

КОЛЛОИДНАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА VIVAPUR® MCG ОТ КОМПАНИИ



■ Александра Гайченко, ООО «Реттенмайер Рус» филиал JRS Pharma в России

VIVAPUR® MCG – новое вспомогательное вещество для жидких лекарственных форм. Жидкие лекарственные формы – распространенный и популярный подход для применения в препаратах: для детей, пожилых людей или животных. Основной проблемой при разработке новых препаратов является нестабильность коллоидных систем, проявляющаяся в флуктуации и седиментации.



VIVAPUR® MCG является композитным вспомогательным веществом, состоящим из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и натрия карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Это уникальный суспендирующий агент и стабилизатор, используемый в широком диапазоне жидких лекарственных форм.

Благодаря уникальному механизму стабилизации он используется почти для любых активных фармацевтических субстанций (АФС), а коллоидная целлюлоза позволяет перейти от таблетки к более эффективной суспензии.



Таким образом, MCG – это больше, чем загуститель. Он гарантирует высокую однородность дозирования и отличную стабильность в течение долгого срока хранения суспензии без необходимости чрезмерного увеличения вязкости.

VIVAPUR® MCG – РАЗЛИЧНЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

VIVAPUR® MCG 811 P – ваш первый выбор. Композит из МКЦ и Na-КМЦ от JRS Pharma.

- Улучшенное распределение частиц
- Низкая чувствительность к кислотам и солям (по сравнению с 591 типами)
- Требуется более низкая дозировка
- Быстрая стабилизация частиц благодаря ускоренному гелеобразованию
- Улучшенные реологические характеристики (высокая точка текучести, вязкость и низкий показатель \tan)

VIVAPUR® MCG 591 P стабилизирующий агент для «готовых к использованию» суспензий и назальных спреев.

- Рекомендуемый тип для ресуспендируемых порошков и пероральных суспензий, которые активируются потребителем после добавления воды
- Надежная функциональность независимо от жесткости воды
- Подходит для порошковых смесей и процессов грануляции
- Для ресуспендирования подходит ручное взбалтывание
- Устойчив в широком диапазоне pH, к солям и нагреванию
- Высокая тиксотропность

Таблица 1. Характеристики различных типов VIVAPUR® MCG

| VIVAPUR® MCG | 591 P | 611 P | 811P |
|-------------------------|---|--|--|
| Вязкость после 30 сек | 39-90 mPa s (1,2%) | 50-118 mPa s (2,6%) | 2400-5600 mPa s (2,6%) |
| Вязкость после 24 часов | 1000-1600 mPa s (1,2%) | 1500-2100 mPa s (2,6%) | 5000-6000 mPa s (2,6%) |
| $\tan \delta^*$ | 0,09-0,10 | 0,19-0,21 | 0,085-0,095 |
| Потери при сушке | max 6,0% | max 6,0% | max 6,0% |
| Содержание Na-КМЦ | 8,3-13,8% | 11,3-18,8% | 11,3-18,8% |
| Размер частиц | >250 μ m max 0,1% >45 μ m max 45% | >250 μ m max 0,1% >45 μ m max 50% | >250 μ m max 3% |
| Применение | Фармацевтические суспензии, назальные спреи, пероральные пасты и эмульсии | Порошки для суспензий | Фармацевтические суспензии, назальные спреи, пероральные пасты и эмульсии, порошки для суспензий |

* $\tan \delta$ является показателем эластичности и стабилизации сетки геля, чем ниже \tan , тем лучше стабильность.

VIVAPUR® MCG используется в качестве суспендирующего агента, стабилизатора, эмульгатора и загустителя для:

- Пероральных суспензий
- Обезболивающих для животных
- Назальных спреев
- Ресуспендируемых порошков
- Пероральных паст
- Кремов, спреев и лосьонов

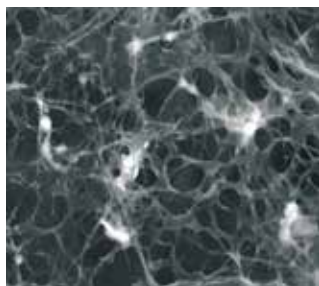


Рис. 1: Электронная фотография АФС (белые пятна), которые заключены в трехмерной сетке целлюлозы, которая образована суспензией VIVAPUR® MCG

VIVAPUR® MCG – УНИКАЛЬНАЯ ТРЕХМЕРНАЯ СЕТКА

После активации в воде, VIVAPUR® MCG образует трехмерную сетку нерастворимых волокон целлюлозы (Рисунок 1). Na-КМЦ действует как защитный коллоид, предотвращающий повторную агрегацию микрокристаллической целлюлозы и обеспечивает легкость диспергирования. Все АФС частицы могут быть однородно распределены в трехмерной сетке, предотвращая осаднение.

АФИ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА



VIVAPUR® MCG – РЕШЕНИЕ С МНОГИМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ

VIVAPUR® MCG является сыпучим, практически беспыльным порошком. После активации MCG образует непрозрачную белую дисперсию, которая маскирует нерастворимые частицы, образуя гомогенную суспензию. Активированный VIVAPUR® MCG не имеет запаха и вкуса, имеет однородную нелипкую структуру, совместим с ароматизаторами, что очень важно для применения в педиатрической практике.

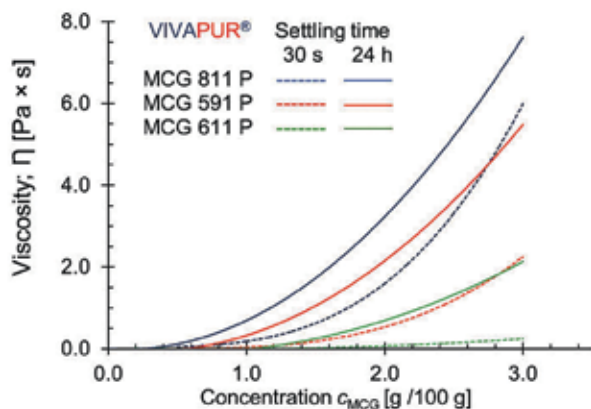


График. 1: Влияние концентрации различных типов VIVAPUR® MCG на измеренную вязкость непосредственно после активации (30 сек) и через 24 часа.

Плотность сетки MCG зависит от концентрации применяемого VIVAPUR® MCG (граф. 1). Чем выше концентрация, тем плотнее трехмерная сетка и лучше распределение твердых частиц, таких как API. Таким образом, требуемые характеристики и вязкость могут легко регулироваться в зависимости от используемой концентрации. Вязкость увеличивается в основном в течение первого часа и остается постоянной уже через 24 часа после активации (граф. 2).

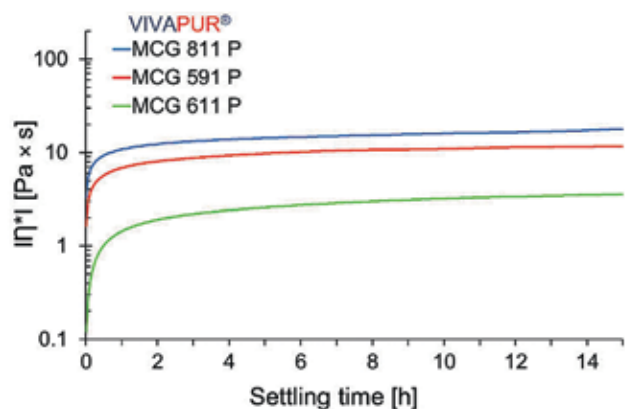


График. 2: Увеличение вязкости дисперсии, приготовленной с различными типами 2% VIVAPUR® MCG во время осаждения.

VIVAPUR® MCG – ГЕЛЬ, КОТОРЫЙ ПРОЯВЛЯЕТ СВОЙСТВА ЖИДКОСТИ

При механическом воздействии (взбалтывании) дисперсия MCG показывает уменьшение вязкости и становится жидкой. И если её оставить в покое, то произойдет регенерация вязкости. Это так называемое «тиксотропное поведение» позволяет:

- Отлично орошать в случае назальных спреев
- Легко дозировать через дозаторы в случае обезболивающих препаратов для животных
- Легко использовать пероральные суспензии для детей после кратковременного взбалтывания
- Легко проглатывать препарат для пожилых людей
- Идеально соблюдать режим приема и дозировку лекарства

JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

PROSOLV® Высокофункциональные вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Глицерат, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®, HEWETEN®
Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®
Декстраты

VIVAPHARM® Povidones
Повидоны и Колповидоны

Функциональные Наполнители

ARBOCEL®
Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®
Дикальций Фосфат, Дигидрогенный Фосфат Кальция, Кальций Фосфат, Трикальций Фосфат

COMPACTROL®
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres
Сахарные перлеты, без ГМО

Лубриканты

PRUV®
Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®
Гидрированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Натрий Крахмал Гликолат, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®
Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®
Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone
Поливинилирролиден, поперечно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Добавки Кальция

CALCIUM CARBONATE
Кальция Карбонат

PressCAL®
Композиты для Прямого Прессования на основе Кальция Карбоната

Покрывает

VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC
Гипермеллоза

Технологии

PROSOLV®
Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

Project **CELONIC**
Члены семейства JRS Pharma

JRS PHARMA **JRS** FAMILY
• Excipients • Coatings
• Biopharma Services • Technical Services

115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.retttenmaier.ru
www.jrspharma.com

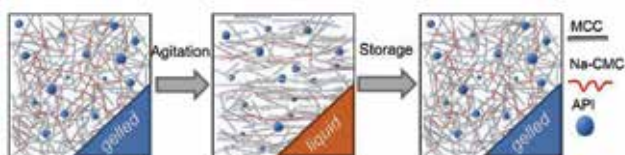


Рисунок 2: При взбалтывании, волокна повторяют это движение и выстраиваются в соответствующем направлении. Тем самым, трехмерная сетка ослабевает и вязкость уменьшается. Таким образом, лекарственная форма становится жидкой и легко и равномерно вытекает из емкости. Вскоре после окончания механического воздействия, целлюлозные волокна обратно запутываются и образуют трехмерную сеть.

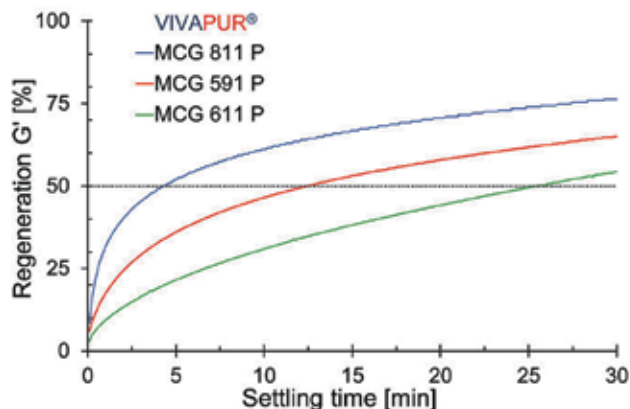


График 3: Регенерация дисперсий (2 %w/v) VIVAPUR® MCG после высокого усилия сдвига была применена сила. G' = модуль упругости был выбран в качестве параметра регенерации для геля.

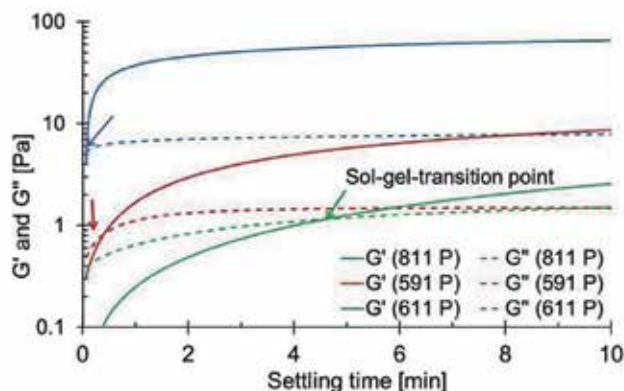


График 4: Начало гелеобразования начинается после первых нескольких секунд наступившего спокойствия раствора и обеспечивает быструю стабилизацию частиц. Время гелеобразования определяется как пересечение модуля вязкости (G'' , пунктирная линия) и упругости (G' , сплошная линия). Различные типы VIVAPUR® MCG измерялись колебания реометра при 2 % w/v концентрации.

После использования дисперсия восстановит стабилизирующую способность, результатом чего станет долгосрочная стабильность и однородность дозирования. Хотя полная регенерация вязкости после встряхивания произойдет в течение нескольких часов (граф. 3), частицы стабилизируются в течение нескольких секунд после перемешивания (граф. 4). Причиной этого эффекта является быстрое гелирование нерастворимых волокон целлюлозы, которые строят трехмерные сети, имеющие предел текучести и предотвращают осаждение твердых частиц. Для стабильности суспензии качество целлюлозной сетки очень важно. Оно может быть выражено пределом текучести и показателем τ_{24h} , который является отношением между вязкостью суспензии и эластичностью. Качество целлюлозных сетей возрастает с уменьшением значения показателя τ_{24h} (таб. 1), который относится к более высокому проценту упругости.

VIVAPUR® MCG – ПОЛНОСТЬЮ СОВМЕСТИМЫЙ И НАДЕЖНЫЙ СТАБИЛИЗАТОР

VIVAPUR® MCG совместим с широким диапазоном ингредиентов, используемых для суспензий – сахара, сахарные спирты, искусственные подсластители, смачивающие агенты, спирты, неионные поверхностно-активные вещества или консерванты (граф. 5).

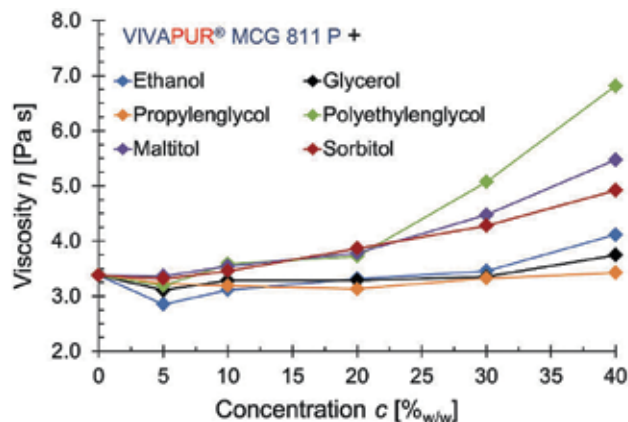


График 5: VIVAPUR® MCG совместим с широким спектром общих ингредиентов, таких как подсластители, спирты, консерванты, поверхностно-активные вещества, ароматизаторы, красители.

До 2% w/v концентрации (VIVAPUR® MCG 591 P и 811 P) и до 5% w/v концентрации (VIVAPUR® MCG 611 P) допускается использование хлорида натрия, если он будет добавлен после того, как MCG был активирован в дистиллированной воде. Если необходимо использование большего количества растворимых буферных солей, то к ди- или трехвалентным катионам, являющимися частью суспензии, необходимо добавить дополнительные защищающие коллоиды (8 - 30% от общего количества), такие, как ксантановая камедь, метилцеллюлоза или ГПМЦ, они помогут предотвратить флокуляцию трехмерной сетки.

VIVAPUR® MCG – ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ И РЕЦЕПТУРЫ

- Выдерживает стерилизацию при длительном нагревании (граф. 6)
- Показывает отличную стабильность при низких температурах
- Может быть диспергирован в горячей или холодной воде
- Стабилен в широком диапазоне pH (граф. 7)

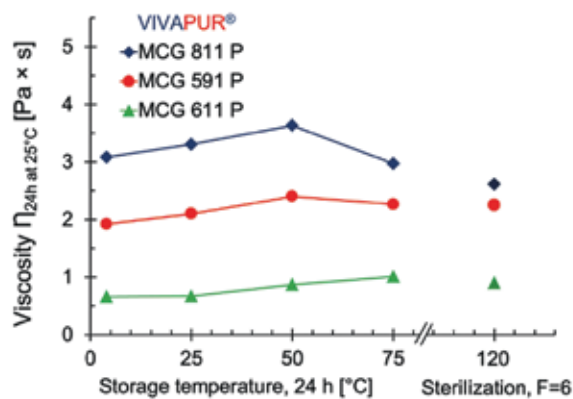


График 6: Влияние температуры на вязкость

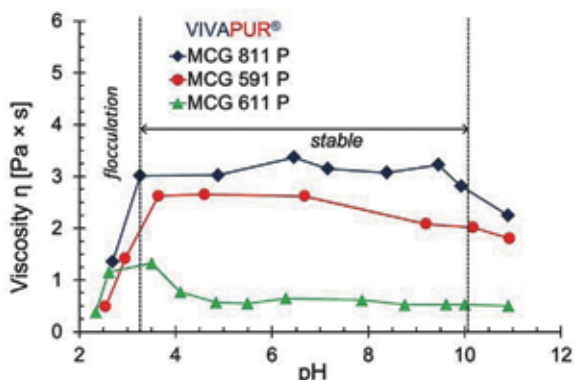


График 7: VIVAPUR® MCG демонстрирует стабильность в широком диапазоне pH

Готовые к использованию пероральные суспензии и обезболивающие

| Пероральная суспензия парацетамола | | Триклабендазол (10 %) для приготовления пероральной суспензии для ветеринарии | |
|---|------------|---|------------|
| Компоненты | (г/100 мл) | Компоненты | (г/100 мл) |
| Парацетамол | 3,20 | Триклабендазол | 10,0 |
| VIVAPUR® MCG 811 P | 0,70 | VIVAPUR® MCG 811 P | 1,40 |
| Дистиллированная вода для активации MCG | 30,0 | Дистиллированная вода для активации MCG | 45,0 |
| Ксантановая камедь | 0,20 | Пропиленгликоль | 15,0 |
| Сахароза | 30,0 | Сорбитол | 10,0 |
| Глицерол | 5,0 | Твин 80 | 0,20 |
| Лимонная кислота(безводная) | 0,22 | Метилпарабен | 0,10 |
| Натрия цитрат дигидрат | 0,25 | Пропилпарабен | 0,04 |
| Твин 80 | 0,10 | Бензойная кислота | 0,10 |
| Бензоат натрия | 0,20 | Семитиконовая эмульсия | 0,06 |
| Бутилпарабен | 0,025 | Краситель/ароматизатор | q.s. |
| Натрия сахарин | q.s. | Дистиллированная вода до требуемого объема | q.s. |
| Краситель/ароматизатор | q.s. | | |
| Дистиллированная вода | q.s. | | |

Рекомендации по приготовлению готовых к использованию пероральных суспензий:

1. Добавьте VIVAPUR® MCG в деионизированную воду (макс. 5% w/v). Не добавляйте никакие другие ингредиенты на данном этапе.

2. Далее необходимо активировать VIVAPUR® MCG. Для этого можно использовать коллоидную мельницу при максимальных оборотах или гомогенизатор минимум 150 bar в течение 3-10 минут. Затем суспензию необходимо оставить в покое не менее 15 минут.

3. Растворите необходимые растворимые ингредиенты в оставшейся воде. Смешивайте все жидкости и остальные ингредиенты при среднем перемешивании.

4. Доведите до требуемого уровня pH, простерилизуйте, если это требуется. Избегайте попадания пузырьков воздуха, особенно на этапах 2 и 3. Рекомендуется провести дегазацию.



Рисунок 3: Приготовление суспензии VIVAPUR® MCG

РЕСУСПЕНДИРУЕМЫЙ ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ

Многие антибиотики склонны к разложению в водной среде, что впоследствии приводит к короткому сроку годности в жидком виде. Для того, чтобы получить большой срок годности, желательно хранить лекарства без воды и добавлять воду только, когда Вы хотите их употреблять. VIVAPUR® MCG предназначен для сухой смеси порошков.

VIVAPUR® MCG 611 P – это рекомендованный тип для ресуспендирования, что обеспечивает следующие преимущества:

- Легкость в активации (можно встряхивать вручную)
- Надежную функциональность, независимо от жесткости воды
- Однородность дозирования API
- Предотвращение оседания твердых частиц
- Точную дозировку и соблюдение пациентом режима приема лекарств
- Долговременную стабильность

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

| Отличная стабильность и однородность дозирования | Регуляторные аспекты |
|--|---|
| Устойчивость в широком диапазоне pH (3,5-10) | Халяль & кошерный сертификаты |
| Совместимость с широким спектром ингредиентов | Маркировка в соответствии с Ph.Eur., USP |
| Высокая тиксотропность | Без GMO / BSE / TSE |
| Однородность дозирования по капле | Неживотного происхождения |
| Легко течет и хорошо орошает | Производится по стандартам GMP |
| Отличная долгосрочная стабильность при сравнительно низкой вязкости из-за нерастворимой целлюлозной трехмерной сетки | Содержание остаточных растворителей соответствует требованиям USP <467> |
| Стабилен при стерилизации | Разрешен для ветеринарных препаратов |
| Обладает высоким пределом текучести | Разрешен для педиатрических суспензий |
| Комбинируется и с другими стабилизаторами | Разрешен для нутрицевтиков |
| Удобство применения в производстве | Удобство применения для пациентов |
| Практически безпыльный порошок | Без запаха и вкуса |
| Можно использовать в холодной и горячей воде | Низкая калорийность |
| Долгий срок хранения | Не обладает слабительным эффектом |
| Отличная сыпучесть порошка | Ровная структура |
| Тиксотропность позволяет облегчить технологический процесс | Легкость при проглатывании |
| | Нелипкий |

Любые свои вопросы, предложения и пожелания Вы можете направить по email:

info@rettenmaier.ru

Александра Гайченко, Светозар Пчелинцев

ООО «Реттенмайер Рус» филиал концерна JRS®
+7 (495) 276-06-40