

Маннитол — многогранный эксципиент для производства твердых лекарственных форм

Gerald Giering

Lehmann & Voss & Co. KG,

Наталья Ключева

Witec Industrial

Введение

Большинство современных фармацевтических эксципиентов давно известны и хорошо описаны. Инновационные и действительно новые вспомогательные ингредиенты появляются достаточно редко. Производители фармацевтического сырья комбинируют полезные свойства различных материалов в некоторых смесях или ко-процессных системах известных эксципиентов, благодаря чему облегчается процесс разработки лекарственных средств.

Маннитол не является новинкой, однако до недавнего времени основные области его использования ограничивались применением в жевательных таблетках или в форме раствора в качестве диуретического средства.

В настоящее время маннитол приобретает популярность, так как его отличительные свойства помогают решать многие комплексные проблемы рецептур (например, создание таблеток с низкой дозировкой ДВ, ородисперсных таблеток или таких инновационных дозированных форм, как саше, стики или тающие таблетки).

В данной статье представлен краткий обзор свойств, типов и различных областей применения маннитола производства компании SPI Pharma.

Описание продукта

Маннитол — это шестиатомный сахарный спирт (полиол), стереоизомер сорбитола. Его название происходит от «манна» — сладкий сок ясени маннового (*Fraxinusornus*). В настоящее время маннитол производят путем гидролиза фруктозы.

Вследствие широкого применения в качестве фармацевтического ингредиента маннитол представлен во всех современных фармакопеех: Ph. Eur., USP, JP. Кроме того, он пере-

числен в части В приложения II положения (ЕС) № 1333 / 2008 с номером E421 и авторизован как пищевая добавка.

Преимущества использования маннитола при производстве таблеток

- **РАСТВОРИМОСТЬ**
 - Быстро и полностью растворяется
 - Улучшает растворимость плохо растворимых АФИ
 - Легко смачивается
- **СТАБИЛЬНОСТЬ**
 - Инертный носитель
 - Не вступает в реакцию Майяра с аминами
- **НЕ ГИГРОСКОПИЧНЫЙ**
 - Повышенная защита продукта от влаги
 - Стабилизация гидролизующих / чувствительных к влаге АФИ
- **ВЕЛИКОЛЕПНЫЙ ВКУС**
 - Растворимый
 - Морфология частиц обеспечивает великолепный вкус и эффект охлаждения
- **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТАБЛЕТИРОВАНИИ**
 - Отличная прессуемость
 - Низкая хрупкость
 - Время дезинтеграции не зависит от твердости таблетки
 - Не чувствителен к лубрикантам
 - Сниженная гигроскопичность
- **НЕ КАРИЕСОГЕННЫЙ**
 - Возможна маркировка «без сахара»

Не все маннитолы одинаковы

Разные типы маннитола не только отличаются размером частиц, но и имеют различную морфологию, что обеспечивает максимальную гибкость при их применении. Ниже приведены фотографии, предоставленные компанией SPI Pharma, на которых продемонстрированы частицы разных размеров и форм, что позволяет применять их в различных продуктах.

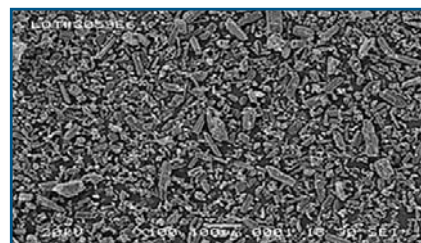


Рис. 1. Mannogem® Mannitol Powder (порошок).

Применение: влажная / сухая грануляция
Жидкие и мягкие лекарственные формы
Лиофилизация, экструзия горячим расплавом

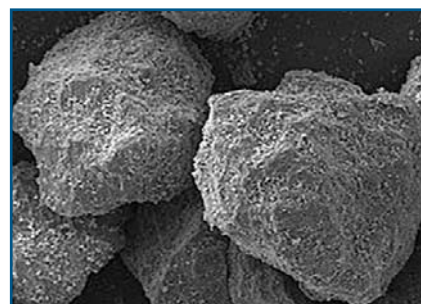


Рис. 2. Mannogem® Granulated Mannitol (гранулы).

Применение: прямое прессование, носитель / наполнитель саше и стиков, роликовое компактирование

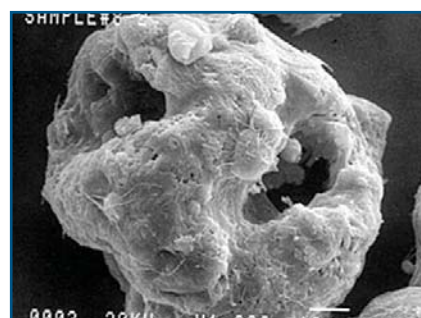


Рис. 3. Mannogem® Ez spraydried Mannitol (порошок, полученный распылительной сушкой).

Применение: прямое прессование, носитель / наполнитель саше и стиков, носитель для микронизированных АФИ, низкодозированных форм и таблеток, диспергируемых в ротовой полости

Mannogem® – это торговая марка компании SPI Pharma Inc.

В таблице 1 приведены физические характеристики различных типов маннитола Mannogem®.

Применение

Основываясь на различии в физических характеристиках разных типов маннитола Mannogem®, их достаточно широко применяют в производстве твердых лекарственных форм:

ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ: «классическое» применение маннитола; он улучшает прессуемость смеси и обеспечивает хорошую растворимость и приятный вкус продукта.

ТАБЛЕТКИ С НИЗКОЙ ДОЗИРОВКОЙ АФИ: однородность содержания АФИ является важным показателем в продуктах с низким содержанием действующего вещества. Маннитол, полученный распылительной сушкой, благодаря наличию микро- и макропор является великолепным носителем для тритурации микронизированных субстанций в низкой дозировке и обеспечивает однородность распределения АФИ в таблетированной массе (см. рис. 3 Mannogem® EZ). Большая площадь поверхности способствует максимальной растворимости.

ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ: сферическая форма маннитола Mannogem® EZ (распылительная сушка) и узкий диапазон распределения размера частиц способствуют улучшению сыпучести и характеристик смеси при смешивании порошка.

САШЕ, СТИКИ: эти относительно новые и инновационные твердые формы хорошо воспринимаются пациентами, т.к. в них соединены преимущества таблетки (точная дозировка ДВ) и возможность более легкого приема (нет необходимости глотать таблетку). Органолептические характеристики такого продукта важны для его успеха, и маннитол является предпочтительным наполнителем благодаря великолепной растворимости, легкой сладости, охлаждающему эффекту и кремовому вкусу. Он также улучшает сыпучесть смеси, что критично для процесса наполнения саше или стиков.

Таблица 1. Физические характеристики Mannogem®

Mannogem	Угол откоса	Насыпная плотность	Плотность после утряски	Индекс Карра	Средний размер частиц (µm)		
					d (0,1)	d (0,5)	d (0,9)
Порошок	47,9	0,49	0,78	37,0	5,9	51,2	158,0
2080	38,8	0,56	0,66	14,8	116,1	317,6	579,1
Гранулированный	38,3	0,61	0,68	10,4	152,7	482,7	961,7
EZ	35,1	0,44	0,56	20,1	43,5	126,7	237,0

Особая твердая лекарственная форма – таблетки, диспергируемые в ротовой полости (ODT)

В последнее время таблетки, диспергируемые в ротовой полости (ТДРП), все чаще используют в различных терапевтических направлениях. Такие таблетки дезинтегрируются на языке в течение 30 с, облегчая дальнейшее проглатывание препарата, и лучше воспринимаются пациентом, что способствует повышению эффективности лечения. Типичными терапевтическими областями использования ТДРП являются:

- Препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (например, Risperidone, Mirtazapine, Clonazepam, Olanzapine, Carbi / Levodopa)
- Противоаллергические препараты (например, Loratadine, Cetirizin, Levocetirizine, Montelukast)
- Обезболивающие средства (например, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac)
- Противорвотные средства (например, Dimenhydrinate, Ondansetron)
- Препараты для лечения мигрени (например, Rizatriptane)

Такая форма наилучшим образом подходит для маленьких детей, пожилых людей или пациентов, страдающих психическими расстройствами.

Технологической сложностью при разработке таких дозированных форм является достижение оптимального баланса между твердостью таблетки, быстрой дезинтеграцией и хорошим вкусом.

При разработке ТДРП лучше всех справляется со всеми этими задачами именно маннитол. Дальнейшей инновацией для решения подобных задач являются такие готовые ко-

процессные системы на основе маннитола, как Advantol 300 и Pharmaburst 500. Оба этих эксципиента предназначены для работы на стандартном фармацевтическом оборудовании. Они характеризуются узким диапазоном распределения размера частиц со средним размером 150 мкм. Свойства копроцессных эксципиентов выгодно отличаются от таковых простой физической смеси их составляющих, что значительно облегчает и ускоряет разработку новых продуктов.

Выводы

Маннитол является широко используемым и изученным эксципиентом для производства твердых лекарственных форм. Благодаря разнообразию форм и своим исключительным свойствам, он признан идеальным инструментом для разработки новых продуктов и позволяет создавать инновационные твердые лекарственные формы. ■

Авторы благодарны сотрудникам компании SPI Pharma Inc. за предоставленную информацию.

За более подробной информацией обращайтесь:

Контактная информация:

Россия, Белоруссия:

«Азелис Рус»

Россия, 129626, г. Москва, пер. Дроболютейный, 2
Татьяна Самсонова
Тел.: +7 (915) 021-19-95
tatiana.samsonova@azelis.com

Украина:

«Витэк Индастриал»

Украина, 65101, г. Одесса
ул. 25-й Чапаевской дивизии, 6/1,
офис 134
Наталья Ключева
Тел.: +380 (48) 777-91-75
nataliya.kliuieva@witec.com.ua