

Применение ИЗОМАЛЬТА для ТАБЛЕТИРОВАНИЯ



■ Д-р Май-Бритт Цепок,
Менеджер
по фарма-продукции,
Бенео-Палатинит



■ Бодо Фитцшинг,
управляющий коммерческий
директор, Бенео-Палатинит



■ Д-р Михаэль Блэк,
Руководитель отдела
продаж фарма-продукции,
Бенео-Палатинит



Изомальт – это углеводный спирт, который более 30 лет широко используется как подсластитель в кондитерских изделиях и пищевых продуктах без сахара. В начале 1990-х г.г. фармацевтические производители стали рассматривать возможность использования изомальта в лекарствах. Сегодня во всем мире можно найти множество зарегистрированных лекарств, содержащих изомальт. Фармацевтический изомальт, который производится в соответствии с требованиями GMP для фармацевтических вспомогательных веществ, выпускается с 2006 г. под торговым названием галениК (galenIQ™). Это вспомогательное вещество соответствует монографиям Изомальт текущих изданий европейской, британской, американской и японской фармакопей. В Китае использование вещества разрешено по лицензии на импорт лекарств.

Требования к твердым лекарственным формам

Изомальт используется как наполнитель, средство, улучшающее таблетирование, средство, улучшающее вкус, а также средство, улучшающее состояние ротовой полости. В этом качестве он используется в широком спектре технологий, например, при таблетировании путем прямого прессования, влажной грануляции или сжатия на вальцах. Поэтому изомальт может использоваться почти в любом типе твердых пероральных лекарственных форм.

Наиболее предпочтительным способом производства твердых лекарственных форм является сухая обработка компонентов благодаря удобству этого способа. Сухие смеси можно использовать для прессования или сжатия, либо прямо использовать в саше, в капсулах или путем растворения в воде.

Правильные вспомогательные вещества должны удовлетворять определенным требованиям:

- Отличная сыпучесть
- Высокая физическая стабильность в процессе перемешивания
- Высокая растворимость и однородность содержания
- Специфическая структура, предотвращающая расслаивание порошка
- Химическая стабильность
- Низкая гигроскопичность
- Возможность прямого прессования
- Приятный сладкий вкус
- Пригодность для всех пациентов
- Неживотное происхождение
- Экономичное производство

Фармацевтический изомальт удовлетворяет этим требованиям. Ниже обсуждается пригодность изомальта для производства твердых лекарственных форм с особым вниманием к смешиваемости (однородности смесей), способности к прессованию/сжатию и вкусу. Описанные ниже тесты и полученные значения изучаемых характеристик относятся к агломерированным сортам изомальта галениК 720 и 721.

Характеристики и сыпучесть порошка

Агломерированный изомальт представляет собой белый водорастворимый материал без запаха. Он имеет отличную сыпучесть, растворимость и характеристики порошка. В таблице 1 приведены соответствующие значения для 2 сортов изомальта, которые различаются только растворимостью.

Таблица 1. Типичные характеристики порошка – типичные значения для галениК 720 и 721.

	галениК 720	галениК 721
Растворимость в воде при 20°C (г/100 г)	25	42
Насыпная плотность (г/л)	400	400
Плотность после трамбовки (г/л)	480	480
Фактор Хауснера	1,2	1,2
Индекс Карра	17	17
Угол соскальзывания	33°	31°
Сыпучесть (с/100 г) (d устья 6 мм)	55	57

Высокая физическая стабильность в процессе перемешивания

Оба сорта изомальта проявляют высокую стабильность агломератов даже при использовании смесителей с высоким усилием сдвига. В таблице 2 показано, что размер частиц галениК 720 в процессе перемешивания существенно не изменяется. Также не изменяется сыпучесть порошка.

Таблица 2. Распределение размера частиц галениК 720 до и через 2 и 15 минут перемешивания на смесителе с высоким усилием сдвига при 120 об/мин.

	Исходно	Через 2 мин	Через 15 мин
d 5	63 мкм	43 мкм	35 мкм
d 50	239 мкм	224 мкм	217 мкм
d 95	513 мкм	501 мкм	491 мкм

Химическая стабильность и низкая гигроскопичность

Благодаря стабильной химической структуре изомальт не реагирует с другими веществами, например, аминокислотами, которые могут вступать в реакцию Мейларда. Более того, негигроскопичный характер изомальта обеспечивает оптимальную защиту даже для чувствительных к влаге активных фармацевтических субстанций.

Высокая способность к разбавлению и однородность содержания

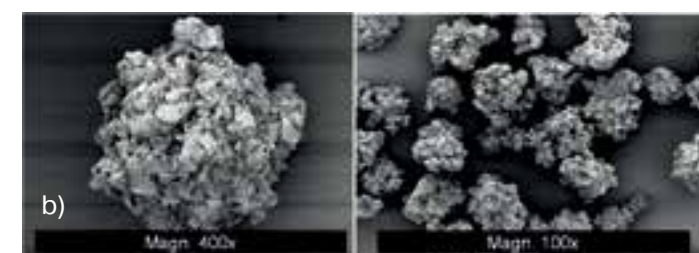
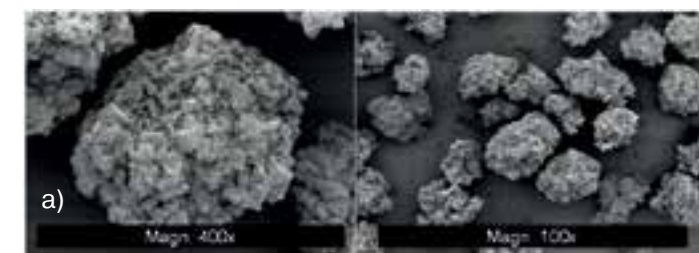


Рисунок 1: Электронные микрофотографии частиц галениК 720 (a) и 721 (b), полученные на сканирующем электронном микроскопе Phillips FEG-XL30.

Основным требованием к твердым лекарственным формам является большая удельная площадь поверхности. Пористая структура вспомогательного вещества необходима для обеспечения однородности смеси с активной субстанцией и с другими компонентами, имеющими иной размер частиц, будь то 100 меш, 10 мкм или с теми и другими одновременно. На рисунке 1 показана уникальная структура агломерированного изомальта сортов галениК 720 (a) и 721 (b).

В этом контексте была изучена смесь изомальта как носителя и красителя с малым размером частиц как модельного вещества. ГалениК 721 смешивали с разными концентрациями модельного вещества (1%, 20%, 40% хинолина желтого, d50 10 мкм) в течение 30 минут на лабораторном смесителе. В заранее определенные моменты времени отбирали пробы в разных местах смеси, и измеряли концентрацию красителя путем спектральной фотометрии. Изменение относительного стандартного отклонения (RSD) этого показателя со временем показано на рисунке 2.

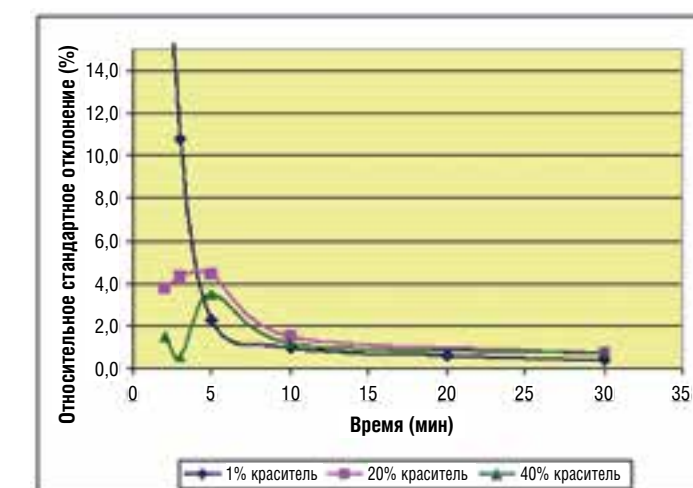


Рисунок 2: Смешивание галениК™ 721 с красителем (1%, 20%, 40%). Зависимость относительного стандартного отклонения концентрации от времени смешивания.

Однородность смеси достигалась быстро (RSD через 10 минут 1,0%, 1,2% и 1,4%) и сохранялась в процессе дальнейшего перемешивания.

С одной стороны, сильно пористая, имеющая большую удельную площадь поверхность агломерированного изомальта позволяет сорбировать высокие концентрации активных субстанций без ухудшения сыпучести конечной смеси. С другой стороны, такая структура поверхности предотвращает сегрегацию порошка в ходе всего процесса даже при очень низкой концентрации активной субстанции, что обеспечивает однородность смеси и, в последующем, необходимую однородность содержания активной субстанции.

Приведенные выше результаты были успешно использованы для разработки рецептур с активными субстанциями, имеющими разный размер частиц, как в низких концентрациях (напр., теофиллин моногидрат, глибенкламид), так и в высоких концентрациях (напр., ибупрофен, парацетамол, аскорбиновая кислота)¹.

¹ BENEО, Application sheets, 2010.

Прессуемость

Зависимость прочности таблеток, содержащих изомальт, от силы прессования была показана во многих исследованиях². Изомальт был изучен и протестирован многими ведущими фармацевтическими производителями.

Благодаря физическим и химическим свойствам изомальта для получения твердых таблеток (с высокой силой раздавливания) требуется очень низкая сила прессования. Разрушение агломератов представляет собой сочетание хрупкой фрагментации на первом этапе прессования с последующей пластической деформацией.

При увеличении силы прессования частицы слипаются в плотную массу, в которой первичные частицы исчезают³. Однако чувствительность изомальта к наличию лубриканта очень низкая⁴. При фрагментации образуется большое количество частиц, не содержащих лубриканта, которые опять-таки обеспечивают большую площадь поверхности для связывания.

Не только лубриканты, но и активные фармацевтические субстанции оказывают лишь слабое влияние на прессуемость изомальта. Как показано на примерах аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты⁵, ибупрофена и ацетаминофена (техническая информация БЕНЕО), высокие концентрации активных субстанций могут быть включены в матрицу таблетки на основе изомальта без потери ее стабильности.

Изомальт является удобным наполнителем для прямого прессования таблеток. Например, даже растительные экстракты, которые часто бывают липкими и сложными для обработки, можно легко включать в рецептуры с изомальтом, как показано ниже.

Таблица 3. Рецептура таблеток растительных экстрактов с изомальтом.

Компонент	Описание	Рецептура 1 [в/в, %]	Рецептура 2 [в/в, %]
Ива	Растительный экстракт	66,7	
Эхинацея	Растительный экстракт		32,0
Изомальт галениК 721	Наполнитель/связующее	32,3	67,0
Стеарат магния	Лубрикант	1,0	1,0
Сила прессования		14,0 kN (основное прессование)	4,9 kN (предварительное прессование) 14,0 kN (основное прессование)

Таблетки имеют следующие характеристики:

2 Fritzsching, B. et al., Eye on excipients, Tablets & Capsules, May 2007.

3 Bolhuis, G. et al., Eur J Pharm Biopharm, 2009 (72), 621-625.

4 Luhn, O., Manuf. Chem., 2006, 36-38

5 Muzikova, J.; Pavlasova, V., Ceska A Slov. Farm., 2009, 172-178

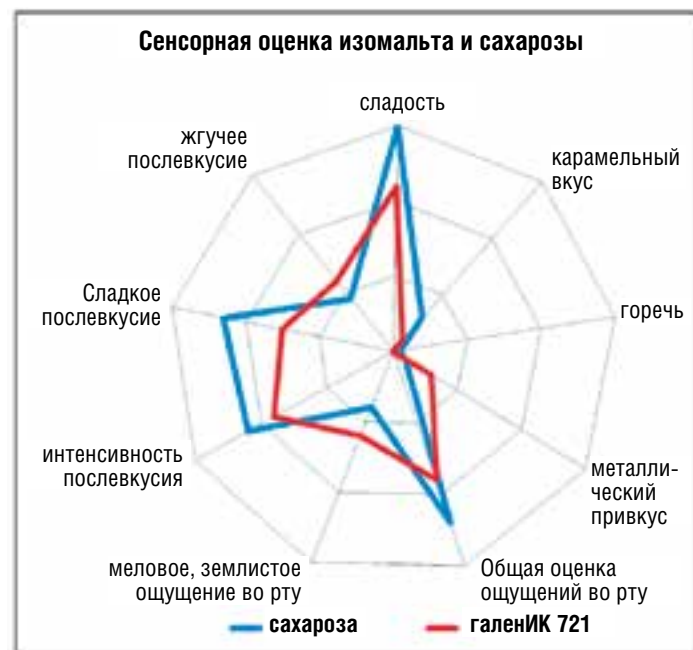
Таблица 4. Характеристики таблеток растительных экстрактов с изомальтом.

Показатель	Метод анализа	Единицы	Результат
Вес	Евр. Фарм.	мг	304 ± 4,3
Твердость	Евр. Фарм.	N	79 ± 3,9
Время разрушения	Евр. Фарм.	C	402 ± 33,5
Истираемость	Евр. Фарм.	%	0,08

Не только сладкий вкус

Вкус является важным показателем, если таблетка или сухая смесь находится во рту некоторое время. Примерами таких лекарственных форм являются пастилки, леденцы, жевательные или растворимые во рту таблетки. Часто неприятный вкус активной субстанции является лимитирующим фактором для применения лекарств в такой форме. Существуют несколько способов маскировки, но удобнее всего выбрать вспомогательное вещество, обеспечивающее желаемый маскирующий эффект.

Изомальт получается из свекловичного сахара и имеет хорошо сбалансированный сладкий вкус. Тестирование на сенсорной панели четко показало, что изомальт ближе к сахарозе, чем другие многоатомные спирты⁶. В комбинации с правильными ароматизаторами и другими маскирующими компонентами изомальт является отличным наполнителем со сладким вкусом.



Тестирование хинина гидрохлорида как горького стандарта с использованием искусственных сенсоров показало, что изомальт подавляет горький вкус лучше, чем другие полиолы или сахароза⁷. В другом исследовании изомальт добавляли к сухой суспензии на основе сахарозы и было показано, что добавление 12% изомальта подавляет горький вкус и послевкусие дипиридамола⁸.

6 Symrise Poster, 2nd EuPFI, 2010.

7 Insent, Information on Taste Sensing System, 2010.

8 Shah, H.K.; Srinivasan, G.C., J. Pharm. Res., 2010, 3(7), 1499-1501.

Более того, изомальт имеет очень низкий гликемический индекс, что делает его хорошо подходящим вспомогательным средством для препаратов, предназначенных для всех категорий пациентов. И последнее, но не менее важное, – это то, что по своему происхождению изомальт не вызывает кариеса. В сочетании с органолептическими свойствами и низким гликемическим индексом, изомальт имеет решающие преимущества при применении в пероральных твердых лекарственных формах. Благодаря этому данное вспомогательное вещество очень хорошо и широко принимается потребителями.

Заключение

С момента вывода на рынок в 2006 г. галениК привлекает все больший интерес фармацевтической промышленности во всем мире – от производителей до ученых. Агломерированный фармацевтический сорт изомальта является высокофункциональным наполнителем/связующим, который облегчает производство твердых лекарственных форм. Уникальные показатели сыпучести, физической и химической стабильности и прессуемости, а также органолептические характеристики делают изомальт очень привлекательным для производителей таблеток и порошковых смесей.

Производство галениК™

Химически галениК является фармацевтическим сортом дисахаридного спирта изомальта. Благодаря физической и химической модификации свойства изомальта специально делаются пригодными для фармацевтического применения, в основном для пероральных твердых лекарственных форм.

ГалениК получается из сахарозы путем двухстадийной обработки. Сначала сахароза путем ферментативного трансглюкозилирования конвертируется в дисахарид 6-О-α-D-глюкопиранозил фруктозу (изомальтулозу), которая является значительно более стабильным восстанавливающим углеводом. Затем изомальтулоза подвергается восстановлению с образованием стереоизомерных спиртов 1-О-α-D-глюкопиранозил-D-маннитола дигидрата (1,1-ГПМ дигидрата) и 6-О-α-D-глюкопиранозил-D-сорбитола (1,6-ГПС) примерно в эквимольном соотношении. С помощью дополнительного процесса соотношение этих компонентов можно варьировать. В результате достигаются специфические характеристики галениК, т.е. обогащение 6-О-α-D-глюкопиранозил-D-сорбитолом (1,6-ГПС), что обеспечивает повышенную растворимость.

Соотношение двух компонентов можно изменить, поэтому имеются два сорта с разной растворимостью. За счет этого можно влиять на скорость высвобождения активных субстанций, что делает изомальт превосходным наполнителем/связующим.

В зависимости от состава галениК содержит от 3 до 5 % кристаллической воды, прочно связанной с кристаллами ГПМ. В конечном состоянии галениК представляет собой белое кристаллическое водорастворимое вещество без запаха, соответствующее монографиям Изомальт текущих изданий европейской, британской и американской фармакопей.

галениК™ – отличное вспомогательное вещество

Многофункциональное вспомогательное вещество галениК сочетает в себе преимущества других хорошо известных наполнителей. Он производится в нескольких сортах и используется в очень широком спектре твердых лекарственных форм благодаря тому, что пригоден для соответствующих технологий производства этих форм.

Ассоримент галениК включает агломерированные сорта 720 и 721, которые являются отличными наполнителями/связующими для прямого прессования и для применения в порошковых смесях/саше, а также сорта серии 800, которые специально предназначены для влажной грануляции, сухого вальцевания и других процессов агломерации. Помимо применения для грануляции галениК 801 используется в качестве со-полимера в пленочных покрытиях для улучшения адгезии пленки и уменьшения времени нанесения покрытия. Кроме того, сорта серии 900 хорошо подходят для заполнения капсул, для получения сухих суспензий, бессахарных оболочек и леденцов, застывающих из горячей смеси.

Благодаря многообразию применений продукции в фармацевтике, в 2009 г. галениК получил премию инновационной продукции Фроста и Салливана.

ГалениК включен в базу данных неактивных компонентов FDA США под международным названием изомальт. Имеющиеся на рынке препараты обычно содержат от 0,1 до 1,8 г вещества в одной дозе. Вещество соответствует монографиям Изомальт текущих изданий европейской, британской, американской и японской фармакопей. В Китае использование вещества разрешено по лицензии на импорт лекарств.

БЕНЕО-Палатинит является членом Международного совета по фармацевтическим вспомогательным веществам (IPEC) и производит галениК в соответствии с требованиями cGMP для фармацевтических вспомогательных веществ.



Продукцию компании Beneo GmbH можно приобрести у дистрибьютора – компании ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»



Контактная информация:

Россия, 117216,
Москва, ул. Грина, 7, стр. 9.
Тел.: +7(499)372-13-23