LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

Vivapur& Prosolv
在口服固体制剂中的应用

赵世洲
德国JRS公司

沈阳药科大学 2008.12.22

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

J. RETTENMAIER & SÖHNE=JRS

130多年历史的家族企业

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

JRS集团公司背景

- 成立于 1877年
- 全球雇员 >2800
- 年纤维素生产量 > 450 000 吨
- 年MCC产量 >30000 吨

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

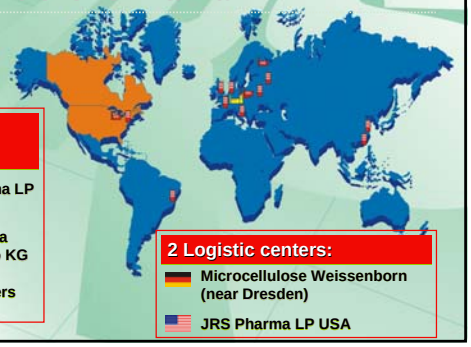
JRS纤维素产品应用领域

10个领域:

- 医药
- 食品
- 过滤
- 化学
- 工业
- 技术应用
- 道路建筑
- 宠物用品
- 创新部
- 动物营养
- 特种产品

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

Structure of JRS Pharma



Sales and Marketing:

- JRS Pharma LP USA
- JRS Pharma GmbH + Co KG Germany Headquarters

2 Logistic centers:

- Microcellulose Weissenborn (near Dresden)
- JRS Pharma LP USA

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

JRS Excipients

Binders
VIVAPUR®, EMCOCEL®
EMCOMPRESS®
EMDEX®
SUGARTAB®

Functional Fillers
ARBOCEL®
VIVAPRESS®
COMPACTROL®

Thickener+Stabilizer
VIVAPUR® MCG

Lubricants
PRUV™
LUBRITAB®

High Functionality Excipient
PROSOLV SMCC®

Co-Processing of Actives
PROSOLV® TECHNOLOGY

Superdisintegrants
VIVASTAR®, EXPLOTAB®
VIVASOL®
EMCOSOY®
SATIALGINE®

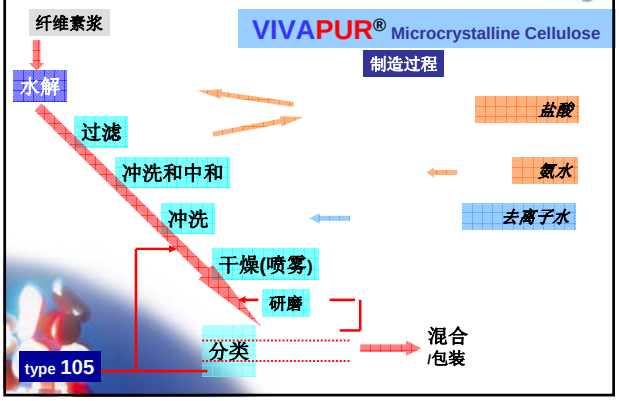
Carriers
NON-PAREIL SEEDS

Coating+Sustained Release
VIVAPHARM®

维微纯®

微晶纤维素

- 标准规格
- 特殊规格



维微纯® 微晶纤维素

- 产品介绍及应用指南

型号	平均颗粒尺寸 (μm)	含水量	本体密度 (g/ cm³)	应用推荐
105	25	max.5%	0,23	惰性载体,吸附性好
101	65	max.5%	0,30	粘合剂,特别适合湿法造粒
103	65	max.3%	0,30	含水量降低,适合对水敏感活性成分
301	65	max.5%	0,40	比重增加,适合小剂量的制备
102	100	max.5%	0,33	较好的流动性,适合直接压片
112	100	max.3%	0,33	低含水量,适合对水敏感的药物
302	100	max.5%	0.43	比重增加,适合高速压片,密度较大的药物
12	180	max.5%	0,36	极佳的流动性和较好的粘合性直接压片首选规格
14	180	max.3%	0,36	含水量降低,适合对水敏感药物制备
200	250	max.5%	0,34	极佳的流动性,但粘合性比12差

4n-8.1-A

微晶纤维素质量衡量重要指标

- 结晶度 / KI Index
- 黑点控制

黑点 (Foreign Particles)

VIVAPUR®

- 黑点的数量取决于纤维素的原料来源,生产设备等
- JRS测试黑点的方法很简单:

❶ 将30克的样品放在 (20x20 cm)平板上,并覆盖整个平板

❷ 用一块玻璃放在样品上,并轻压. 这样不会有空穴产生

❸ 查看黑点的数量.

VIVAPUR® 黑点控制

- JRS 标准极限:
  每单位面积(400 cm²)样品测试少于15 个颗粒
- 每4 个单位面积(1600 cm²) 样品测试少于25 个颗粒

所测其他厂家: (1600 cm²)

日本 MCC	10-18 个
美国 MCC	18-25 个
巴西 MCC	> 40 个
台湾 MCC	25-35 个
印度 MCC	> 50 个
中国大陆MCC	> 50 个

JRS 经过48 次测试所得的平均值为11.50

JRS, aver...

高结晶度来自 VIVAPUR®

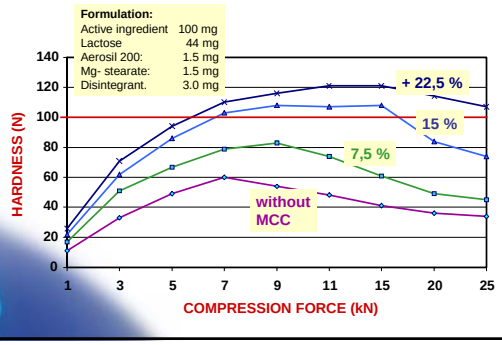
结晶度的结果 (in %)

	Type 101	Type 102
VIVAPUR®	74.45 %	69.27 %
美国 MCC	71.54 %	69.57%
台湾 MCC	68.49 %	59.74%

由墨西哥大学评估

技术数据 VIVAPUR®

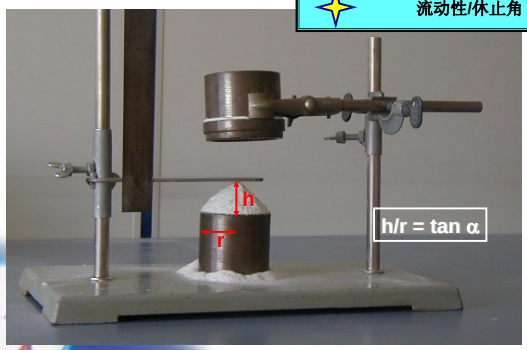
MCC加入比例对硬度的影响

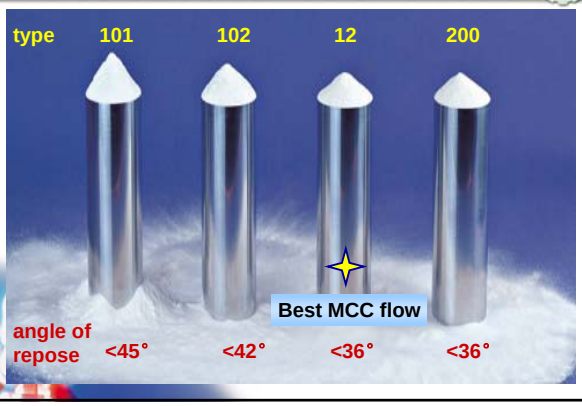


MCC 12 在直接压片中的优势

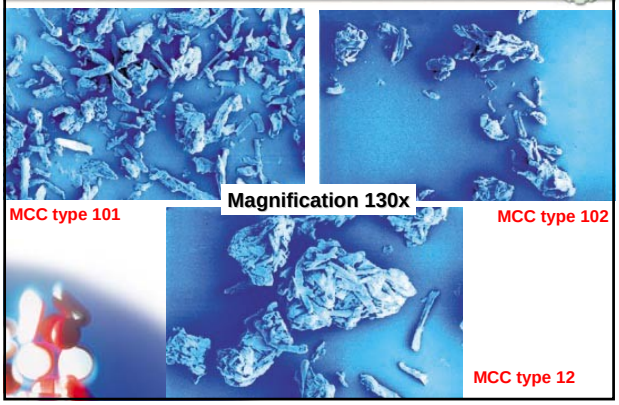
- MCC中最好的流动性

流动性/休止角





LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

MCC 12 在直接压片中的优势

- MCC 中最好的流动性
- 混合过程中颗粒结构不会被破坏

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

- 混合过程中颗粒不会碎裂
- % 150 µm 筛网筛留
- 不同混粉时间

混粉方式	Start	15	30	60	120	min
V型混粉机	35.6	35.4	34.6	37.6	36.4	%
工具混合	35.6	33.3	34.5	30.6	32.8	%
高剪切力混合	35.6	29.6	30.7	26.1	31.0	%

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

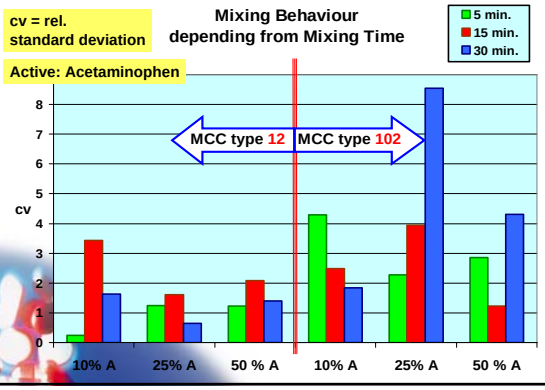
VIVAPUR® 12

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

MCC 12 在直接压片中的优势

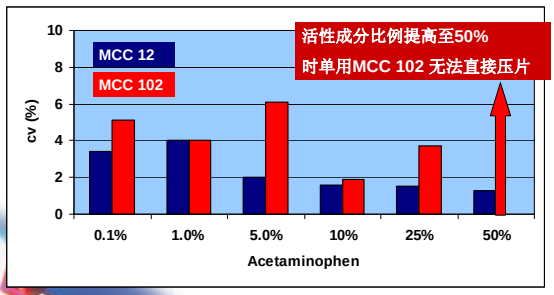
- MCC 中最好的流动性
- 混合过程中颗粒结构不会被破坏
- 显著提高压片后的含量均匀度、减小片重差异

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

含量均匀度



LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

MCC 12 在直接压片中的优势

- MCC 中最好的流动性
- 混合过程中颗粒结构不会被破坏
- 显著提高压片后的含量均匀度、减小片重差异
- 具有更巨大的药物容量，当主药活性成分比例较大时也可以直接压片

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

活性成分的颗粒结构

粉末
低松密度
小粒径
流动性差

结晶
高松密度
大粒径
良好的流动性

介于两者之间的
可压性粉末
“hydrochlorids“

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

直接压片的参数范围

Active	d50 (µm)	BD(g/mL)	Flow (°)	min.	Range	max.
茶碱	23	0.27	63	10 %		30 %
对乙酰氨基酚 F	28	0.32	60	5 %		30 %
对乙酰氨基酚 C	195	0.58	53	1 %		50 %
盐酸二甲双胍	222	0.43	56	1 %		60 %
抗坏血酸	338	0.86	32	1 %		60 %
阿司匹林	708	0.74	28	10 %		60 %
盐酸维拉帕米	26	0.41	57	1 %		open
MCC type 12	190	0.34	34			

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

MCC 12 在直接压片中的优势

- MCC 中最好的流动性
- 混合过程中颗粒结构不会被破坏
- 显著提高压片后的含量均匀度、减小片重差异
- 具有更巨大的药物容量，当主药活性成分比例较大时也可以直接压片
- 提高压片速度

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

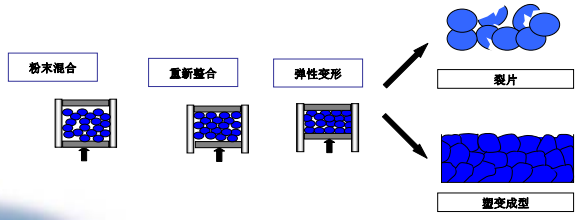
处方案例

- 阿莫西林克拉维酸钾（2：1）分散片

配方优化

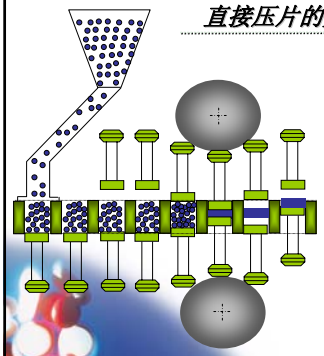
PROSOLV SMCC®成为可能

压片时会发生什么情况？



颗粒变形导致颗粒间的接触面积增大,从而粘接成片

直接压片的要求



对于颗粒粉末的混合
- ✓流动性好
- ✓相容性好
- ✓弹性小

对于所压成的片
- ✓硬度高
- ✓含量均一性好
- ✓快速崩解

不同的辅料 – 不同的功效

粘合剂/ MCC's
小颗粒尺寸 → 很好的粘合性, 流动性较差
大颗粒尺寸 → 流动性好, 粘合能力较差
在 湿法制粒之后粘合力变差

填充剂/磷酸氢钙
流动性好, 粘合能力差

崩解剂

润滑剂
一些药用辅料会对润滑剂有一定敏感性,导致相容性差

要满足固体制剂生产的要求,必须要有大量的不同功能的药用辅料来完成.

高功能性辅料

PROSOLV SMCC®

...第一个具有多功能性的药用辅料,它具有
- 极佳的流动性
- 非常好的相容性
- 润滑剂敏感度小
- 很好的崩解特性

...目前是唯一的

什么是 PROSOLV SMCC®?

MCC(98%) → PROSOLV → PROSOLV SMCC ← CSD(2%)

增强可压性和流动性
很独特!

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

PROSOLV的三个规格

PROSOLV SMCC50 = 微晶纤维素 101 + CSD

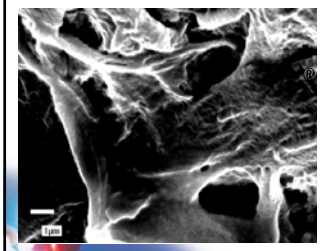
PROSOLV SMCC90=微晶纤维素102+ CSD

PROSOLV SMCCHD90=微晶纤维素302+CSD

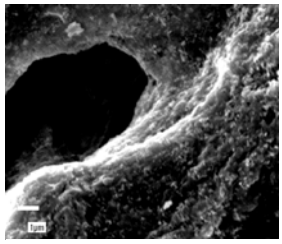
LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

PROSOLV SMCC®

...在显微镜下



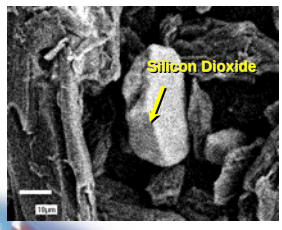
EMCOCEL® 90 M



PROSOLV SMCC® 90

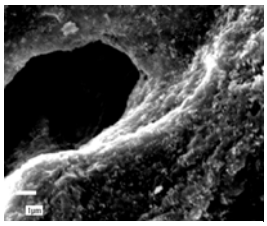
LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

MCC & CSD 混合物不能显示均匀的分散性



MCC (98%) / CSD (2%) blend

Magnification x 1,000

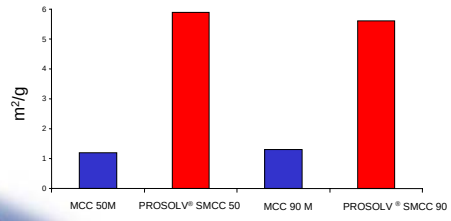


PROSOLV SMCC 90

Magnification x 10,000

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

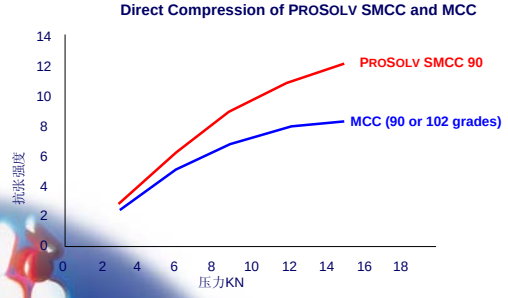
PROSOLV SMCC® 增大表面积



PROSOLV SMCC® 的表面积是MCC的五倍

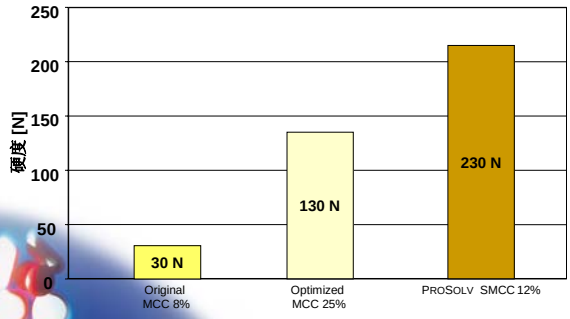
LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

PROSOLV 相对MCC,可压性有 30-50%提高

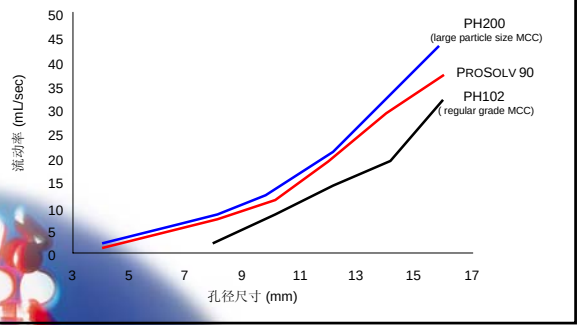


LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

片的硬度提高了四倍



流动性 与粗颗粒的MCC相当.
但可压性极佳.



用 PROSOLV SMCC® 来优化配方

- 高剂量的配方
- 低剂量的配方
- 配方中的活性成分的特性具有
  油性的 – 很粘的– 流动性差 – 引湿性强

高剂量的配方

盐酸二甲双胍片

Formulation

	Active content (mg)	mg/tablet	Contribution (%)
Metformin (Biesterfeld)	850.0	850.0	70.8
PROSOLV SMCC® 90 (Silicified Microcrystalline Cellulose)		319.0	26.6
VIVASOL® (Croscarmellose Sodium)		25.0	2.1
PRUV™ (Sodium Stearyl Fumarate)		6.0	0.5

Procedure

Blending:
Metformin, **PROSOLV SMCC® 90** and **VIVASOL®** were blended to homogeneity. Then **PRUV™** was added and mixed for another 3 minutes. The powder-mix was ready for Direct Compression.

Equipment:	
Tablet press:	Korsch EK 0, instrumented
Hardness tester:	Schleuniger 2E
Disintegration tester:	Pharmatest Standard PTZ
Dissolution tester:	Pharmatest PTW 2
Spectrophotometer:	Cecil Spektralphotometer, Series 1000

Tablet Characteristics

Powder Mix:	
Angle of repose:	37°
Bulk density:	0.59 g/ml
Tablet:	
Tablet weight:	1200 mg
Diameter of tablet:	16 mm
Compaction force:	18 - 20 kN
Hardness:	5.2 - 5.5 kp
Disintegration time:	17 sec

低剂量配方

甲状腺素	0,021 %	0,025 mg
PROSOLV® 50	**9,30 %**	**9,3 mg**
PROSOLV® 90	**84,9 %**	**104,3 mg**
EXPLOTAB®	**5,0 %**	**6,1 mg**
Mg-stearat	**0,70 %**	**0,85 mg**

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

低剂量的配方

甲状腺素: 含量均一性

with Lactose : 5 - 8 %

with MCC 102 : 5 - 8 %

with PROSOLV SMCC® : 0,8 - 1,0 %

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

参考配方 - critical active

猫爪草片
(干提取物)

Quali-Quantitative Formulation (without PROSOLV® SMCC 90)

Unit dose formulation (mg)	Un	Quant
Cat´s claw powder (lyophilized extract)	mg	90
Emcompress	mg	82
Microcrystalline cellulose	mg	10
Silicium dioxide (Siloid 244)	mg	10
Estearic acid powder	mg	5
Talc	mg	2
Vivasol	mg	1
Total		200

Developed at Laboratorio Hofarm S.A.C. - Lima - Perú (2004)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

参考配方 - critical active

猫爪草片
(干提取物)

Quali-Quantitative Formulation (with PROSOLV® SMCC 90)

Unit dose formulation (mg)	Un	Quantity	%
Cat´s claw powder (lyophilized extract)	mg	90,00	66,2%
PROSOLV SMCC 90	mg	40,00	29,4%
Vivasol	mg	4,00	2,9%
Magnesium Stearate	mg	2,04	1,5%
		136,04	100,0%

Developed at Laboratorio Hofarm S.A.C. - Lima - Perú (2004)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

参考配方 - critical active

猫爪草片
(干提取物)

技术指标比较

Technical parameter of comparison	Unit	Form without Prosolv SMCC 90	Form with Prosolv SMCC 90
Average weight x 20 tablets	mg	200,0	136,0
Diameter	mm	8,0	7,5
Thickness	mm	3,4	3,3
Average hardness	Kp	8,6	8,0
Friability	%	0,13	0,11
Disintegration time (37°C / with Discs x 6 tablets)	min	45 - 50	20

Developed at Laboratorio Hofarm S.A.C. - Lima - Perú (2004)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

成本节约

猫爪草片
(干提取物)

比较 (生产工艺流程)

Manufacturing process (old)	Manufacturing process (new)
Sieving	Sieving
Mixture	Mixture
Precompression	Final compression
Dry granulation	
Final compression	
Production rate (unit/hour) : 20 000	Production rate (unit/hour) : 30 000
Compression force : 25 KN	Compression force : 12 KN

Developed at Laboratorio Hofarm S.A.C. - Lima - Perú (2004)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

节约成本

猫爪草片
(干提取物)

比较(经济性)

Cost analysis	Unit	Form without Prosolv SMCC 90	Form with Prosolv SMCC 90
Cost of excipients x thousand tablets	US$	0,55	0,44
Manufacturing cost x thousand tablets	US$	1,21	0,50
Total	US$	1,76	0,94

Developed at Laboratorio Hofarm S.A.C. - Lima - Perú (2004)

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

什么是 PROSOLV 预处理技术？

PROSOLV SMCC

API

一个预处理平台 –

为难压/不稳定的活性成分

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

预处理是如何进行的?

API + PROSOLV® SMCC =

PROSOLV® SMCC 作为活性成分的载体, 使之成为直接压片的混合中间体,并具有极佳的压片特性

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

PROSOLV TECHNOLOGY – 优势/收益

PROSOLV® SMCC 作为 APIs的载体

API 特性	用PROSOLV® 技术预处理的优势和利益
高剂量	辅料用量减少,可以缩小片的尺寸
低剂量	更好的药物含量均一性
流动性差	增强流动性
粘性强	通过制粒来改善流动
吸湿性强	经预处理后,可以改善
压片敏感性	经预处理后,所需压力 减小
溶解差	经预处理后,可以改善溶出

LEADING THE WORLD IN EXCIPIENTS JRS PHARMA

谢谢你的关注

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Thank you for your attention