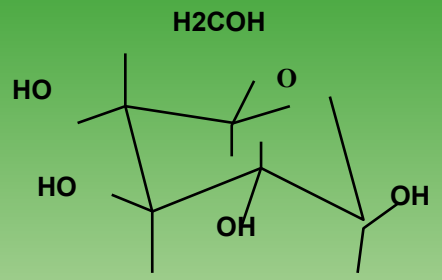
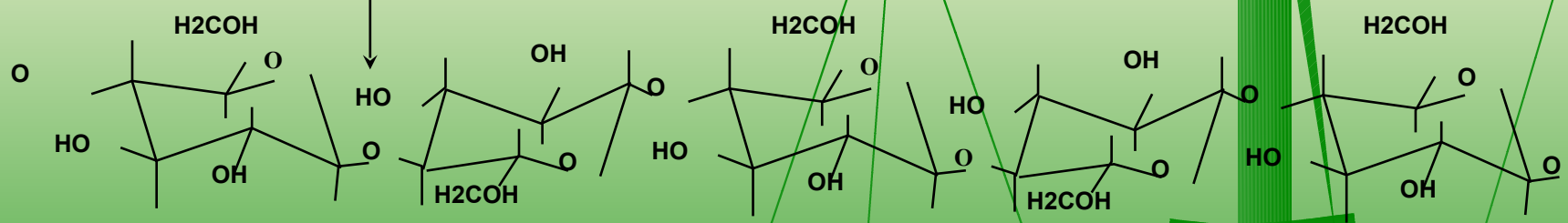
Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych

Czym jest celuloza ?



ß -Glucose

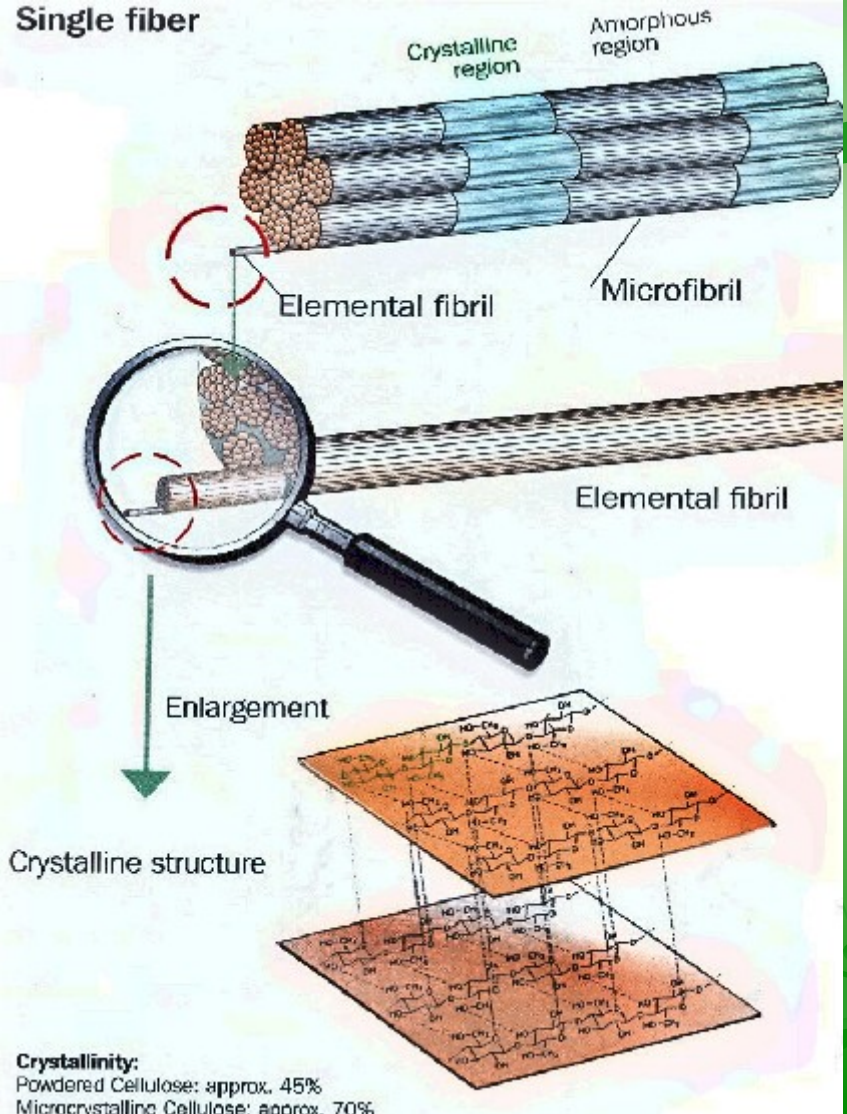


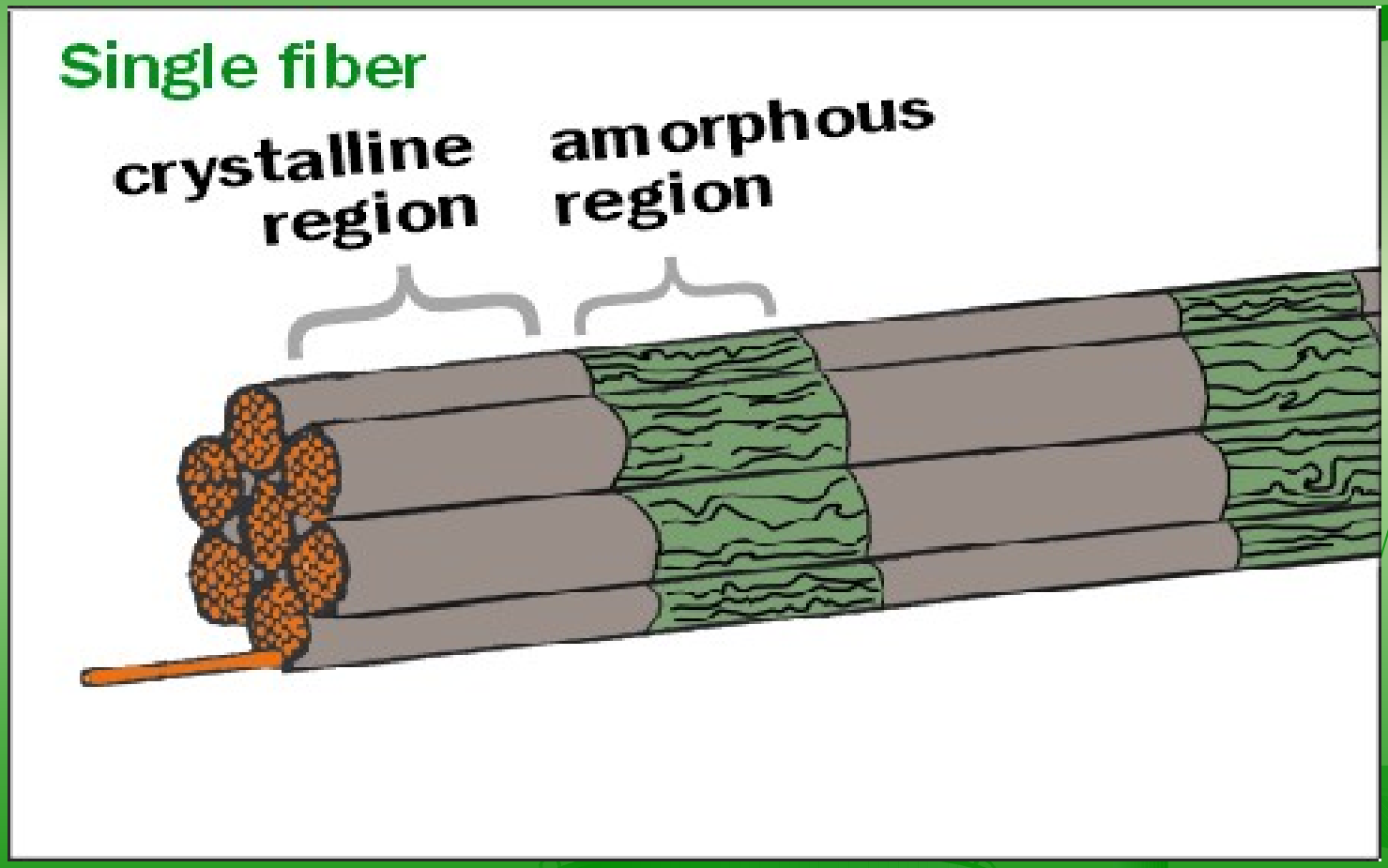
Cellulose

Celuloza (błonnik)

- jest naturalnym polimerem (biopolimer), polisacharydem zbudowanym z cząsteczek D-glukozy, połączonych wiązaniem β-1,4-glikozydowymi. β pozwala celulozie na tworzenie bardzo długich prostych łańcuchów.
- W policząsteczce mikrowłókna celulozy występują symetrycznie fragmenty o sprecyzowanej strukturze krystalicznej a także przemiennie segmenty amorficzne

W fibrylach celulozy wiązania wodorowe tworzone są również pomiędzy poszczególnymi łańcuchami,




Single fiber
crystalline region
amorphous region

- mikrokrystaliczna celuloza znalazła powszechne zastosowanie do wytworzenia produktu farmaceutycznego z środkami leczniczymi o heterogennych preferencjach krystalograficznych (powstawanie struktur amorficznych podczas procesu technologicznego) a przede wszystkim ze względów ekonomicznych służy do komprymacji metodą bezpośredniego tabletkowania preparatów generycznych

- Współcześnie : mikrokrystaliczna celuloza/laktoza (~niezależnie od typu) stanowi alternatywę w stosunku do granulatu prostego
- Biofarmaceutyczny system klasyfikacji środków leczniczych (BCS-) sprzyja wykorzystaniu mikrokrystalicznej celulozy jako nośnika dla niejonowych surfaktantów, zwiększają rozpuszczalność struktur lipofilowych o

  HLB 6<10

silifikowana celuloza

- Jest mieszaniną 98 %celulozy mikrokrystalicznej i 2% krzemionki koloidalnej (SiO_2)
- Dzięki temu posiada nanostrukturanną powierzchnię, pięciokrotnie większą w stosunku do materiału wyjściowego
- Mikrokrystaliczna celuloza i jej modyfikacje są substancjami pomocniczymi w technologii postaci leku otrzymywanymi ze źródeł odnawialnych a także są wolne od GMO

- Do wytworzenia sproszkowanej celulozy i jej mikrokrystalicznych odmian wykorzystuje się celulozę najwyższej jakości pochodzącą z drzew liściastych którą oferuje Skandynawia (Finlandia, Szwecja) i USA.
- Istotne różnice aplikacyjne pomiędzy tymi dwoma rodzajami celulozy wynikają z odmienności procesów technologicznych

Różnice pomiędzy PC i MCC

- MCC
- PC

VIVAPUR®
ARBOCEL®

Cellulose

Obróbka mechaniczna → **ARBOCEL®**
Celuloza Sproszkowana

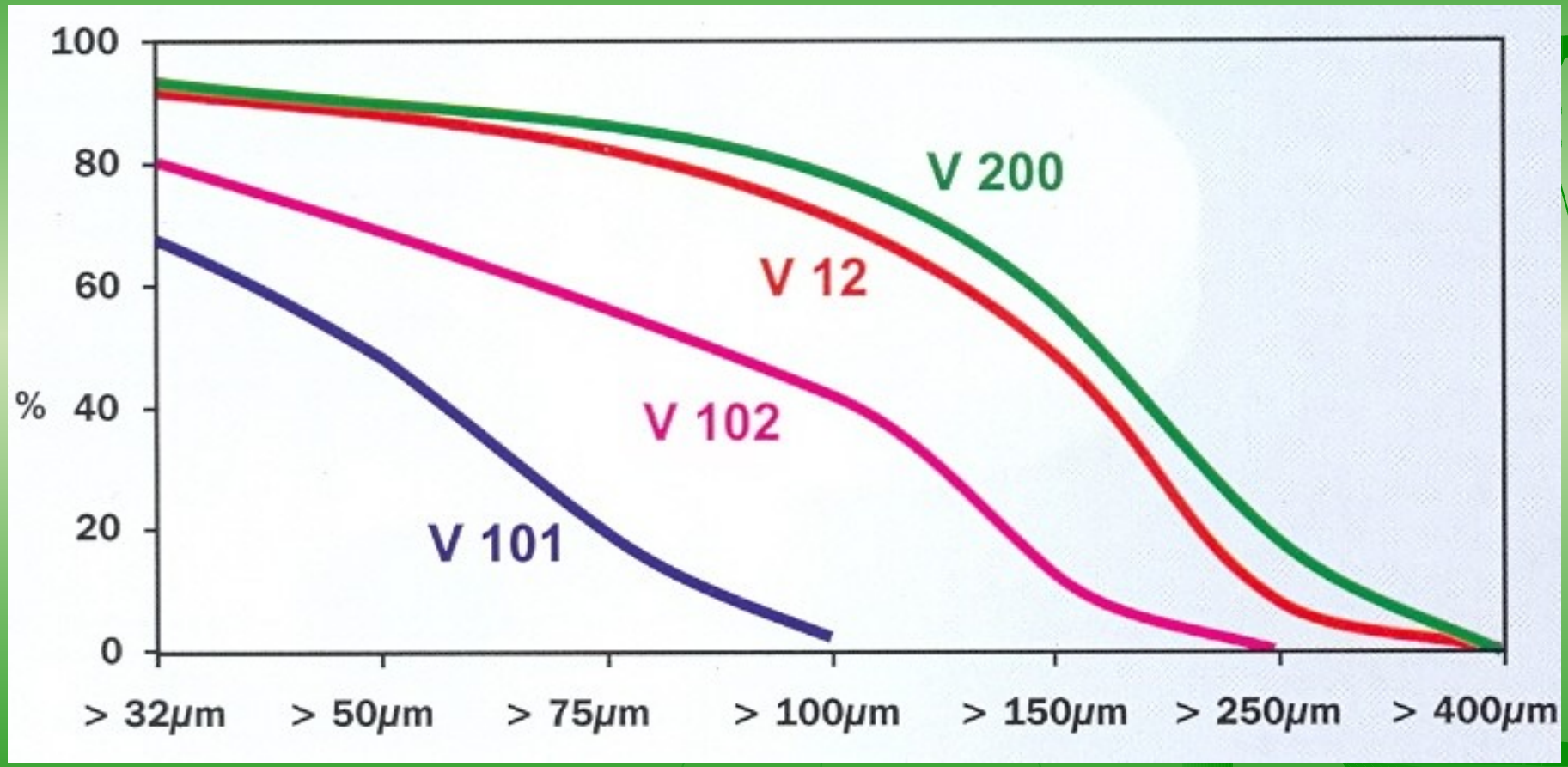
Hydroliza kwaśna → **Obróbka mechaniczna na mokro** → **VIVAPUR®**
Celuloza Mikrokrystaliczna

Parametry farmakopealne	Celuloza sproszkowana	Celuloza mikrokrystaliczna
1.Charakterystyka morfologiczna i analeptyczna	Biały granulat lub proszek o obojętnym smaku i zapachu	Biały proszek o obojętnym smaku i zapachu
2. Test identyfikacyjny*	Sproszkowana celuloza osadza się, oddziela się od warstwy cieczy	Mikrokrystaliczna celuloza pozostaje zawiesiną nie oddziela się klarowna warstwa cieczy
3. pH (a_{H+})	5,0 ~ 7,5	5,0 ~ 7,5
4. Zawartość metali ciężkich	max 10 ppm	max 10 ppm
5. Pozostałości po wyżarzeniu	max 0,3%	max 0,1%
6. Zawartość części składowych rozpuszczalnych w wodzie	max 1,5%	max 0,24%

Typ celulozy sproszkowanej*	Granulometryczna wielkość włókna	Zawartość wilgoci - %	Ciężar nasypowy g/cm^3	Kąt zasypowy ~α	Preferencje technologiczne – zakres aplikacyjny
1. Vitacel M80 Arbocel M80	80 µm 60 µm	max 6%	0,22 0,22	< 62°	Dla wszystkich procesów tabletkowania. W procesie bezpośredniego tabletkowania stosować w mieszaninie z Vitacelem A 300
2. Vitacel F 120	120 µm	max 6%	0,20		Przede wszystkim do procesu wstępnego granulowania ze względu na doskonałe właściwości wiążące
3. Vitacel P 290 Arbacel P 290	50 µm 70 µm	max 6%	0,30 0,30	< 49°	Właściwości aplikacyjne jak celulozy mikrokrystalicznej typ 101. Aplikacyjnie przeznaczona dla wszystkich procesów tabletkowania, szczególnie do granulowania na mokro.
4.Vitacel A 300 Arbacel A 300	300 µm 200 µm	max 6%	0,35 0,35	< 36°	Doskonały współczynnik płynięcia. W połączeniu z Arbocelem N80 jest często stosowana w bezpośrednim tabletkowaniu.

* producent JRS PHARMA

Typ celulozy mikrokrystalicznej	Średnie wielkości włóknin	Zawartość wilgoci - max	Ciężar nasypowy g/cm^3	Kąt zasypu ~α	Preferencje technologiczne – zakres apliacyjny
1. Vivapur 105	25µm	5%	~0,23		Nośnik stosowany do środków leczniczych nie dających się wykrystalizować oraz przy ekstraktach roślinnych. Pochłania substancje oleiste, stosowany przy produkcji czopków.
2. Vivapur 101	50 µm	5%	~0,30	<45°	Nadaje się do wszystkich procesów tabletkowania, szczególnie do granulowania na mokro i sferonizacji
3. Vivapur103	50 µm	5%	~0,30		Stosowany do tabletkowania higroskopijnych środków leczniczych. Ochrona przed wilgocią środka leczniczego
4. Vivapur 301	50 µm	5%	~0,40		Stosowany dzięki większemu ciężarowi nasypowemu i lepszej płynności do produkcji małych tabletek.
5.Vivapur 102	100 µm	5%	~0,33	<42°	Stosowany do bezpośredniego tabletkowania i wypełniania kapsułek.
6. Vivapur112	100 µm	5%	~0,33		Opracowany do zastosowań, gdzie koniecznym jest uniknięcie nadmiaru wilgoci
7. Vivapur 302	100 µm	5%	~0,40		Opracowany dzięki większemu ciężarowi nasypowemu i lepszej płynności do produkcji małych tabletek z ekstraktemi roślinnymi
8. Vivapur 12	~ 160 µm	5%	~0,39	<36°	Bardzo dobry środek wiążący i regulujący płynność masy tabletkowej. Stosowny do bezpośredniego tabletkowania.
9. Vivapur 200	~ 180 µm	5%	~0,38	<36°	Najlepsza płynność, doskonały środek regulujący zsypywalność w procesie bezpośredniego tabletkowania
10. Vivapur MGG591	40 µm	6%	~0,50		Celuloza mikrokrystaliczna z Na CMC stosowana w zawiesinach i emulsjach jako stabilizator.


100
80
60
%
40
20
0
V 200
V 12
V 102
V 101
> 32µm
> 50µm
> 75µm
> 100µm
> 150µm
> 250µm
> 400µm

Zastosowanie celulozy mikrokrystalicznej (Vivapur) i sproszkowanej (Vitacel, Arbocel) w technologii stałej doustnej postaci produktu farmaceutycznego

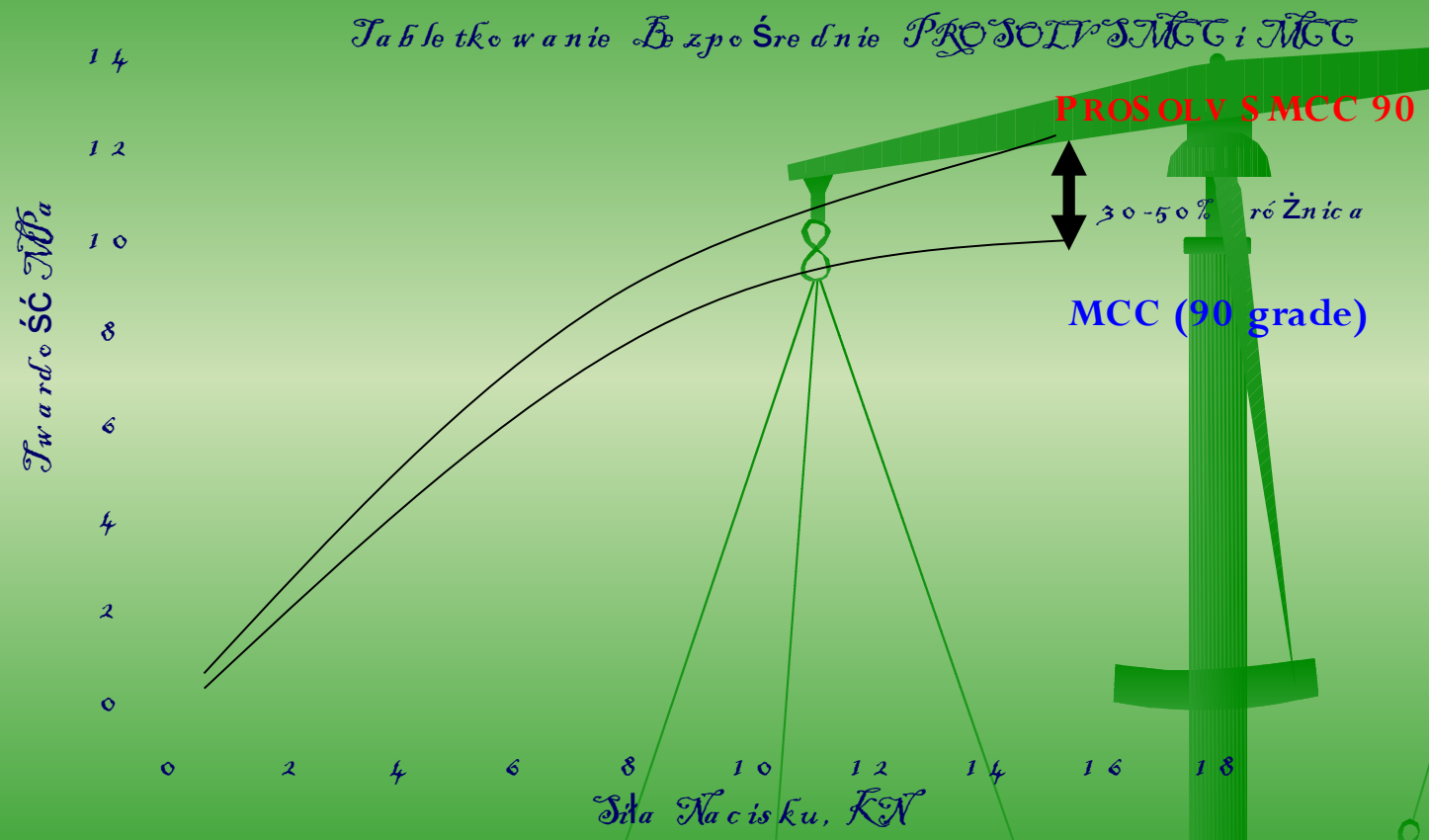
- Mogą być wykorzystane w każdym procesie technologicznym, w tym również z tabletkowaniu bezpośrednim jako środki wiążące i rozsadzające

- Celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana charakteryzuje się bardzo wysoką czystością mikrobiologiczną,
- Celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana jest chemicznie obojętna (brak interakcji) dlatego umożliwia pewne i bezpieczne tworzenie receptur z środkami leczniczymi o zmiennym układzie krystalograficznym (powstawanie struktur amorficznych)

- Celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana umożliwia – dzięki wysokiej sorpcji wody produkcję tabletek nawet z bardzo higroskopijnymi środkami leczniczymi,
- Bardzo wysoka zdolność płynięcia umożliwia wykorzystanie celulozy do tabletkowania bezpośredniego a także poprzez sorpcję wody wspomaga i przyśpiesza ich rozpad (tabletka szybko rozpadająca się – fast dissolvin tablets)

- Niektóre typy celuloz są wykorzystywane jako nośniki dla wytworzenia suchych mianowanych ekstraktów roślinnych przeznaczonych do bezpośredniego tabletkowania. W tworzeniu receptur nowych generycznych produktów farmaceutycznych należy zwrócić uwagę aby zawartość stearynianu magnezu w stosunku do celulozy mkrokrystalicznej nie przekroczyła 2%.

PROSOLV o 30-50% lepiej ulega kompresji



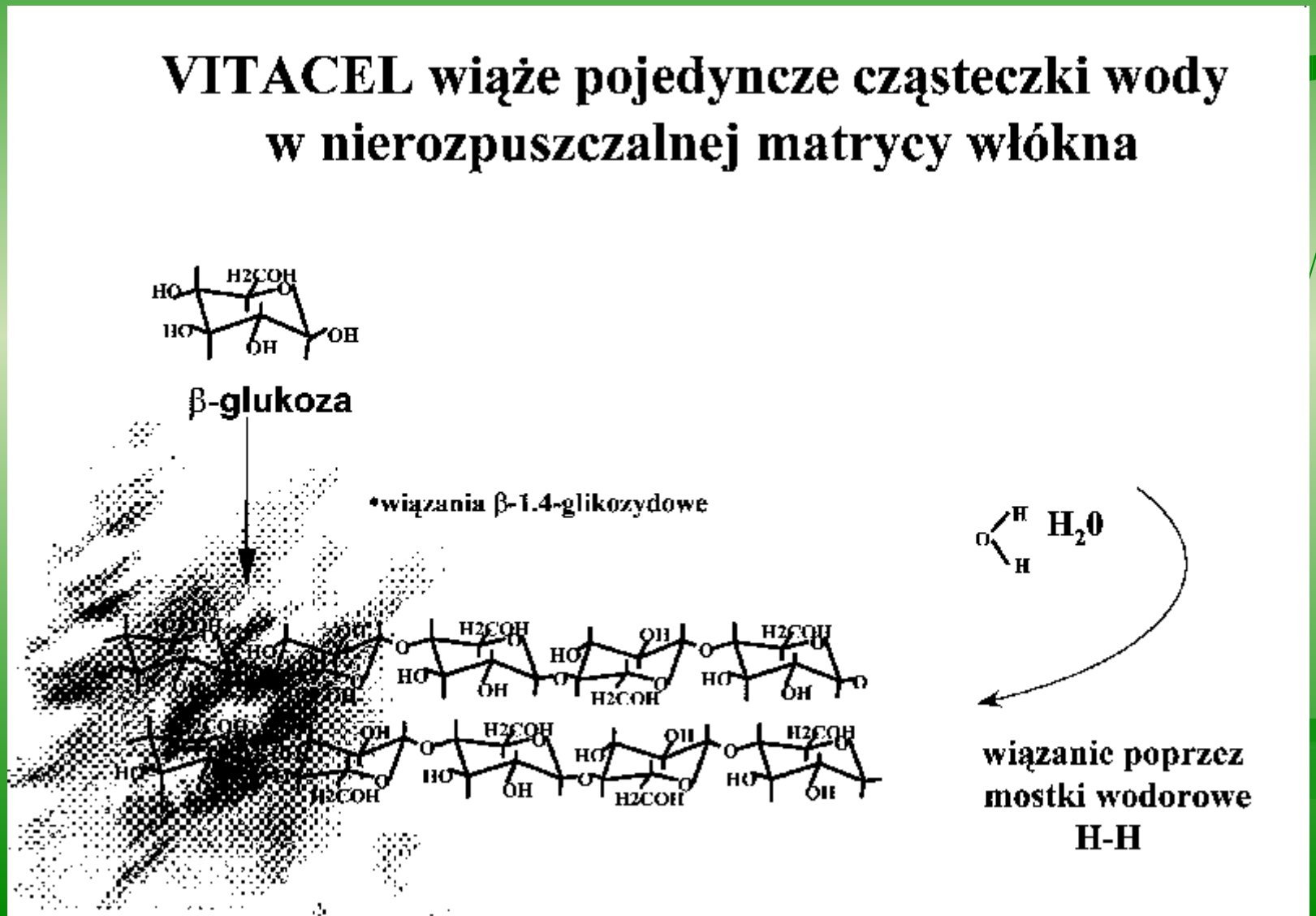
PROSOLV* typ	Wielkość włókna	Gęstość nasypowa ~g/cm^3	Kąt zasypu - α	Preferencje technologiczne – zakres aplikacyjny
1.Prosolv SMCC50	60μm	0,25-0,37	$\leq 45^o$	Optymalne parametry do procesu bezpośredniego tabletkowania i wytwarzania tabletek o oczekiwanych parametrach twardości i ścieralności; wszystkie rozmiary tabletek i struktury krystalograficzne
2. Prosolv SMCC90	110μm	0,25-0,37	$\leq 36^o$	Środek regulujący płynność masy tabletkowej z środkiem leczniczym o niskiej zawartości wilgoci; optymalny do procesu bezpośredniego tabletkowania
3. Prosolv HD 90	110 μm	0,35-0,50	$\leq 36^o$	Środek o wysokiej gęstości nasypowej regulującej płynność i zsypywalność masy tabletkowej z suchymi ekstraktami roślinnymi, umożliwia bezpośrednie tabletkowanie i daje możliwość wytworzenia rdzeni do powlekania o optymalnej twardości i ścieralności

* produkt JRS PHARMA

Środek leczniczy Substancje pomocnicze	Formulacja 1	Formulacja 2	Formulacja 3	Formulacja 4	Formulacja 5	Formulacja 6
1.Allopurinal	55%	-	-	-	-	-
2.Ibuprofen	-	47,5%	-	-	-	-
3.Paracetamol, gran (90%)	-	-	85,2%	-	-	-
4. Metformina	-	-	-	77,1%	-	-
5. Chromu pikolinian	-	-	-	-	0,27%	-
6. Koenzym B_{12}	-	-	-	-	-	1,0%
7. Vivapur 102	40%	40%	-	-	-	-
8. Prasolv SMCC 50	-	-	13,4%	-	9,95%	-
9. Prosolv SMCC 90	-	-	-	16,9%	-	79,5
10. Prosolv HD 90	-	-	-	-	89,58%	-
11. Vivastar	40%	40%	-	-	-	-
12. Vivasol	-	-	-	2,3%	-	3,0%
13. Sterynian magnezu	0,5%	0,5%	1,4%	0,5%	0,20%	0,5%
14. Krzemionka koloidalna	0,5%	0,5%	-	-	-	-
15. Dodecylan siarczan sodu	-	-	-	3,2%	-	-
16. $NaHCO_3$/Pruv (stearylofumaran sodu)	-	-	-	-	-	8,0%/8,0%
- Masa tabletki – m_1	179,6mg	422,5	646mg	1103mg	151mg	100g*
- Twardość [N]; kp	91,3N	83,6N	16kp	9,8kp	2,3kp	7,0kp
-Czas rozpdu [min, sek]	00`11``	00`09``	2`0,5``	1`30`` - 1`40``	2`38``	00`05``

Suchy ekstrakt roślinny	Formulacja	Formulacja	Formulacja	Formulacja
Substancje pomocnicze	1	2	3	4
1.Ginko extract	46,2%	-	-	-
2. Harpagophytum extract	-	66,2%	-	-
3. Boswellia extract	-	-	49,75%	-
4. Senna extract; Melisa Lear extract	-	-	-	37,5%+25,0%
5.Prossolv SMCC 50	-	-	-	-
6. Prosolv SMCC 90	48,6%	29,4%	-	34,0%
7. Prosolv HD 90	-	-	49,75%	-
8. Explotab (desintegr)	2,6%	-	-	-
9. Talk	2,3%	-	-	3,0%
10. Stearynian mgnezu	0,3%	1,8%	0,5%	0,5%
11. Vivasol	-	2,9%	-	-
- Masa tabletki - m_t	13mg	136,04mg	402mg	200mg
-Twardość [kp]	19,5	8,0	14,4	7,2
-Czas rozpadu [min; sek]	2`06``	20`	3`40``	1`50``-2`00``

Vitacele jako multifunkcjonalne włókna błonnikowe



Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU				
	WF-200	**WF-600**	**WF-600/30**	**WFG350**	**WF101**
1.Kolor 2. Struktura 3. Smak i zapach 4. Zawartość błonnika 5. Ciężar nasypowy	Biały Włóknista Naturalny ~98% ~80g/l	Biały Subtelny proszek Neutralny ~98% ~210g/l	Biały Drobny proszek, Neutralny ~98% ~255/g/l	Biały Granulat Neutralny ~98% ~380g/l	Biały Proszek Neutralny ~98% ~310g/l
6. Długość włókna 7. Wielkość cząsteczek 8. Wielkość granulatu	250µm - -	- 80µm -	- 30µm -	- - 250µm	- 50µm -
9. Wiązanie wody 10. Absorpcja oleju 11. Zastosowanie	740% 390% Suplement diety	400% 200% Suplement diety	350% 190% Suplement diety	390% 200% Tabletki, nośnik dla substancji zapachowych	350% 200% Tabletki

Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU				
	AF-400	**AF-400/30**	**AFE-400**	**AFG750**	**AFF12**
1.Kolor	lekko brązowy	lekko brązowy	lekko brązowy	lekko brązowy	brązowy
2. Struktura	proszek	proszek	proszek	granulat	płatki
3. Smak i zapach	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy
4. Zawartość błonnika					
nierozpuszczalnego	~45%	~45%	~35%	~35%	~45%
rozpuszczalnego	~15%	~15%	~25%	~25%	~15%
5. Ciężar nasypowy	~ 450g/l	~300g/l	~500g/l	~600g/l	-
6. Długość włókna	<300µm	<300µm	<300µm	>200µm	Grubość płatka 1-2mm
7. Zastosowanie	Tabletki dietetyczne	Tabletki dietetyczne	Suplement diety	Suplement diety	Suplement diety

Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU		
	OF-10	**OF-400**	**OF-400/30**
1.Kolor 2. Struktura 3. Smak i zapach 4. Zawartość błonnika nierozpuszczalnego rozpuszczalnego	jasno-żółty drobno ziarnisty proszek owocowy 32% 28%	jasno-żółty drobno ziarnisty proszek owocowy 32% 28%	jasno-żółty puder owocowy 32% 28%
5. Ciężar nasypowy 6. Średnia długość włókna	~550g/l <950µm	~550g/l <280µm	~550g/l <35µm
7. Analiza Sitowa cząstek ~25µm ~32µm ~150µm ~200µm ~400µm ~500µm ~710 µm ~1250µm	- - - min75% - max75% max40% -	- max 95% max70% - max 0,5% - - -	max 50% max 15% - - - - - -
8. Wiązanie wody 9. a_w – aktywność wody	830% 0,55	850% 0,55	860% 0,55
10. Zastosowanie	tabletki	Napoje, pieczywo, musli	Napoje, nośnik substancji zapachowych

Fizjologiczne funkcje błonnika wprowadzonego w formie suplementu diety lub doustnej postaci produktu farmaceutycznego do organizmu człowieka.

Wpływ	celuloza	Hemiceluloza	Pektyna
Objętość stolca	↑↑	↑↑	↑
Czas pasażu pokarmu	↑↑	↑↑	↑
Flora bakteryjna w jelitach	↑	↑↑	↑↑
Wydzielanie kwasów żółciowych	↑	↑	↑↑
Serocholesterol, frakcja – LDL	↓	↓	↓↓
Resorpcja węglowodanów	↓	↓	↓↓
Gęstość substancji odżywczych	↓↓	↓↓	↓↓

- celuloza sproszkowana i mikrokrystaliczna (Vivapur, Arbocel, Vitacel) niezależnie od charakterystyki aplikacyjnej staje się fundamentalną substancją pomocniczą do wytwarzania szerokiego asortymentu produktów farmaceutycznych i dietetycznych.

- Wprowadzenie do procesu technologicznego silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej typu Prosolv umożliwiło za sprawą bezpośredniego tabletkowania radykalne skrócenie czasu wytwarzania tabletek a także zmniejszenia ich wymiarów

- Analizując współczesny europejski rynek leku roślinnego należy pokreślić fakt, że bez znaczącego udziału celulozy sproszkowanej i mikrokrystalicznej nie byłoby możliwe wprowadzenie w formie tabletek do efektywnej farmakoterapii suchych mianowanych ekstraktów roślinnych jako nośników środka i/lub środków leczniczych.

- Mikrokrrystaliczna celuloza i jej modyfikacje stanowi podstawę technologiczną suplementów diety.

Dziękuję za cierpliwość i uwagę