

Сферы из МКЦ VIVAPUR® MCC производства компании JRS Pharma для современных мультипартикулярных лекарственных форм (MUPS)

При разработке новых рецептур и таблеток технологи часто сталкиваются с необходимостью модифицированного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), что достигается с помощью специальных пленочных покрытий, например, кишечнорастворимых покрытий **VIVACOAT® Protect E** и **VIVACOAT® Seal** (рис. 1) производства компании **JRS Pharma**. Однако подбор покрытия является довольно трудоемким и энергозатратным процессом. В настоящее время большую популярность приобретает технология мультипартикулярных систем доставки (Multiple-Unit Pellet/Particle System – MUPS), благодаря которой можно создавать таблетки с АФИ-содержащими частицами ($\approx 100 - 1000$ мкм) с модифицированным высвобождением: быстрым, замедленным или отсроченным во времени.

Мультипартикулярные системы (рис. 2) имеют ряд преимуществ (фармакокинетических, фармакодинамических, потребительских и

технологических) в сравнении с одиночными таблетками с модифицированным высвобождением. Уже есть примеры использования данной технологии для создания быстро дезинтегрируемых рецептур (предварительная подготовка, дезинтеграция в ротовой полости или в желудке) и медленно дезинтегрируемых таблеток. В отличие от одиночных таблеток в быстро дезинтегрируемых мультипартикулярных системах высвобождение АФИ зависит от каждой микрочастицы по отдельности, а в медленно дезинтегрируемых – еще и от скорости эрозии таблетки.

Быстрый транзит микрочастиц из желудка в тонкий кишечник (при сравнении с одиночными таблетками с замедленным высвобождением) из-за малого размера частиц в ряде случаев позволяет снизить вероятность возникновения местного раздражения и развития побочных эффектов, а также повысить биодоступность АФИ. В случае с гастрорезистентными таблетками мультипартикулярные системы снижают риск прежде-

временного высвобождения всей дозы, а ускоренный транзит обеспечивает более быстрое высвобождение АФИ и соответственно достижение пиковой концентрации (Cmax), а также наступление фармакологического эффекта.

Компания JRS Pharma является мировым лидером по производству вспомогательных веществ и готовых пленочных покрытий для создания таблеток, вспомогательных веществ для работы с технологией MUPS. В портфеле JRS Pharma представлены два типа продуктов – сферы на основе микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) **VIVAPUR® MCC Spheres** и на основе сахарных пеллет – **VIVAPHARM® Sugar Spheres** (рис. 3).

Одним из самых сложных АФИ, для работы с которым применяют технологию MUPS, является омепразол. Технологи **JRS Pharma** подобрали оптимальное решение с использованием продуктов из портфеля компании. В качестве исходных носителей были выбраны сферы из МКЦ с размером частиц 355 – 500 мкм **VIVAPUR®**

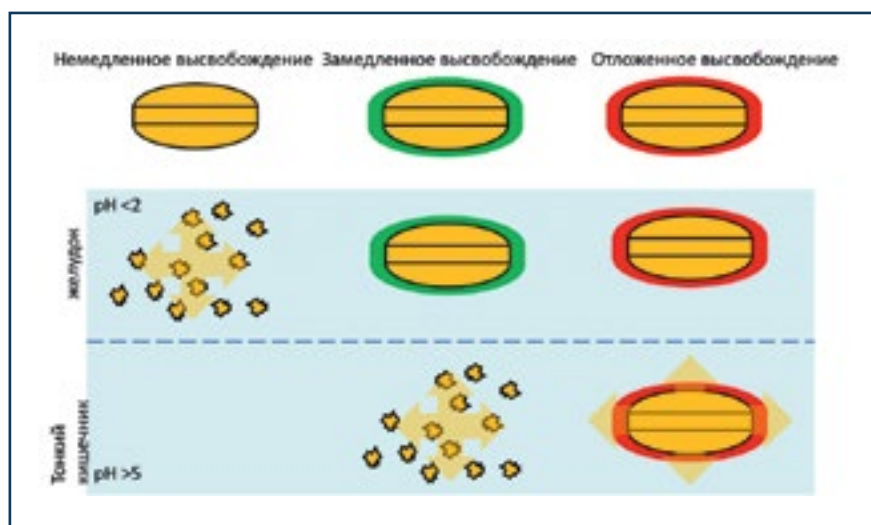


Рис. 1. Модифицированное высвобождение АФИ

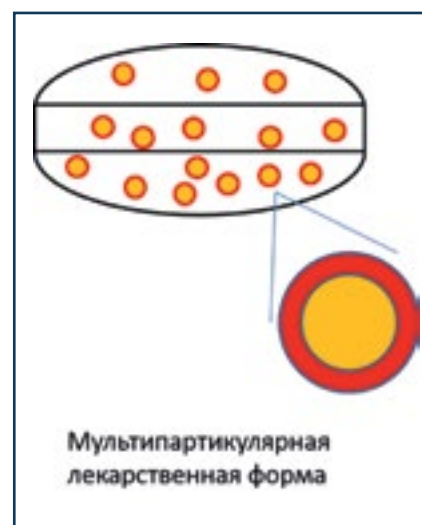


Рис. 2. Мультипартикулярные системы

JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

HOCHTELM			VIVAPHARM® Sugar Spheres		
VIVAPUR® MCC SPHERES			VIVAPHARM® Sugar Spheres		
Микрокристаллическая целлюлоза (Microcrystalline Cellulose) mesh No. 40 (1.400)			Микрокристаллическая целлюлоза (Microcrystalline Cellulose) mesh No. 40 (1.400)		
Масса	Упаковка (штук)	Объем (л)	Масса	Упаковка (штук)	Объем (л)
VIVAPUR® MCC SPHERES 350	10 - 140	350 - 390	VIVAPHARM® Sugar Spheres 20	10 - 140	350 - 390
VIVAPUR® MCC SPHERES 500	10 - 70	500 - 550	VIVAPHARM® Sugar Spheres 25	10 - 70	500 - 550
VIVAPUR® MCC SPHERES 700	10 - 40	700 - 750	VIVAPHARM® Sugar Spheres 350	10 - 40	700 - 750
VIVAPUR® MCC SPHERES 1000	10 - 20	1000 - 1050	VIVAPHARM® Sugar Spheres 500	10 - 20	1000 - 1050
VIVAPUR® MCC SPHERES 10000	10 - 10	10000 - 10500	VIVAPHARM® Sugar Spheres 1000	10 - 10	10000 - 10500

Рис. 3. Сферы VIVAPUR® MCC Spheres и VIVAPHARM® Sugar Spheres для мультипартикулярной лекарственной формы омепразола

MCC Spheres 350, с размером частиц 710 – 1000 мкм **VIVAPUR® MCC Spheres 700** и сферы из сахара **VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25** с размером частиц 710 – 850 мкм (рис. 4). Процесс нанесения АФИ на сферы чаще всего осуществляется в псевдооживленном слое. Поэтому главная задача заключалась в проверке устойчивости сфер к условиям дальнейшей работы. Сферы были помещены на 60 мин в сушку в псевдооживленном слое. Необработанные сферы показали высокую степень сферичности независимо от сырья, однако после воздействия тепла и физических

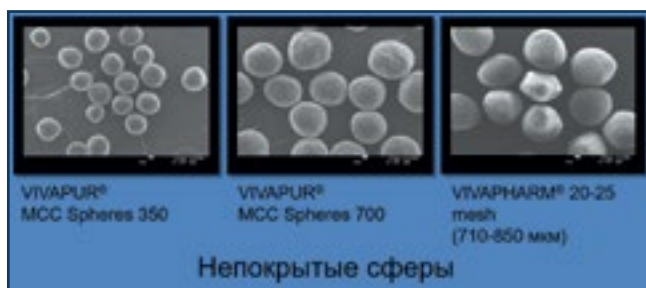


Рис. 4. В качестве исходных носителей были выбраны сферы из МКЦ с размером частиц 355 – 500 мкм VIVAPUR® MCC Spheres 350, с размером частиц 710 – 1000 мкм VIVAPUR® MCC Spheres 700 и сферы из сахара VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25 с размером частиц 710 – 850 мкм



Рис. 5. Сферы были помещены на 60 мин в сушку в псевдооживленном слое при 60° С

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

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

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®
Декстры

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

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

VIVAPHARM® PVA
Поливиниловый Спирт

ЗАГУСТИТЕЛИ • СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

VIVAPHARM® Alginates
Альгинат Кальция

VIVAPHARM® Alginates
Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates
Альгиновая Кислота

VIVAPHARM® Pectins
Пектины

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA

ProJect

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

нагрузок сферы из МКЦ не изменились, тогда как сферы на основе сахара показали значительную эрозию (рис. 5). Чтобы избежать возникновения эрозии при работе с АФИ, было решено ввести дополнительную стадию по нанесению специального влагозащитного барьера на поверхность сахарных сфер (рис. 6).

Дополнительная стадия по нанесению влагозащитного покрытия не внесла большого вклада в общее время процесса. Однако при использовании частиц с небольшим размером **VIVAPUR® MCC Spheres 350** общее время работы составило практически 15 ч (табл. 1).

Целевая доза омепразола 20 мг содержится в 222 мг гранул в случае сфер **VIVAPUR® MCC Spheres** и в 225 мг сфер **VIVAPHARM®** (710 – 850 мкм) соответственно. В табл. 2 указаны необходимые размеры капсул для каждого препарата.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение профиля растворимости полученных гранул. Оба состава на основе МКЦ **VIVAPUR® MCC** показали устойчивость в пищеварительном тракте с последующим быстрым и полным растворением при pH 6,8. К сожалению, пеллеты на основе **VIVAPHARM® Sugar Spheres** не соответствовали требованиям, предъявляемым к гастроустойчивости (рис. 7, 8).

Выводы

Технология MUPS позволяет улучшить такие потребительские качества препаратов, как удобство проглатывания, улучшение и маскировка вкуса, возможность модифицировать высвобождение АФИ в нужном отделе пищеварительного тракта и обеспечить меньшую фармакодинамическую вариабельность за счет более быстрого и предсказуемого транзита из желудка в кишечник.

В ходе экспериментов с использованием продуктов производства компании JRS Pharma было установлено, что изначально все испытанные сферы имели гладкую по-



Рис. 6. Дополнительная стадия по нанесению специального влагозащитного барьера на поверхность сахарных сфер

Сфера	Нанесение покрытия: защита от влаги	АФИ, мин	Нанесение покрытия: защита от влаги, мин	Нанесение кишечнорастворимого покрытия, мин	Общее время, мин
VIVAPUR® MCC Spheres 350	-	405	285	195	885
VIVAPUR® MCC Spheres 700	-	165	85	135	385
VIVAPHARM® Sugar Spheres 20-25 (710 – 850 мкм)	115 мин	120	75	180	490

Сфера	Размер 4, мг	Размер 3, мг	Размер 2, мг
Vivapur® MCC Spheres 350	175	230	315
Vivapur® MCC Spheres 700	155	225	300
VIVAPHARM® Sugar Spheres 20 – 25 (710 – 850 мкм)	150	215	290

верхность и высокую сферичность. При этом сферы на основе сахара показали эрозию после механического воздействия, поэтому перед нанесением АФИ необходимо нанести дополнительное покрытие. При сравнении сфер из МКЦ и сахара одного и того же размера частиц общая продолжительность процесса была больше для сахарных сфер (дополнительное нанесение влагозащитного покрытия). Небольшие сферы требовали гораздо большего времени покрытия из-за большей площади их по-

верхности. Целевая доза омепразола 20 мг помещалась в капсулы размера № 3 (меньшего размера) для МКЦ, в то время как при работе с сахарными сферами требовались капсулы № 2 (большего размера). Состав сахарных сфер не соответствовал гастрорезистентности согласно требованиям Фармакопей, поэтому потребовалось большее количество кишечнорастворимого покрытия. Использование сфер **Vivapur® MCC Spheres 350** заняло больше времени, но у них отмечено более быстрое рас-

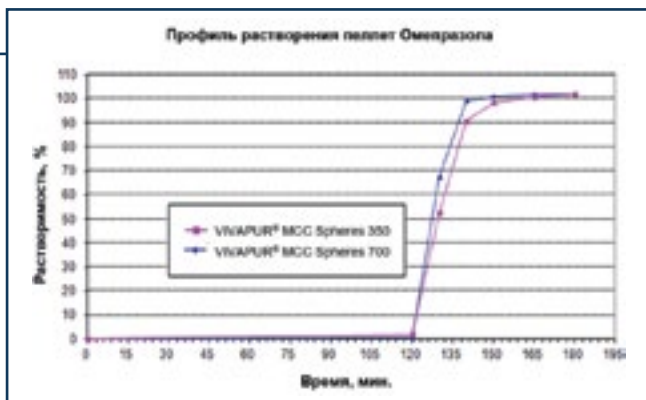


Рис. 7. Сравнение профиля растворения пеллет омепразола на основе Vivapur[®] MCC Spheres 350 и Vivapur[®] MCC Spheres 700

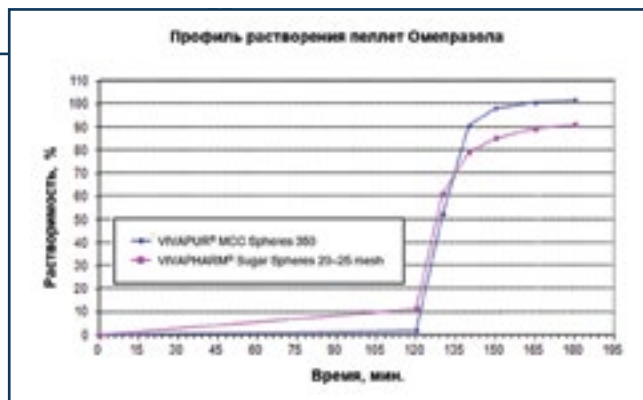


Рис. 8. Сравнение профиля растворения пеллет омепразола на основе Vivapur[®] MCC Spheres 350 и VIVAPHARM[®] Sugar Spheres 20-25 mesh

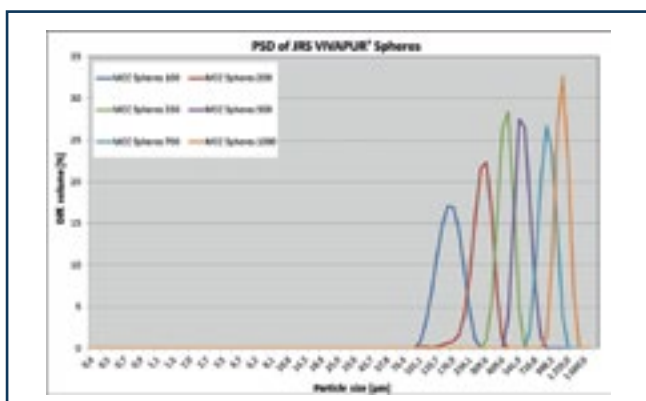


Рис. 9. Узкое распределение размеров частиц для сфер на основе МКЦ Vivapur[®] MCC Spheres

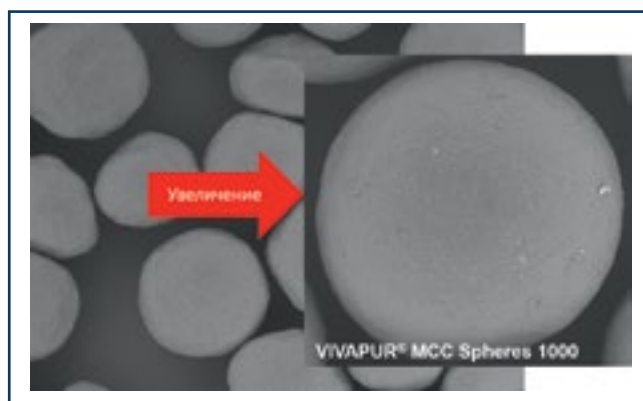


Рис. 10. Структурированная поверхность в сочетании с узким PSD – идеальная основа для таблетирования и нанесения покрытий

творение АФИ, чем у Vivapur[®] MCC spheres 700, из-за увеличенной площади поверхности.

Причины выбрать сферы на основе МКЦ Vivapur[®] MCC spheres:

- Сферы на 100% состоят из МКЦ
- Нерастворимы в воде и в большинстве органических растворителей
- Химически стабильны – совместимы с АФИ
- Подходят для больных сахарным диабетом (не содержат сахар)
- Узкий PSD (рис. 9)
- Высокая степень сферичности (рис. 10)

В офисах «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина» можно получить дополнительную информацию обо всех традиционных продуктах производства компании JRS[®] Pharma, таких как МКЦ и продукты на ее основе: связую-

щие – VIVAPUR[®] и EMCOCEL[®]; загустители и стабилизаторы – VIVAPUR[®] MCG; высокофункциональные вспомогательные вещества – PROSOLV[®] SMCC, PROSOLV[®] EASY tab и PROSOLV[®] ODT; функциональные наполнители – ARBOCEL[®] (порошкообразная целлюлоза); кальция фосфаты – EMCOMPRESS[®] и COMPREZ[®]; смазывающие вещества – PRUV[®]; дезинтеграторы – EXPLOTAB[®], VIVASTAR[®], VIVASOL[®] и VIVAPHARM[®] PPVPXL/XL-10; пленочные покрытия – VIVACOAT[®]; декстраты – EMDEX[®]; носители – VIVAPUR[®] MCC Spheres и VIVAPHARM[®] Sugar Spheres. Также представлены новинки: VIVACOAT[®] – готовые к применению функциональные системы пленочных покрытий; гипромелоза – VIVAPHARM[®] HPMC; поливиниловый спирт – VIVAPHARM[®] PVA 05 fine; альгиновая кислота и соли

на ее основе – VIVAPHARM[®] Alginate; семейство пovidонов – VIVAPHARM[®] Povidone Family. □



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, 04112, 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

