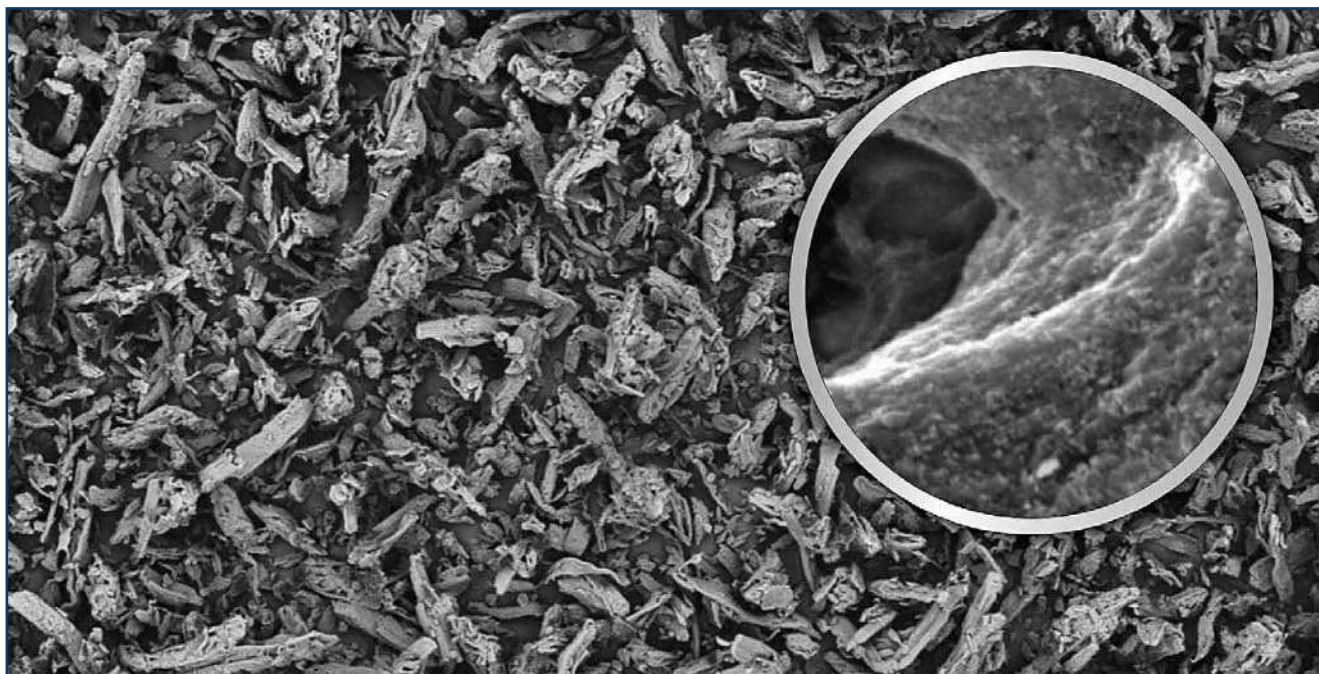


PROSOLV® SMCC

Высокофункциональное вспомогательное вещество



Введение

Вспомогательные вещества играют важную роль в разработке таблеток и капсул для системы здравоохранения.

По мере разработки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и производственных процессов возрастает потребность в на-

полнителях с более широкими функциональными возможностями.

Более 25 лет назад компания **JRS PHARMA** разработала новый высокофункциональный наполнитель **PROSOLV® SMCC** с улучшенными характеристиками для современных высокоскоростных процессов производства таблеток.

PROSOLV® SMCC предлагает решения проблем, с которыми часто сталкиваются производители традиционных связующих средств: низкая насыпная плотность, неудовлетворительная сыпучесть, недостаточная прессуемость, нарушения адгезии и чувствительность к лубрикантам.

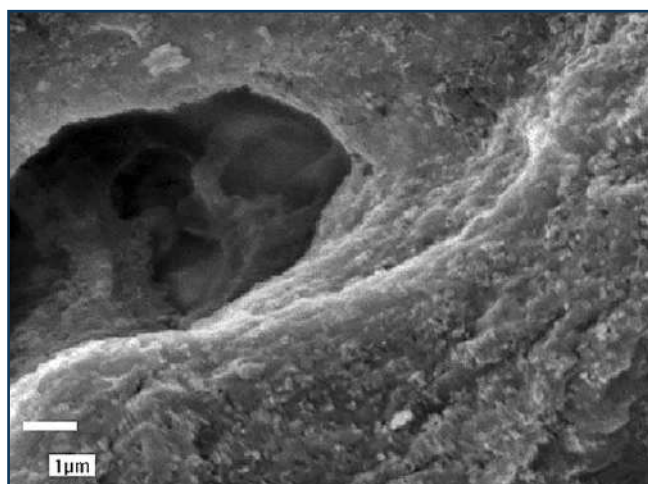


Рис. 1. **PROSOLV® SMCC 90.**

На снимках РЭМ с большим увеличением показаны частицы ККД, покрывающие поверхность и поры МКЦ

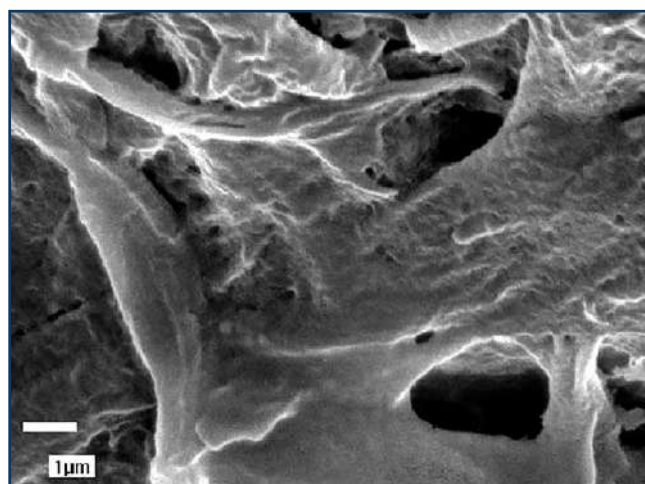


Рис. 2. Традиционная МКЦ

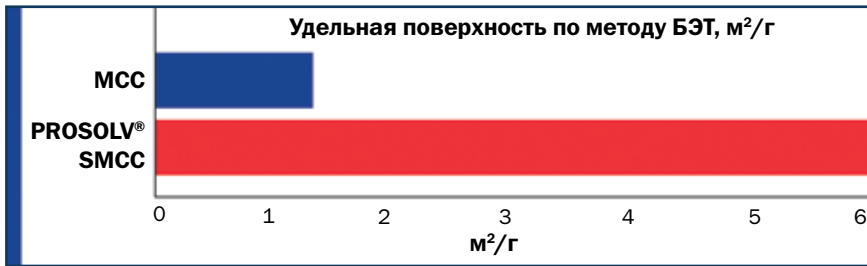


Рис. 3. 5-кратное увеличение удельной поверхности

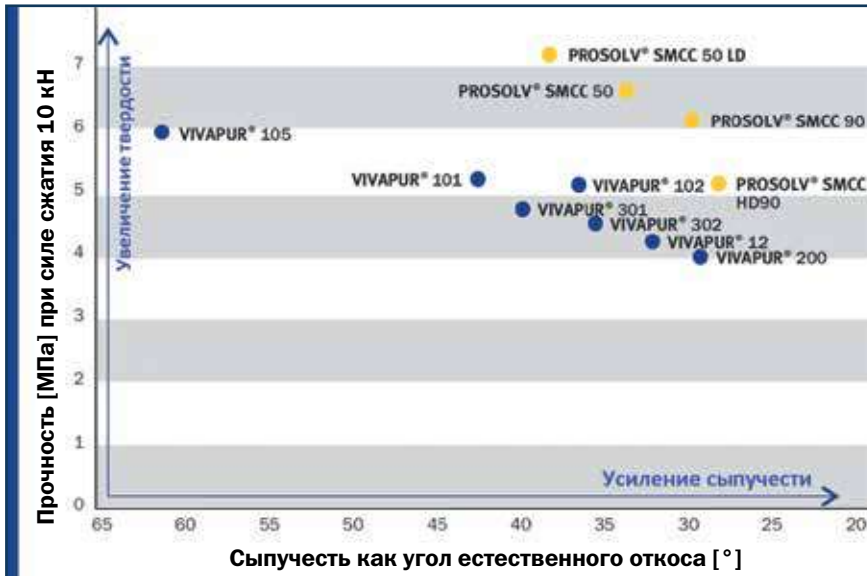


Рис. 4. PROSOLV® SMCC обеспечивает превосходную сыпучесть и прочность таблеток по сравнению с МКЦ VIVAPUR®

PROSOLV® SMCC 50 LD

Лучшее связующее вещество в своем классе.

PROSOLV® SMCC 50

Рецептуры, для которых важны оптимальная пресуемость и хорошая сыпучесть.

PROSOLV® SMCC 90

Рецептуры, в которых требуется баланс сыпучести и пресуемости.

PROSOLV® SMCC HD 90*

Рецептуры, которым необходимы оптимальная сыпучесть и связывание. Эта марка демонстрирует лучшее время дезинтеграции.

PROSOLV® SMCC 90 LM

Качество соответствует таковому PROSOLV® SMCC 90 и имеет более низкое влагосодержание (<3%).

*Для марки PROSOLV® SMCC HD 90 низкое влагосодержание доступно по запросу.

PROSOLV® SMCC решает эти задачи и предлагает дополнительные преимущества.

Физические свойства PROSOLV® SMCC

- Белый, легкосыпучий порошок
- Высокая степень белизны
- Практически не растворим в воде, ацетоне и безводном этаноле
- Химически инертный
- Высокая пресуемость
- Превосходная текучесть
- Повышенные смазывающие характеристики
- Улучшенные свойства смешивания
- Удельная площадь поверхности в пять раз больше по сравнению с таковой традиционной микрокристаллической целлюлозы (МКЦ)

- Использование не содержащего пыли коллоидного кремния диоксида повышает безопасность персонала.

Воздействие технологии PROSOLV®

Совместная обработка МКЦ с коллоидным кремния диоксидом (ККД) по технологии PROSOLV® способствует однородному распределению частиц ККД по всему продукту и по поверхности частиц МКЦ.

При малом увеличении обычная МКЦ и силикатированная МКЦ очень похожи с точки зрения размера и формы частиц.

Однако при большом увеличении электронная микроскопия выявляет различия в микроструктуре силикатированной МКЦ PROSOLV® SMCC (рис. 1) и обычной МКЦ (рис. 2).

Силикатирование делает порошок более рыхлым. Следовательно, он обеспечивает гораздо лучшую сыпучесть порошка по сравнению с традиционными марками МКЦ с теми же размерами частиц, что способствует повышению производительности благодаря большей скорости таблетирования.

По сравнению с традиционной МКЦ уникальная структура поверхности PROSOLV® SMCC обеспечивает превосходную гомогенность смеси и однородность состава даже для малых доз микронизированных АФИ.

Наконец, PROSOLV® SMCC имеет в 5 раз большую площадь поверхности, тем самым улучшая связующие свойства МКЦ (рис. 3). Это делает PROSOLV® SMCC идеальным выбором для рецептур с высокой дозировкой для прямого прессования и компактирования.*

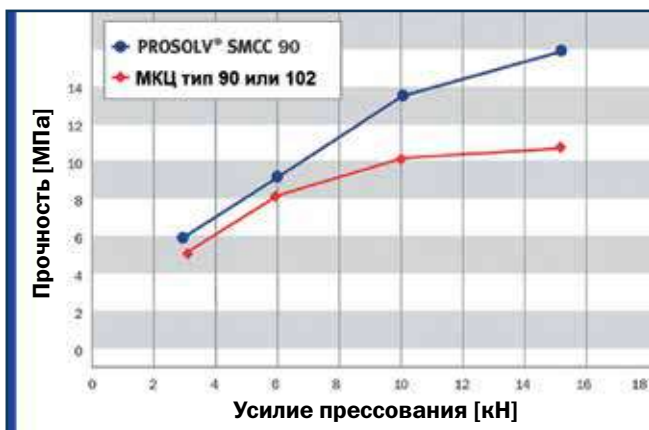


Рис. 5. Сравнение параметров прессования **PROSOLV® SMCC** и обычной МКЦ с одинаковым размером частиц

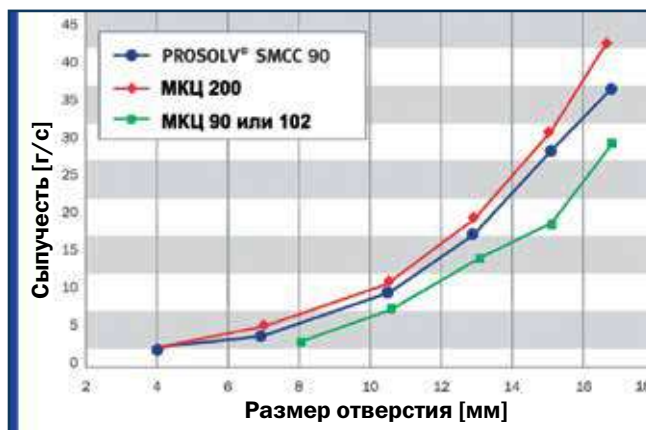


Рис. 6. Сравнение параметров сыпучести **PROSOLV® SMCC** и различных типов обычной МКЦ

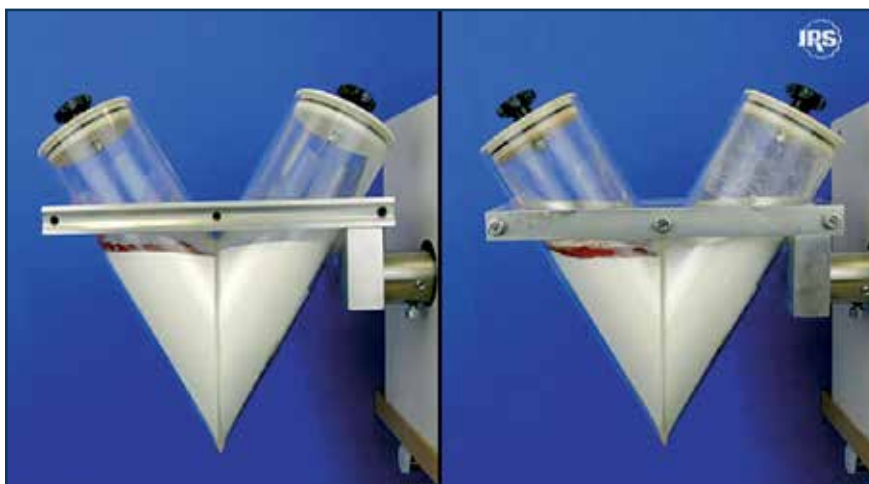


Рис. 7а. **PROSOLV® SMCC** (слева) и **VIVAPUR®** перед смешиванием с эталонным веществом железа оксид красный

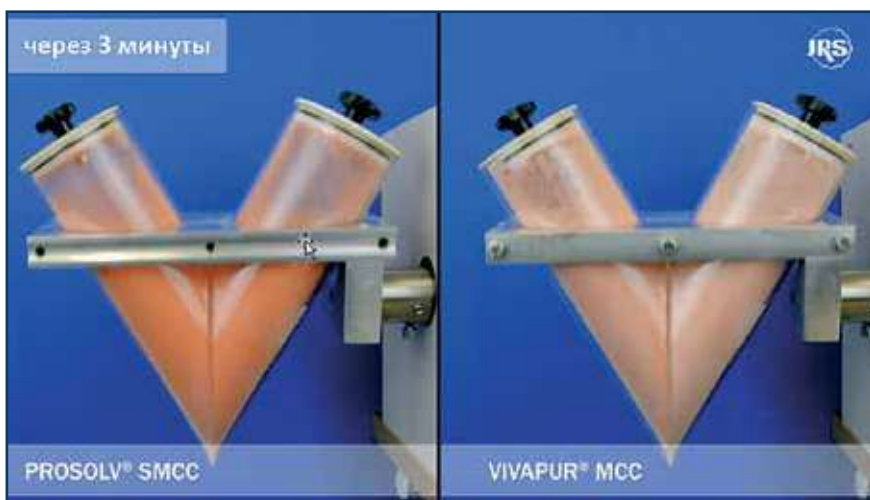


Рис. 7б. **PROSOLV® SMCC** (слева) и **VIVAPUR®** через 3 мин после смешивания с эталонным веществом железа оксид красный

Преимущества различных марок **PROSOLV® SMCC**

Широкий ассортимент марок **PROSOLV® SMCC** обеспечивает идеальное решение для самых сложных рецептур (рис. 4).

Преимущества **PROSOLV® SMCC**

PROSOLV® SMCC создает уникальные технические и производственные преимущества на протяжении всего жизненного цикла продукта, в том числе:

- быстрая разработка рецептур;
- отсутствие пыли;
- высокая сыпучесть;
- более прочные таблетки благодаря лучшей прессуемости;
- требуется меньше наполнителей при более низких дозировках;
- меньший размер таблеток;
- улучшенные характеристики смешивания;
- лучшая однородность;
- повышение скорости дезинтеграции;
- увеличенная производительность при производстве.

Типичное снижение содержания вспомогательных веществ при использовании **PROSOLV® SMCC**.

Рецептуры, в которые входит **PROSOLV® SMCC**, обычно требуют меньшего количества вспомогательных веществ, в том числе:

- на 30 – 50% меньше МКЦ/связующих;



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

- на 25 – 50% меньше лубрикантов;
- на 25 – 50% меньше разрыхлителей;
- не требуется кальция гидрофосфат;
- нет необходимости в дополнительном использовании ККД.

Функциональные преимущества

PROSOLV® SMCC имеет на 30 – 50% лучшую прессуемость, чем МКЦ. Он связывает АФИ с плохой прессуемостью, обеспечивает превосходную прессуемость при высоком содержании лекарственных веществ и отлично подходит для компактирования (рис. 5).

Объемный поток

PROSOLV® SMCC предлагает для таблетированных лекарственных форм баланс между лучшими в своем классе прессуемостью и сыпучестью. В дополнение к превосходной прессуемости силикатирование обеспечивает сыпучесть, сопоставимую с таковой МКЦ с удвоенным размером частиц (рис. 6).

Однородность смеси

На рис. 7а и 7б показаны **PROSOLV® SMCC 90** и **VIVAPUR® 102** до и после смешивания с красителем железа оксид красный.

В обоих случаях достигается хорошая однородность смеси.

Тем не менее смесь с **PROSOLV®** демонстрирует гораздо более высокую интенсивность цвета, чем соответствующая смесь с МКЦ.

Этот эффект связан с большей удельной площадью поверхности СМКЦ, которая способствует смешиванию, а, следовательно, и однородности состава для мелкодисперсных частиц АФИ.

Практический пример:

Уменьшение размера таблетки для более высокой дозировки лекарств

Сложности рецептуры

Данная рецептура с 19 активными веществами, включая растительные компоненты, требовала больших количеств как МКЦ, так и кальция гидрофосфата для достижения приемлемой прессуемости, но при этом имела значительное расслоение, низкую однородность состава и плохую сыпучесть. Из-за множества компонентов и большого объема наполнителей размер полученной таблетки также превышал заданные параметры.

Результаты изменения рецептуры

В результате использования **PROSOLV® SMCC** исчезла необходимость в добавлении кальция гидрофосфата. Достигнуты улучшенные показатели прессуемости, расслоения и однородности состава, а масса таблеток уменьшилась на 33%. Благодаря лучшим характеристикам сыпучести и улучшенному смешиванию

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 Коловидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

НОСИТЕЛИ

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической
Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные пеметы, 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 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

ProJect

CELONIC

www.jrspharma.com

JRS PHARMA
The Global Excipient Maker



JRS FAMILY
A Member of the JRS Group

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

000 «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

Таблица 1.
Сравнение рецептур с МКЦ/кальция гидрофосфатом и **PROSOLV® SMCC**
Низкая насыпная плотность, рецептура с большим числом АФИ

Рецептура с МКЦ/ДФК	PROSOLV® SMCC Рецептура
20% МКЦ 20% ДФК	7% PROSOLV® SMCC 90 ДФК не требуется
Низкая прессуемость	7% PROSOLV® SMCC 90 ДФК не требуется
Чрезмерная масса таблетки >1800 мг	Превосходное компактирование таблеток <ul style="list-style-type: none"> • Твердость 90 – 120 Н • Истираемость 0,08%
Низкая насыпная плотность Плохая сыпучесть активных веществ	Достигнута целевая масса <1300 мг
Значительное расслоение активных веществ <ul style="list-style-type: none"> • Мелкодисперсные частицы находятся на поверхности смеси 	Рецептура без расслоения <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшено отделение мелкодисперсных частиц • Относительное стандартное отклонение (RSD) массы таблетки <2%
 <p>1080 мг АФИ 720 мг наполнитель/ связующее</p> <hr/> <p>1800 мг</p>	 <p>1080 мг АФИ 80 мг PROSOLV® SMCC</p> <hr/> <p>1160 мг</p>

Таблица 2.
Исследованные рецептуры
Рецептура

Ингредиент	Массовая доля			
	RLD	A	B	C
АФИ	<5	<5	<5	<5
Лактоза	~65			
МКЦ	~20		~56	
PROSOLV® SMCC HD 90		~55	~37	>95
PROSOLV® SMCC 50		~36		
ККД	~9			
Натрия кроскармеллоза		~2		
Тальк	<0,6	<5		
Магния стеарат	>0,4	>0,4	>0,4	<0,4

RLD – референтный препарат
SMCC – силикатированная МКЦ
RSD – относительное стандартное отклонение

АФИ – активный фармацевтический ингредиент
А,В – пробная рецептура
С – окончательная рецептура

Таблица 3. Окончательная рецептура показала превосходную однородность состава на протяжении всего процесса таблетирования
Рецептура С, анализ однородности состава

Время	Ø – Извлечение, % (n=10)	RSD, %
Начало	98,6	0,5
Середина	97,1	0,5
Конец	98,7	1,2

нию увеличилась скорость таблетирования и повысилась эффективность производства.

Преимущества и эффективность производства

- Значительно уменьшено использование связующих веществ
- Полностью исключено использование кальция гидрофосфата
- Масса таблетки снижена на 33%
- Улучшены технологические характеристики
- Улучшена однородность содержимого таблеток
- Повышена эффективность производства, увеличено количество таблеток в партии

Практический пример: Упрощение разработки рецептуры низкодозированного структурообразующего активного вещества

Сложности рецептуры

Проблема этой рецептурной таблетированной лекарственной формы с низкой дозировкой одного активного вещества состоит в агломерации АФИ, при которой затрудняется смешивание и не обеспечивается однородность состава. Достижение успешных результатов было затруднено еще и тем, что был выбран процесс производства таблеток с прямым прессованием.

Результаты изменения рецептуры

Используя прогрессивную стратегию изменения рецептуры, ученые

Таблица 4. Регуляторный статус	
Страна	Регуляторный статус
Бразилия	Силикатированная МКЦ (NF, Ph. Eur.). ККД (Ph. Eur.) МКЦ и ККД внесены в список веществ, разрешенных к применению в пищевой промышленности
Канада	Силикатированная МКЦ. МФП НФ 2006-116 с Министерством здравоохранения Канады. МКЦ и ККД разрешены в качестве пищевых добавок в Правилах по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения Канады
Китай	Силикатированная МКЦ. Теперь доступен Перечень веществ, обязательных к декларированию Фармакопее КНР. Китайский МФП был представлен в конце 2018 г.
Европа	МКЦ (Ph. Eur.) ККД (Ph. Eur.) Предстоящая фармакопейная статья по совместно обрабатываемым вспомогательным веществам МКЦ, E 460 ККД, E 551
Япония	Силикатированная МКЦ, вспомогательные вещества в Фармакопее Японии
США	Силикатированная МКЦ. СМКЦ НФ указан в Базе данных по неактивным компонентам FDA, мастер-файл препарата № 12150. МКЦ и ККД в целом признаны безопасными и указаны в Перечне пищевых добавок FDA и справочнике FDA «Everything Added to Food in the United States» (EAFUS)

разработали низкодозовую рецептуру для прямого прессования, подходящую для производства зависимых от дозы прочных таблеток с превосходной однородностью состава. Число наполнителей было сокращено с пяти до двух. Во время масштабирования также уменьшилась необходимость в использовании лубрикантов.

Преимущества и эффективность производства

- Сокращенное число используемых наполнителей
- Быстрая и простая разработка рецептур
- Упрощенный процесс производства
- Сокращенные сроки производства
- Улучшенная однородность состава.

Нормативная информация

PROSOLV® SMCC – агломерированный композит из МКЦ (Ph. Eur., USP-NF, JP) и ККД (Ph. Eur., USP-NF, JP) легкая безводная кремниевая кислота. Он включен во второе дополнение к NF 27, Фармакопею Японии и перечислен в Базе данных по неактивным ингредиентам (IID) на веб-сайте Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) как утвержденный ингредиент в заявках на регистрацию нового лекарственного средства (NDA). **PROSOLV® SMCC** имеет одобрения регулирующих органов на всех основных рынках, в том числе в США, Европе, Японии, Мексике, Австралии, Индии и Китае. Имеются TUP, QbD и первичный анализ примесей.

Упаковка, образцы и хранение

Хранение

Хранить в оригинальной упаковке. Защищен от избыточного тепла и влаги. Вскрытая упаковка должна быть закрыта или хранить ее следует таким образом, чтобы обеспечить защиту продукта, аналогичную оригинальной.

Упаковка

Доступно в мешках, бочках и биг-бэгах.

Доступны размеры образцов в упаковках 400 г и 2 кг.

Высокая надежность поставок, гарантированная многочисленными производственными площадками GMP, расположенными на двух континентах.

Практические примеры

Практические примеры и примеры рецептур предоставляются по запросу. Для получения дополнительной информации свяжитесь, пожалуйста, с вашим торговым представителем или посетите сайт www.jrspharma.com. □



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

