ с мелкими частицами за счет расширения гранулометрического состава и повышения прессуемости в рецептурах с высокими дозами АФИ.

Оптимизация микрокристаллической целлюлозы для процесса прямого прессования

Продолжая эволюцию наполнителей на основе целлюлозы, компания **JRS Pharma** усовершенствовала МКЦ для прямого прессования путем совместной обработки коллоидного кремния диоксида и МКЦ во время распылительной сушки. Процесс, в результате которого создается силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (СМКЦ) **PROSOLV® SMCC**, начинается с целлюлозной пульпы высокой степени очистки. Материал проходит через измельчитель (шредер), где целлюлоза измельчается до более мелких обрабатываемых частиц, после чего следует реакция кислотного гидролиза для разложения измельченной целлюлозной пульпы на составные части. Эти начальные этапы являются общими и при производстве МКЦ, но материал проходит через несколько дополнительных этапов для получения СМКЦ. Затем он промывается и фильтруется, чтобы изолировать и нейтрализовать кристаллическую целлюлозу. На следующей стадии в водную суспензию МКЦ добавляется коллоидный кремния диоксид, который после диспергирования связывается с МКЦ, что невозможно при обычном переме-

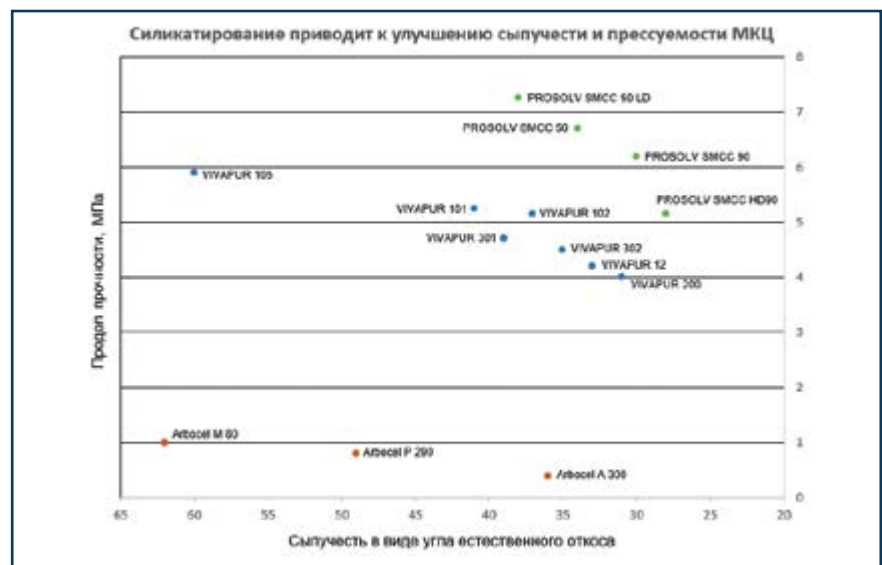


Рис. 3. «Карта прессуемости» порошковой целлюлозы, МКЦ и СМКЦ

шивании сухих веществ. Финальный этап – распылительная сушка, в результате которой получают **PROSOLV® SMCC**. Этот тип МКЦ почти не пылит, а его сыпучесть значительно лучше, чем у сортов МКЦ, не предназначенных для процесса прямого прессования (рис. 3).

PROSOLV® SMCC прессуется на 30 – 50% лучше, чем традиционная МКЦ. Следовательно, такая же твердость, как и у таблеток с МКЦ, может быть достигнута при меньшем усилии сжатия. В результате получают более пористые таблетки, что способствует более быстрому и полному растворению таблетки.

PROSOLV® имеет приблизительно в 5 раз бóльшую площадь поверхности МКЦ, что с точки зрения качества смеси способствует лучшему смешиванию, гомогенности, распределению и общей однородности состава таблетки. На рис. 4 представлены результаты сравнения характеристик таблеток, изготовленных с **PROSOLV® SMCC 90** (слева) и физической смесью МКЦ+КДК (коллоидным кремния диоксидом – справа). Синий пигмент добавляли в процесс смешивания в качестве демонстрации однородности таблетки. В этом примере **PROSOLV® SMCC 90** способствует интерактивному смешиванию и образует более однородную смесь.

Высокофункциональные вспомогательные вещества «все-в-одном» для процесса прямого прессования

Одним из высокофункциональных вспомогательных веществ, которое особенно подходит для процесса прямого прессования, является **PROSOLV® EASYtab**. **EASYtab** (доступен в нескольких вариантах, таблица) сочетает в себе следующие ингредиенты в одном продукте (рис. 5):

- МКЦ (наполнитель/связующее вещество)
- коллоидный кремния диоксид (гидант, скользящее вещество)
- супердезинтегрант
- лубрикант (смазывающее вещество).



Рис. 4. Сравнение распределения синего пигмента при использовании PROSOLV SMCC и физической смеси

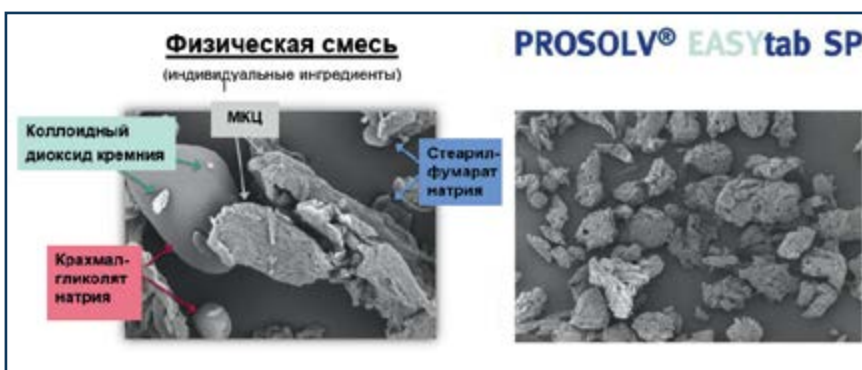


Рис. 5. Компоненты и готовое высокофункциональное вещество PROSOLV EASYtab

Обр. страны	Разработан для	Наполнитель / Связывающее		Гидант		Лубрикант		Малая скелет
		МКЦ	Коллоидный SiO2	Кроскармеллоза натрия	Крахмал-гликолят натрия	Насыщенный脂肪酸ное масло (DATEM)	Стеарилфумарат натрия (P141)	
SP	Фарма	X	X		X		X	
NTKA	ЕС	X	X	X		X		
NTKA CM	Россия, Бразилия, ЕС и США	X	X	X				X
NTKA GM	Китай, Корея	X	X		X			X
NTKA CP	США	X	X	X			X	

Таблица 1. Доступные марки PROSOLV EASYtab

Как и **PROSOLV® SMCC**, **PROSOLV® EASYtab** не является физической смесью компонентов.

Использование вспомогательных веществ «все-в-одном» по сравнению со смесями индивидуальных ингредиентов улучшает следующие характеристики таблетки:

- однородность массы таблетки
- однородность твердости таблетки
- однородность распределения АФИ

- увеличение твердости и повышение прочности таблетки
- улучшение прессуемости
- ускорение дезинтеграции
- уменьшение на 25 – 50% силы выталкивания.

Наполнители и связующие вещества прошли долгий путь с момента появления порошкообразной целлюлозы до широкого внедрения в промышленное производство и раз-



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

работку таких многокомпонентных высокофункциональных вспомогательных веществ, как **PROSOLV® EASYtab**. Разработанное для процесса прямого прессования, это вещество позволяет достичь превосходных функциональных свойств таблеток, которые не могут быть получены при индивидуальном добавлении одних и тех же компонентов в рецептуру. **PROSOLV® EASYtab** также имеет особые преимущества при использовании в непрерывном производстве, поскольку при его применении необходимы только два подающих устройства: одно – для АФИ и одно – для высокофункционального вспомогательного вещества **PROSOLV® EASYtab**, которое одновременно содержит в своем составе наполнитель/связующее, антиадгезив (глидант), дезинтегрант и смазывающее вещество.

В офисах компаний «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина» вы можете получить более подробную информацию о высокофункциональных вспомогательных веществах, а также о таких продуктах производства компании **JRS Pharma**, как МКЦ и продукты на ее основе – связующие **VIVAPUR®**, **EMCOCEL®** и **HEWETEN®**, высокофункциональные вспомогательные вещества **PROSOLV® SMCC** и **PROSOLV® ODT**; функциональные наполнители **ARBOCEL®** (порошкообразная целлюлоза), кальция фосфат **EMCOMPRESS®** и **COMPRESS®**; лубрикант натрия стеарилфумарат **PRUV®**; супердезинтегранты **EXPLATAB®**, **VIVASTAR®** и **VIVASOL®**; пленочные покрытия **VIVACOAT®**; декстрат **EMDEX®**; носители **VIVAPUR® MCC Spheres** и **VIVAPHARM® Sugar Spheres**. Также представлены новинки: **VIVACOAT® protect** (готовые к применению функциональные системы пленочных покрытий); гипромеллоза **VIVAPHARM® HPMC** и поливиниловый спирт **VIVAPHARM® PVA 05 fine**, семейства пovidонов **VIVAPHARM® Povidone Family**, альгинатов **VIVAPHARM® Alginate** и пектинов **VIVAPHARM® Pectins**. □



Контактная информация:

ООО «Реттенмайер Рус»

РФ, 115280, г. Москва,
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

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ 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®, EXPLATAB®

Натрия Крахмала Гликолят,
Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Поливинилпирролидон,
поперечно-сшитый

ПОКРЫТИЯ

VIVACOAT®

Готовые системы пленочных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных
пленочных 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



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