



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – ведущий дистрибьютор крупнейших производителей вспомогательных веществ для фармацевтической индустрии. Мы представляем на фармацевтических рынках России и некоторых стран СНГ таких лидеров отрасли, как DFE Pharma, Shin-Etsu, Dr. Paul Lohmann, Evonik Industries AG, BENEО GmbH, Imerys, Calmags и многих других производителей. Наш продукт-лист включает более 30 наименований, среди которых различные сорта лактозы, МКЦ, эфиров целлюлозы, минеральных солей, кремния диоксида коллоидного, изомальта и прочее. Знание рынка, его тенденций и потребностей, многолетний опыт работы и собственные научные разработки позволяют нам предлагать лучшие комплексные решения для Вашего производства. Это обеспечивает нам устойчивую позицию передовой компании на рынке вспомогательных субстанций.

Использование изомальта как носителя жидких АФИ при разработке рецептур твердых лекарственных форм

■ Oliver Luhn and Joerg Bernard Suedzucker
■ Michael Black and Maj-Britt Cepok Beneo-Palatinit

Перевод и редакция: Воскобойникова Александра
ЗАО «ФПК ФармВИЛАР».

В данной статье представлены результаты исследования, проведенного с целью оценки способности изомальта выступать в качестве носителя жидких АФИ в твердых лекарственных формах.

Многие активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) могут использоваться для создания либо жидких, либо твердых лекарственных форм. Главное преимущество жидких лекарственных форм заключается в том, что АФИ уже растворен и обычно быстрее всасывается в условиях *in vivo*. С другой стороны, твердые лекарственные формы не требуют использования консервантов, а также зачастую более стабильны и их легче принимать. Жидкие лекарственные формы на твердом носителе – это таблетки или порошки с жидким АФИ, поглощенным твердым веществом в качестве носителя с целью объединить преимущества как жидких, так и твердых лекарственных форм.

Фармацевтические компании успешно разрабатывают жидкие лекарственные формы на твердом носителе, чтобы увеличить биодоступность плохо растворимых АФИ, таких как карбамазепин [1], фенофибрат [2] и гидрохлортиазид [3]. При создании такой лекарственной формы АФИ растворяют или суспендируют в подходящей нелетучей жидкости, а затем смешивают с пористыми вспомогательными веществами, чтобы добиться свободно текучего и прессуемого сухого порошка [4]. Образующаяся таким образом двухфазная система обладает улучшенным профилем растворения из-за увеличенной площади поверхности, растворимостью в воде и способностью к смачиванию по сравнению с рецептурой, созданной с использованием того же АФИ в сухом виде.

Однако разработка подобной рецептуры связана с рядом трудностей. По сравнению с твердыми носителями,

жидкость фактически не прессуется, поэтому носитель должен поглощать необходимое количество жидкости, одновременно сохраняя прессуемость и текучесть. К тому же он должен впитывать жидкость достаточно надежно во избежание протеканий в процессе таблетирования или анализа на стабильность, не нарушая при этом профиль растворимости лекарства.

Обычно производители используют двухосновный кальция фосфат, магния алюмосиликаты и диоксиды кремния, чтобы превратить жидкие АФИ в свободно текучий порошок, потому что пористая структура этих вспомогательных веществ создает большую специфическую площадь поверхности для впитывания АФИ. Однако растворяются в воде вышеперечисленные субстанции недостаточно быстро, в то время как для многих твердых лекарственных форм быстрое растворение в воде – обязательное требование. Например, при производстве жевательных пастилок, для которых вкус и текстура играют значительную роль, необходимо подбирать в качестве наполнителя и связующего растворимое в воде вспомогательное вещество с приятными органолептическими свойствами.

Изомальт (galenIQ™) – типичный пример такого наполнителя-связующего. При использовании изомальта, в отличие от других полиолов, можно достичь отличного ощущения во рту и сладковатого сахароподобного вкуса. Он не вызывает кариеса и обладает низким гликемическим индексом. Зачастую производители используют его для создания порошковых саше, пастилок,



а также жевательных и шипучих таблеток, так как изомальт (galenIQ™) очень хорошо прессуется и легок в применении [5]. Описанное ниже исследование проводилось с целью оценки возможности использования сорта изомальта (galenIQ™) для прямого прессования в качестве твердого носителя в рецептурах с жидким лекарственным веществом.

Материалы и методы

Материалы, использованные в данном исследовании, перечислены в таблице 1. Жевательные таблетки производили при помощи перемешивания изомальта (galenIQ™) с 7 процентами по массе (w/w) каждого жидкого компонента при помощи грануляции с большим усилием сдвига и полномасштабного роторного таблеточного пресса.

Таблица 1: Материалы

Материал	Динамическая вязкость (сП)	Поставщик
Льняное масло	30	Mühle Schlingemann
Симетикон Q7-2243 LVA	440	Dow Corning
Симетиконовый пеногаситель C100EP	2,450	KCC Europe
galenIQ™ 721 (Изомальт EP, USP-NF, JP)	–	Beneo-Palatinit

Описание показателей

Свойства поверхности изомальта (galenIQ™), как абсорбента-носителя, оценивали путем анализа расстровым электронным микроскопом (Hitachi type S-510).

Перемешивание

Для каждого типа таблеток в гранулятор с высоким усилием сдвига (Diosna P 1-6) поместили 2,5 килограмма изомальта (galenIQ™) и затем добавили в один этап полное количество жидкости на слой порошка. Смесь перемешивали при 250 rpm в течение 180 секунд для гомогенизации.

Таблетирование

Таблетки производили немедленно после этапа перемешивания на полномасштабном и полностью оснащенном таблеточном прессе с 21 станцией (Fette P1200iG) при помощи 12-миллиметровых вогнутых пуансонов. Скорость была рассчитана для производства 30000 таблеток в час. Этап предварительного сжатия отсутствовал. Твердость таблетки подбиралась в два этапа между 60 и 110 ньютонами. Целевой вес таблетки – 600 мг.

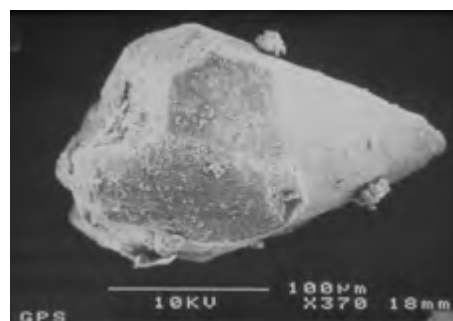
Однородность таблеточной массы и хрупкость

Однородность массы таблеток охарактеризована в соответствии с Европейской Фармакопеей (ЕФ) 2.9.5. Оценка хрупкости проводилась в соответствии с ЕФ 2.9.7.

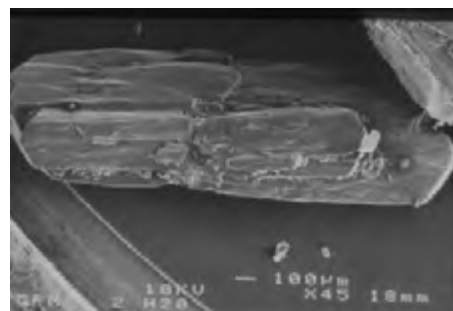
Результаты и обсуждение

Свойства поверхности. Изомальт (galenIQ™) представляет собой смесь диастереомеров 1-О-α-D-глюкопиранозил-D-маннитола (GPM) и 6-О-α-D-глюкопиранозил-D-сорбитола (GPS). Каждый из двух компонентов имеет четкую кристалльную форму, как показано на изображении, полученном с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ) (Рис. 1). Вещество состоит из агломерированных первичных частиц, средний размер которых составляет 1 микрон и которые включают в себя кристаллиты со средним диаметром частиц – 0,1 микрон [6].

Рисунок 1: Форма кристаллов компонентов изомальта (galenIQ™)
а. кристалл GPS



б. кристалл GPM



РЭМ-изображение изомальта (galenIQ™) для прямого прессования (рис. 2) демонстрирует его губкоподобную структуру со множеством полостей. К тому же GPM

Рисунок 2: Сканирующая электронная микрофотография изомальта (galenIQ™ 721)

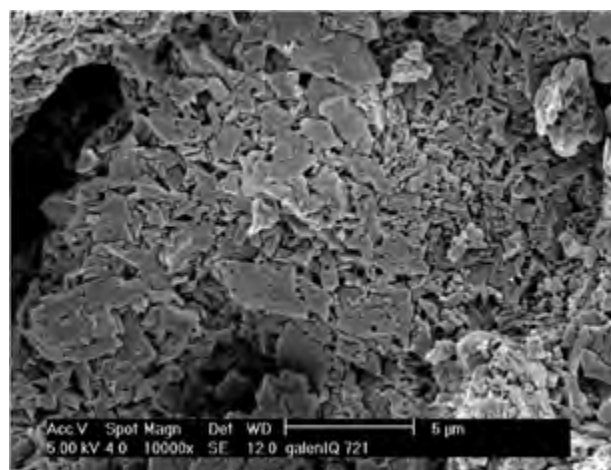




Рисунок 3: **Зависимость твердости таблеток от силы прессования** (отрезки показывают стандартное отклонение)

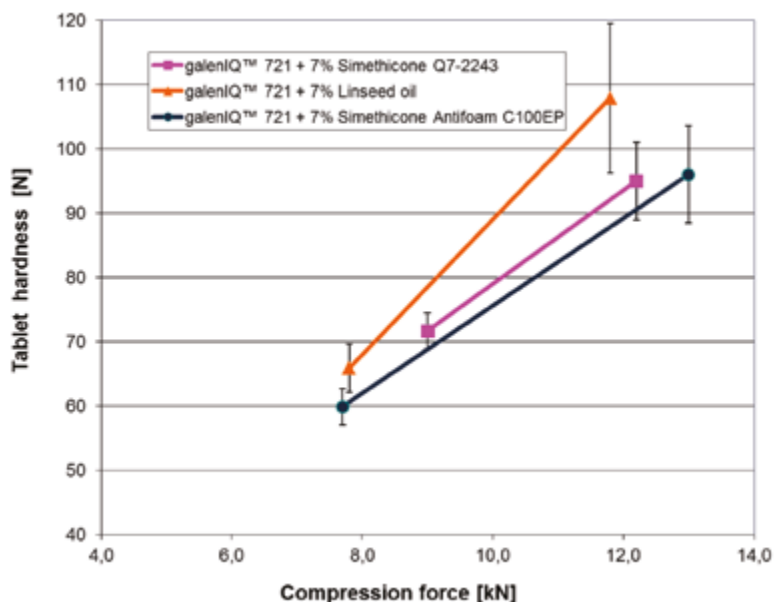


Таблица 2: **Твердость, истираемость и диапазон веса таблеток**

Рецептура	Средняя твердость таблеток (N)	Истираемость таблеток (%) n=25	Вес таблеток (мг) n=20
galenIQ™ 721 + 7% льняного масла	66	0.5	среднее = 600 минимум = 591 максимум = 609
	108	0.3	среднее = 599 минимум = 576 максимум = 612
galenIQ™ 721 + 7% симетикона Q7 L2243 LVA	72	0.5	среднее = 604 минимум = 585 максимум = 605
	95	0.4	среднее = 603 минимум = 590 максимум = 609
galenIQ™ 721 + 7% симетиконического пеногасителя C100EP	60	0.5	среднее = 599 минимум = 591 максимум = 606
	96	0.4	среднее = 598 минимум = 590 максимум = 605

и GPS соединяются друг с другом неплотно, образуя дополнительный свободный объем. Жидкий АФИ может абсорбироваться на поверхности, в полостях или в свободном пространстве между молекулами.

Прессуемость. Твердость таблетки постепенно увеличивалась при увеличении силы прессования, как продемонстрировано на Рисунке 3. Сила прессования была значительно ниже допустимого пуансоном предела в 54 килоньютон. Эффект кэппинга или прилипания к пуансону не выявлены.

Хрупкость таблетки и однородность массы. Однородность массы и хрупкость таблетки соответствуют требованиям фармакопеи, как представлено в таблице 2.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало возможность использования изомальта (**galenIQ™**) в качестве подходящего носителя для жидких АФИ при производстве жевательных таблеток прямым прессованием.

Льняное масло и две симетиконовые жидкости различной вязкости в количестве 7 процентов по массе подавали на сорт изомальта для прямого прессования путем простого смешивания.

Насыщенный жидкостью изомальт (**galenIQ™**) демонстрировал текучесть, подходящую для таблетирования на промышленном роторном таблеточном прессе, оборудованном принудительным питателем.

Твердость таблетки оказалась превосходной. Как однородность таблеточной массы, так и хрупкость таблетки соответствовали фармакопейным стандартам.

beneo  **pharma** **galenIQ™**
a brand of beneo

Продукцию **BENEО** можно приобрести у эксклюзивного дистрибьютора компании **ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»**

 Фармацевтическая Производственная Компания **ФАРМВИЛАР**

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

г. Москва, ул. Грина, 7
Тел. / факс: (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru



Фармацевтическая Производственная Компания

ФАРМВИЛАР

117216, Москва

ул. Грина, д. 7

Тел./факс: +7 (499) 372-13-23

www.pharmvilar.ru

ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей вспомогательных веществ для фармацевтических производств в России и странах СНГ.

ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРОДУКЦИЮ КОМПАНИЙ:

ShinEtsu



DFE pharma



Dr. Paul Lohmann®

High value mineral salts



EVONIK
INDUSTRIES

beneo
pharma



IMERYS

IMIFABY
TALC™



IOI EDIBLE OILS



ROQUETTE

CALMAGS



PURAC
pure by nature

Мы не просто поставляем высококачественное сырье,
Мы предлагаем бизнес-решение!



Мы предлагаем полный комплекс услуг по контрактному производству:

- Таблетки (в том числе покрытые оболочкой и шипучие)
- Капсулы
- Саше
- Растворы, сиропы
- Растительные экстракты (сухие, жидкие и густые)
- Мягкие лекарственные формы (гели, кремы, мази)
- Премиксы

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел./факс: +7 (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru

Производственные мощности компании и опыт позволяют нам успешно работать в области организации контрактного производства лекарственных препаратов и БАД.

Мы обеспечиваем полный цикл производства