# Omega-3 tabletter

## – en ny administrasjonsform for omega-3

Tina Lien Vestland
Universitetet i Oslo / Omegatri AS
E-post: *tina@omegatri.no*

**TITTEL**
Development and Characterization of Omega-3 Tablets – a new administration form for omega-3

**VEILEDERE**
Jo Klaveness, Universitetet i Oslo, Sverre Arne Sande, Universitetet i Oslo og Arne Alnæs, Nyctea (Omegatri AS).

**FORSVAR AV OPPGAVEN**
2016, høst

**HOVEDBUDSKAP**

Omega-3-fettsyrer ble for første gang tilgjengelige i tablettform, i en mengde som gjør det kommersielt interessant med utvikling av et helsekostprodukt.

Den oksidative stabiliteten av omega-3-tablettene indikerte en holdbarhetstid på minst 2 år.

Biotilgjengeligheten av EPA og DHA fra omega-3-tablettene ble bekreftet som større eller lik biotilgjengeligheten fra myke gelatinkaplser med samme type og mengde omega-3-olje.

**BAKGRUNN**

Studier viser at omega-3-fettsyrer, først og fremst eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), har flere helsemessige fordeler (1). Omega-3, som etylester (EE), triglyserid (TG) eller fosfolipid (PL) olje, er derfor ofte inkludert i ulike legemidler, mat og helsekostprodukter. Administrasjonsformer tilgjengelige for omega-3-olje inkluderer bulk olje, myke gelatinkapsler, emulsjoner og enkelte pulverformuleringer.

Det fantes imidlertid ingen *tabletter* inneholdende omega-3 fra marin olje tilgjengelig på det kommersielle markedet. Tabletter kan fremstilles uten bruk av gelatin, kan deles og har typisk svært god holdbarhet. Tabletten som administreringsform kan følgelig vise seg å være fordelaktig i forhold til sammenliknbare administrasjonsformer, som de klassiske myke gelatinkapslene.

β-syklodekstrin (β-CD) er en substans med evnen til å innkapsle lipofile stoffer. I pulverform er det kjent at β-CD kan fungere som et direkte komprimerbart (DC) hjelpestoff i tabletter (2). Ved å utnytte kombinasjonen av disse to egenskapene kunne omega-3-fettsyrer potensielt bli inkludert i tabletter.

Det ble ansett som svært viktig at omega-3-tablettene som ble utviklet hadde den nødvendige tekniske kvaliteten som skal til for å oppfylle relevante krav til tabletter; samtidig som tablettene skulle innholde tilstrekkelig med omega-3-olje til at et fornuftig antall tabletter ville gi nok omega-3-fettsyrer til å tilfredstille dagsbehovet.

Følgende ramme ble derfor satt på oppgaven:

- Omega-3-kilden skulle være fiskeolje.
- Tablettene skulle oppfylle kravene til administrasjonsformen definert i den Europeiske Pharmacopoeia (Ph. Eur.).
- En dagsdose på 250 mg EPA + DHA skulle være mulig å administrere med 2 tabletter.
- Tablettene burde oppnå en holdbarhet på 18–24 måneder, under forhold normalt gjeldende for tabletter (romtemperatur, lyse omgivelser etc.).
- Biotilgjengeligheten av EPA og DHA fra tablettene skulle være sammenliknbar med relevante administrasjonsformer for omega-3.
- Produksjonsprosessene skulle være utviklet med standardutstyr.
- Hjelpestoffene i tabletter og pulver skulle være godkjente for bruk i helsekost/mat.

**MATERIALER OG METODER**

**Materialer**

Triglyseridkonsentrat (EPA som TG 300 mg/g, DHA som TG 200 mg/g, omega-3-fettsyrer totalt som TG 600 mg/g, etylestere maksimum 10 % (w/w)), etylesterkonsentrat (EPA som EE 300 mg/g, DHA som EE 200 mg/g, omega-3-fettsyrer totalt som EE 600 mg/g), standard tabletthjelpestoffer og standard kjemikalier for analytisk virksomhet.

**Metoder**

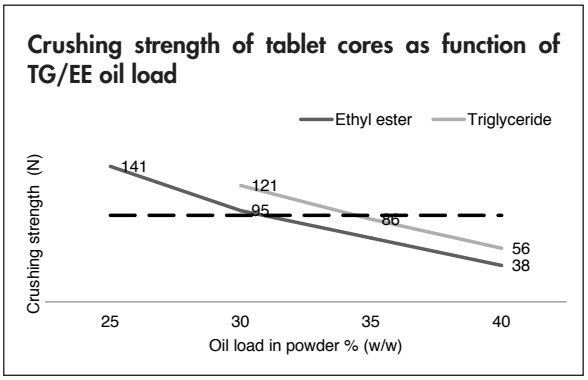
Spraygranulering av pulver, samt tablettering og drasjering av tabletter. Omega-3-pulverne ble undersøkt med mikroskopi, XRD og NMR. Tablettene ble testet for knusestyrke, henfall og slitetap. Tabletter og pulver ble inkludert i stabilitetsstudier. Tablettene ble inkludert i en biotilgjengelighetsstudie utført på Rikshospitalet.

Alle prosesser/analyser ble utført med standardutstyr/-metoder innenfor de relevante disiplinene.

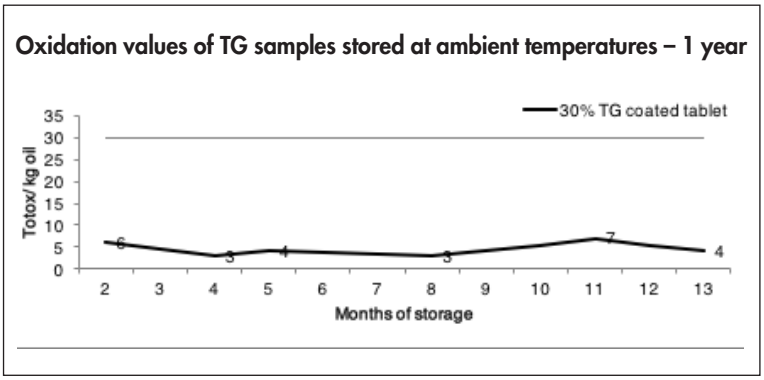
**RESULTATER**

Spraygranulering viste seg å være den beste tørkemetoden ved fremstilling av DC omega-3-pulvere. Røntgen-diffraktogrammer av pulvere og knuste tabletter viste dannelse av nye krystallinske faser ikke observert i ren β-CD, noe som tyder på at enkelte av fettsyrene har blitt fullstendig innkapslet. NMR-analyser bekreftet tilstedeværelsen av EE:β-CD-inklusjonskomplekser i enkelte pulvere (3, 4).

Komprimerbarheten av pulverne ble undersøkt ved fremstillingen av tabletter inneholdende 25–40 % (w/w) omega-3-olje som TG eller EE. Det ble funnet at pulvere med opp til 35 % (w/w) TG-olje og 30 % (w/w) EE-olje kunne komprimeres direkte, med mindre enn 5 % (w/w) hjelpestoffer, til tabletter av god kvalitet (figur 1). Disse oljemengdene inkludert i tabletter sikrer en dagsdose på mer enn 250 mg EPA+DHA i 2 tabletter (1 grams tabletter), og oppfyller dermed kravene fra det europeiske mattilsynet, the European Food Safety Authority (EFSA) (5).




***Figur 1.*** *Knusestyrke av tabletter som funksjon av mengde olje i tabletten. Minimum aksepterte knusestyrke var definert som 90 Newton (prikket linje). Slitetapet på samtlige tabletter var < 0,59 % (w/w). Omega-3-pulvere utgjorde alltid ≥ 96 % (w/w) av tablettformuleringen. N = 10 tabletter.*




***Figur 2.*** *Samtlige produktprøver (8 g) ble oppbevart i lukkede bokser i plast, permeable for lys/luft. Maksimum aksepterte totox var 30 (prikket linje). N = 1, 3 analysereplikater.*

Stadig nye publikasjoner om de helsemessige fordelene av omega-3-fettsyrer har etter hvert ført til et mangfoldig utvalg av omega-3-tilskudd, dessverre med varierende kvalitet (6). De siste årene har det imidlertid blitt økt fokus på essensielle egenskaper, som stabilitet og biotilgjengelighet.

De drasjerte TG-tablettene utviklet gjennom dette arbeidet oppnådde i stabilitetsstudier et oksidasjonsnivå, «total oxidation value (totox)», på mindre enn 10 etter ett års lagring i romtemperatur, utsatt for lys og luft (figur 2). Dette gjorde at det kunne estimeres en holdbarhet på mer enn 2 år innledningsvis og det er forhåpninger om at holdbarhetstiden kan ytterligere utvides etter hvert som stabilitetsstudiene skrider frem (7).

Biotilgjengeligheten av EPA og DHA fra TG-tablettene ble målt i en klinisk studie utført på Rikshospitalet (8). Det ble fastslått at biotilgjengeligheten, målt som relative nivåer av EPA/DHA i serum, var sammenliknbar med biotilgjengeligheten fra myke gelatinkapsler. Videre ble det observert at tid før maksimum konsentrasjon i serum ($T_{max}$) var signifikant kortere når EPA/DHA ble administrert i en tablett (figur 3). Årsaken er at omega-3-fettsyrene blir presentert for magesaften i kompleks med β-CD når tabletten henfaller. β-CD har en hydrofil ytre del, som sikrer blanding med mageinnholdet og raskere overgang til tynntarm, hvor omega-3-fettsyrene tas opp.

## KONKLUSJONER

Produksjonsprosessene utviklet gjennom arbeidet med denne oppgaven muliggjorde fremstilling av DC omega-3-pulvere med både TG- og EE-olje. Alle produksjonsprosessene ble utført med standardutstyr. Hjelpestoffene som ble benyttet er regulatorisk godkjente, lett tilgjengelige stoffer fra velkjente leverandører.

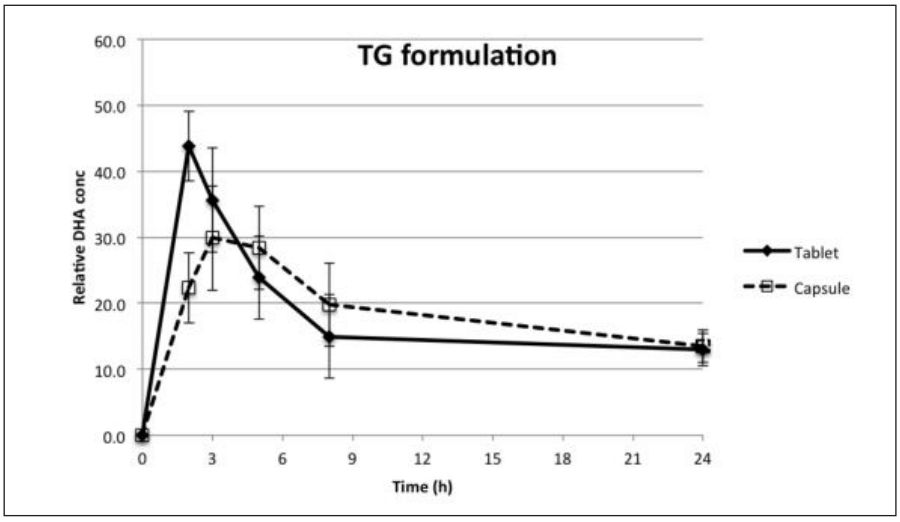
Biotilgjengeligheten av utvalgte fettsyrer fra tablettene var sammenliknbar eller bedre enn biotilgjengeligheten fra administrasjonsformer det var naturlig å sammenlikne med og en holdbarhet på 2 år+ kunne fastsettes.

Videre oppfylte omega-3-tablettene kravet fra EFSA om +250 mg EPA+DHA per dag med 2 tabletter. Det står dermed ingenting i veien for videre kommersiell utvikling, hvor det komprimerbare pulveret kan inngå i kosttilskuddstabletter, alene eller kombinert med andre virkestoffer.

## REFERANSER


1. Riediger ND et al. A Systemic Review of the Roles of n-3 Fatty Acids in Health and Disease. J Am Diet Assoc 2009; 109: p. 668–79.
2. Del Valle EMM. Cyclodextrins and their uses: a review. Process biochemistry 2004; 39: p. 1033–46.
3. Vestland TL et al. Compactible powders of omega-3 and β-cyclodextrin. Food Chemistry 2015; 185: p. 151–8.
4. Vestland TL et al. Characterization of omega-3 tablets. Food Chemistry 2016; 197, Part A: p. 496–502.
5. European Food Safety Authority (EFSA), www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1796.pdf (20.02.2017).
6. Albert BB et al. Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidized and do not meet label content of n-3 PUFA. Sci Rep 2015: 5.
7. Vestland TL et al. Oxidative stability of omega-3 tablets. Eur J Lipid Sci Technol 2016; 119: n/a, 1500322. doi:10.1002/ejlt.201500322.
8. Vestland TL et al. Bioavailability of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid from Omega-3 Tablets. JSM Bioequiv Bioavailab 2017; 1: 1001.


■




***Figur 3.*** *Relative nivåer av DHA i serum over tid, gjennomsnittsverdier for alle deltakere i studien (N = 10). Liknende resultater ble sett for EPA. En enkeltdosering av 3 g omega-3-olje ble gitt ved tid 0, enten formulert i tablett (heltrukken linje) eller i en myk gelatinkapsel (prikket linje).*