



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 флоккуляции 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

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

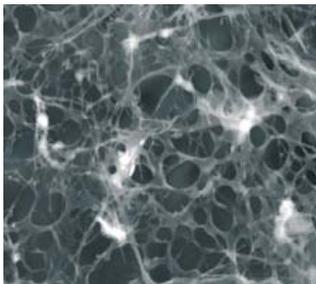


Рис. 1: Электронная фотография АФС (белые пятна), которые заключены в трехмерной сетке целлюлозы, которая образована суспензией VIVAPUR® MCG

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 осадение.

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 – 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.

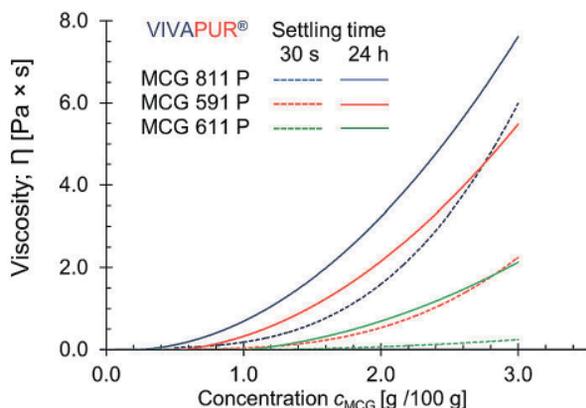


График. 1: Влияние концентрации различных типов VIVAPUR® MCG на измеренную вязкость непосредственно после активации (30 сек) и через 24 часа.

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).

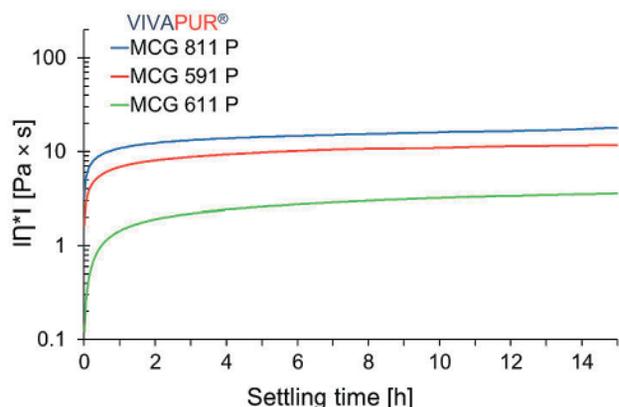


График. 2: Увеличение вязкости дисперсии, приготовленной с различными типами 2% VIVAPUR® MCG, во время осаждения.

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**
Симкапированная Микрокристаллическая Целлюлоза
- PROSOLV® EASYtab SP**
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрий Крахмала Гликолят, 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 Коповидоны

Функциональные Наполнители

- ARBOCEL®**
Порошковая Целлюлоза
- EMCOMPRESS®**
Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция, Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат
- COMPACTROL®**
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

- VIVAPUR® MCC SPHERES**
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы
- VIVAPHARM® Sugar Spheres**
Сахарные pellets, без ГМО

Лубриканты

- PRUV®**
Натрия Стеарил Фумарат
- LUBRITAB®**
Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

- VIVASTAR®, EXPLOTAB®**
Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия
- VIVASOL®**
Кроскармеллоза Натрия
- EMCOSOY®**
Полисахариды Сои
- VIVAPHARM® Crospovidone**
Поливинилпирролидон, 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

Покртия

- VIVACOAT®**
Готовая система пленочного покрытия
- VIVAPHARM® HPMC**
Гипромеллоза

Технологии

- PROSOLV®**
Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

- Project**
 - CELONIC**
- Члены семейства JRS Pharma

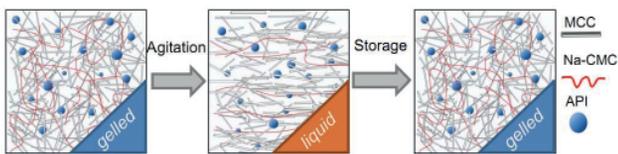


Рисунок 2: При взбалтывании, волокна повторяют это движение и выстраиваются в соответствующем направлении. Тем самым, трехмерная сетка ослабевает и вязкость уменьшается. Таким образом, лекарственная форма становится жидкой и легко и равномерно вытекает из емкости. Вскоре после окончания механического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

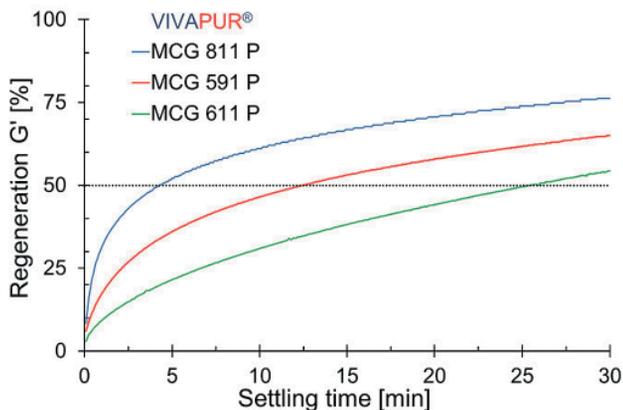


График 3: Регенерация дисперсий (2 % w/v) VIVAPUR® MCG после высокого усилия сдвига была применена сила. G' = модуль упругости был выбран в качестве параметра регенерации для геля.

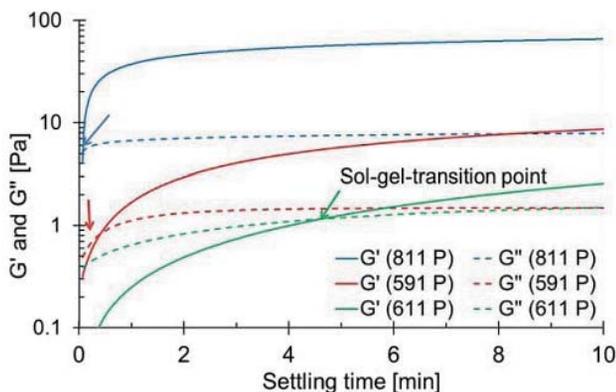


График 4: Начало гелеобразования начинается после первых нескольких секунд наступившего спокойствия раствора и обеспечивает быструю стабилизацию частиц. Время гелеобразования определяется как пересечение модуля вязкости (G'' , пунктирная линия) и упругости (G' , сплошная линия). Различные типы VIVAPUR® 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_{ap} , который является отношением между вязкостью суспензии и эластичностью. Качество целлюлозных сетей возрастает с уменьшением значения показателя τ_{ap} (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).

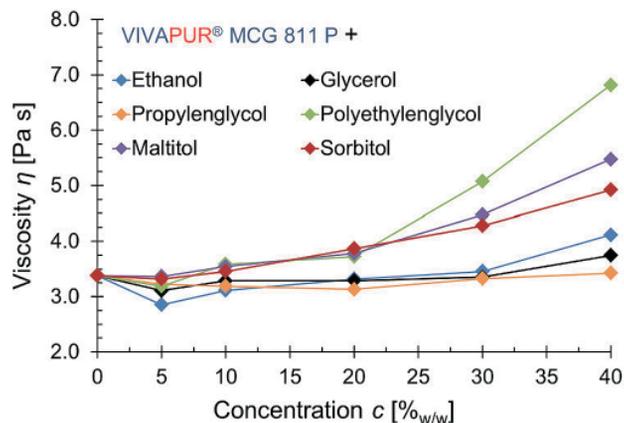


График 5: VIVAPUR® MCG совместим с широким спектром общих ингредиентов, таких как подсластители, спирты, консерванты, поверхностно-активные вещества, ароматизаторы, красители.

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)

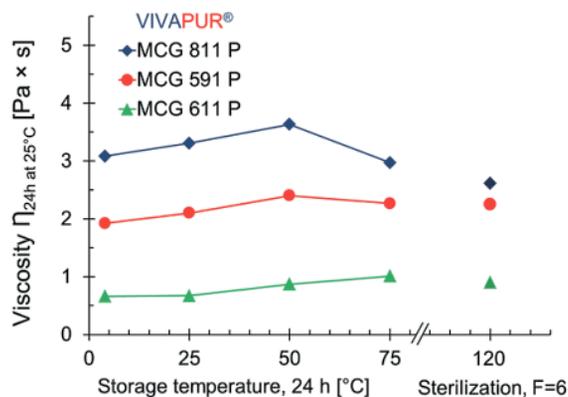


График 6: Влияние температуры на вязкость

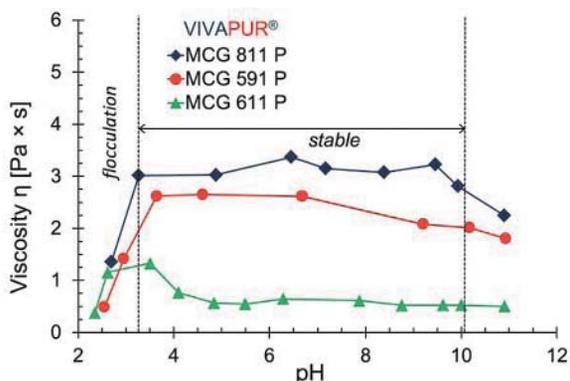


График 7: VIVAPUR® MCG демонстрирует стабильность в широком диапазоне pH

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.

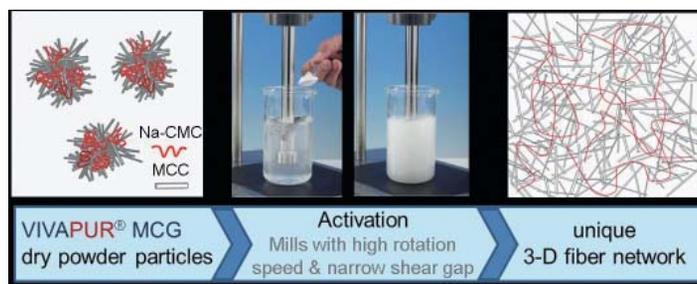


Рисунок 3: Приготовление суспензии VIVAPUR® MCG

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 длянутрицевтиков
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