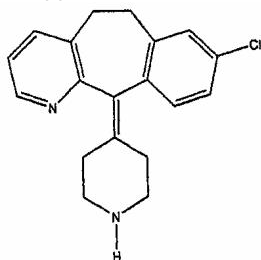


Дана заявка заявляє пріоритет попередніх заявок на патенти США №60/053,050, поданої 21 липня 1997р., №60/045,184, поданої 30 квітня 1997р. і №60/037,325, поданої 7 лютого 1997р.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних препаратів 8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиліден)-5Н-бензо[5,6]циклопента[1,2-*b*]піридин, відомого під назвою дескарбоетоксилоратадин (ДКЛ).

ДЕСКАРБОЕТОКСИЛОРАТАДИН



ДКЛ є метаболічною похідною лоратадина - антагоніста рецептора гістаміна H-1. Рецептори гістаміна H-1 є посередниками в антагоністичному відгуку звичайних антигістамінів. Показано, що лоратадин є порівняним по антигістамінній активності з терфенадином і астемізолом і, в перерахунку на міліграм речовини, є вчетверо більш сильнодіючим, ніж терфенадин, в інгібуванні алергічного бронхоспазму.

Показано також, що лоратадин є ефективним при лікуванні багатьох розладів, в тому числі катарів верхніх дихальних шляхів, хронічної кропивниці, сезонного алергічного риніту і сезонного і хронічного риніту. Завдяки своїй антигістамінній дії, лоратадин може бути корисний також при лікуванні алергічної астми, діабетичної ретинопатії і інших порушень стану дрібних судин, пов'язаних з цукровим діабетом.

Вживання антигістамінів часто пов'язане з негативними побічними ефектами, до яких відносяться, наприклад, седативна дія, головні болі, сухість у роті, запори або поноси, збільшення ваги і шлунково-кишкові розлади. Лоратадин відноситься до класу антигістамінів, званих неседативними антигістамінами. Цей клас включає також два інших добре відомих антигістамінів, а саме, терфенадин і астемізол. Показано, що лоратадин дає значно менший седативний ефект в порівнянні з терфенадином, і що явища втоми, головні болі і нудота, пов'язані з лоратадином, порівнянні з аналогічними явищами, що спостерігаються при вживанні терфенадіна.

Як недолік неседативних антигістамінів зазначено, що сполучення цього класу викликають інші сильні електрофізіологічні побічні ефекти. Ці побічні ефекти включають фібриляції шлуночків і серцеві аритмії, наприклад, шлуночкові тахіаритмії або тріпотіння-мерехтіння шлуночків. Повідомляється про виникнення деяких з цих серйозних серцево-судинних побічних ефектів у "здорових" пацієнтів, що приймали терфенадин одночасно з кетоконазолом або еритроміцином. Аритмії спостерігалися також при сумісному прийомі астемізола з еритроміцином і астемізола з еритроміцином і кетоконазолом. Крім того, відомо, що кетоконазол, інтраконазол і еритроміцин, взяті кожний нарізно, інтерферують з цитохромом Р450 і, таким чином, інгібують метаболізм неседативних антигістамінів, наприклад, терфенадіна і астемізола. Тому, в зв'язку з подібністю фармакологічної дії лоратадина, терфенадіна і астемізола, необхідно також уникати вживання лоратадина одночасно з кетоконазолом, інтраконазолом або макролідними антибіотиками, наприклад, еритроміцином.

Ще одним недоліком як астемізола, так і лоратадіна є те, що прийом кожного з цих лікарських засобів пов'язаний з ростом як меланом, так і фібросарком. Дозування лоратадіна при цьому спостереженні складало 10мг в день.

Хоч лоратадин добре абсорбується, він зазнає екстенсивного метаболізму з утворенням фармакологічно активного дескарбоетоксилоратадіна (ДКЛ) як основного метаболіта. Потрібно зазначити, що патент США №5,595,997, виданий 21 січня 1997р., вказує, що ДКЛ, забезпечуючи ефективну неседативну антигістамінну терапію, в той же час дозволяє уникати багатьох, часто сильних, негативних побічних ефектів, звичайно пов'язаних з вживанням як антигістамінів взагалі, так і інших неседативних антигістамінів, наприклад, лоратадіна, терфенадіна і астемізола, зокрема.

Важливе значення має те, що, як показано, ДКЛ є в 5-7 разів менш активним відносно провокування пухлин і що ДКЛ є принаймні в 12 разів більш могутнім рецептором гістаміну в порівнянні з лоратадином. Таким чином, фармацевтичні препарати, що містять ДКЛ або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, вельми бажані.

Визнаючи доцільність фармацевтичних препаратів, що містять ДКЛ, ми прийшли до висновку, що в типових умовах виробництва і зберігання ДКЛ нестійкий і втрачає властивості в присутності лактози - сполуки, що звичайно вживається як наповнювач в різних фармацевтичних формах, наприклад, в таблетках, капсулах або порошках. Згодом лактоза і ДКЛ утворюють коричневий продукт, що відповідає високій мірі розкладання ДКЛ. Інтенсивність коричневого забарвлення, як правило, залежить від кількості присутнього ДКЛ, умов зберігання, наприклад, вологості і температури, а також від тривалості зберігання.

Стабільність фармацевтичного продукту можна визначити як здатність певної композиції в конкретній упаковці зберігати відповідність фізичним, хімічним, мікробіологічним, терапевтичним і токсикологічним вимогам (хоч є виключення) і зберігати принаймні 90% рівня активності, вказаного в описі продукту. Таким чином, наприклад, допустимий термін вживання визначається як час, протягом якого фармацевтичний продукт залишається стабільним при зберіганні в умовах, що рекомендуються.

На стабільність фармацевтичного продукту можуть впливати різні чинники, в тому числі стабільність терапевтичного інгредієнту (інгредієнтів), потенційна взаємодія між терапевтичними і неактивними інгредієнтами і т.д. Крім того, як вказано вище, хімічні взаємодії і втрата якості продукту можуть прискорюватися або ініціюватися фізичними чинниками, наприклад, теплом, світлом і вологістю.

Не маючи наміру обмежуватися ніякою конкретною теорією, зазначимо, що й даному випадку прийнято вважати, що лактоза може вступати в реакцію з ДКЛ, розкладаючи його з утворенням енаміну. Така реакція

може пройти також за участю інших реакційноздатних наповнювачів, наприклад, інших моно- або дисахаридів. Тому вельми бажаними є стійкі фармацевтичні препарати ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі в формі сумішей, гранульованих або пресованих.

Даний винахід відноситься до стійких фармацевтичних препаратів ДКЛ, в яких ДКЛ знаходиться в суміші з одним або кількома наповнювачами, що включають змішані, гранульовані або пресовані дозовані форми, в яких виключена несумісність між ДКЛ і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою і іншими моно- або дисахаридами, але не обмежується ними.

Відповідно, переважний варіант здійснення даного винаходу забезпечує стійкі фармацевтичні препарати, які практично не містять реакційноздатних наповнювачів, наприклад, лактози або інших моно- або дисахаридів, в змішаній або гранульованій формі, та містять дескарбоетоксилоратадин або його фармацевтично прийнятну сіль і один або кілька фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів. У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до хімічно стійких фармацевтичних препаратів в змішаних або гранульованих дозованих формах, які практично не містять реакційноздатних наповнювачів і містять від приблизно 1% (мас.) до приблизно 50% (мас.) ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 99% (мас.) до приблизно 50% (мас.) принаймні одного фармацевтично прийнятного інертного наповнювача. Препарати забезпечують ефективну неседативну антигістамінну дію, але виключають негативні побічні ефекти, часто сильні, пов'язані з вживанням інших антигістамінів. Таким чином, препарати, що розкриваються, мають перевагу при лікуванні численних розладів, що викликаються гістамінами, що включають алергічний риніт, алергічну астму, кропивницю, симптоматичний дермографізм, діабетичну ретинопатію і інші порушення стану дрібних судин, пов'язані з цукровим діабетом, але що не вичерпуються переліченими захворюваннями.

Крім того, оскільки препарати, що розкриваються виключають ефекти, пов'язані з іншими неседативними антигістамінами, виключена також взаємодія між цими препаратами і агентами, які інгібують цитохром Р450. Перелік таких агентів включає кетоконазол, інтраконазол і макроліди, наприклад, еритроміцин, але він не вичерпується вказаними засобами.

Крім активного інгредієнта ДКЛ, препарати, що розкриваються, можуть містити також терапевтично ефективну кількість нестероїдного протизапального агента або іншого анальгетика ненаркотичного типу, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти, ацетамінофена, ібупрофена, кетопрофена або напроксена. Такі комбіновані препарати мають перевагу при лікуванні кашлю, нежиті, простуди і/або грипу і дискомфорту, головних і інших болів, гарячкових станів і загального нездужання, пов'язаного з такими захворюваннями.

Інші комбіновані препарати, ефективні при лікуванні цих симптомів, можуть містити, поряд з анальгетиками, терапевтично ефективну кількість одного або кількох інших активних компонентів, наприклад, протиперемічного засобу, наприклад, псевдофедрину, засобу проти кашлю, наприклад, декстрометорфану, або відхаркувального засобу, наприклад, гуаіфенезина.

Цікавий той факт, що, як показали наші дослідження, за відсутності незв'язаної води розкладання ДКЛ в препаратах, що містять лактозу, йде дуже довільно або не відбувається взагалі. Хоч в типових умовах пакування і зберігання дозовані форми фармацевтичних препаратів ДКЛ можуть зазнавати впливу незв'язаної води, наприклад, у вигляді атмосферної вологи, відомі технології виробництва і зберігання, в яких вплив незв'язаної води обмежений або виключений.

Крім того, хоч для приготування фармацевтичних препаратів ДКЛ, що розкриваються, можуть бути використані інші наповнювачі, окрім лактози, без негативних наслідків для технологічності і терапевтичної ефективності препаратів, лактоза, яку висушують методом розпилювального сушіння, як і раніше залишається переважним наповнювачем. Висушена методом розпилювального сушіння лактоза відноситься до кращих наповнювачів для пресованих форм за характеристиками своєї текучості і вельми ефективна для препаратів малих доз (менше за 50мг на дозу), де здатність активного інгредієнта пресуватись не грає великої ролі. Див., наприклад, Р.Шангроу, "Вибір процесів приготування і наповнювачів з особливим розглядом прямого пресування", матеріал курсу "Технологія гранулювання, таблетування і капсулювання", Центр професійного удосконалення, Іст-Брунсвік, шт. Нью-Джерсі (1996) (R, Shangraw, Selection of Manufacturing Process and Excipients with an Emphasis on Direct Compression, Course material from Granulation, Tableting and Capsule Technology, Center for Professional Advancement, East Brunswick, NJ. (1-996)). Тому бажано, якщо можливо, включати лактозу в число доступних потенційних наповнювачів при розробці твердих дозованих форм.

Відповідно, ще один варіант здійснення даного винаходу охоплює негіроскопічні фармацевтичні препарати, що містять ДКЛ або його фармацевтично прийнятну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач. До складу негіроскопічних фармацевтичних препаратів відповідно до даного винаходу можуть входити наповнювачі, що практично не містять незв'язану воду, тобто воду, яка може брати участь у взаємодії ДКЛ з реакційноздатними наповнювачами, наприклад, у взаємодії ДКЛ з лактозою; такі наповнювачі включають лактозу і інші реакційноздатні наповнювачі, наприклад, інші моно- або дисахариди.

Потрібно зазначити, що негіроскопічні фармацевтичні препарати відповідно до даного винаходу можуть, проте, містити деякі гіроскопічні інгредієнти; однак препарат загалом повинен бути практично негіроскопічним. Далі, наповнювачі, придатні для використання в таких негіроскопічних фармацевтичних препаратах, включають гідратовані наповнювачі, наприклад, моногідрат альфа-лактози і т.п.

Традиційно при приготуванні фармацевтичних препаратів або композицій активний інгредієнт або терапевтичний агент (наприклад, ДКЛ) розмелюють і/або просівають для зменшення розмірів часток і отримання більш вузького розподілу часток по розмірах (вузької гранулометричної фракції). Частіше всього це виконують з метою оптимізації різних фізико-хімічних характеристик композиції, таких як полегшення розчинення, рівномірність вмісту, біодоступність активного інгредієнту і т.п. Однак питома поверхня часток ДКЛ в фармацевтичному препараті або композиції може вплинути на взаємодію між ДКЛ і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою.

Таким чином, ще один варіант здійснення даного винаходу охоплює фармацевтичні препарати для лікування розладів, які викликаються гістамінами, що містять ДКЛ або його фармацевтично прийнятну сіль, що

складається з крупних часток, і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтично прийнятні носії, придатні для використання в цих препаратах, можуть містити один або кілька наповнювачів, вибраних з групи, що складається з інертних і реакційноздатних наповнювачів, наприклад, лактози або інших моно- або дисахаридів. Ці "грубозернисті" фармацевтичні препарати ДКЛ мають прийнятні фізико-хімічні характеристики (з точки зору легкості розчинення, рівномірності змісту, біодоступності і т.п.), але виключають несумісність з реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою.

У переважному варіанті здійснення винаходу ДКЛ або його фармацевтично прийнятна сіль, присутня в препараті, має розподіл часток по розмірах, в якому більш ніж приблизно 40% по масі ДКЛ або його фармацевтично прийнятна сіль містить частіші розміром 250мкм або більш.

Інший спосіб інгібування або запобігання взаємодії між ДКЛ і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою, в фармацевтичному препараті полягає в запобіганні контакту ДКЛ з реакційноздатними наповнювачами в препараті. Один із способів досягнення такого стану є нанесення на частки ДКЛ інертного або нереакційноздатного покриття перед змішуванням з реакційноздатними наповнювачами. Краще, щоб інертне покриття не впливало істотним чином на фармакодинамічні характеристики препарату (наприклад, час до початку дії і адсорбцію *in vivo*).

Відповідно, ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до лікування розладів, що викликаються гістамінами твердими фармацевтичними препаратами, які містять терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі з покриттям, що містить ДКЛ або його фармацевтично прийнятну сіль в оболонці з інертного покривного агента і фармацевтично прийнятний носій. У переважному варіанті ДКЛ або його фармацевтично прийнятну сіль спочатку гранулюють з інертним наповнювачем, наприклад, крохмалем, а потім на отримані гранули наносять інертний або нереакційноздатний покривний агент. Потім отриманий ДКЛ з покриттям можна змішувати з іншими компонентами, в тому числі з реакційноздатними наповнювачами.

Придатні інертні покривні агенти і методи нанесення покриття на частки або гранули добре відомі. Інертні покривні агенти, як правило, містять інертний плівкотвірний агент, диспергований у відповідному розчиннику, і може, крім того, містити фармацевтично прийнятні добавки, наприклад, барвники і пластифікатори. Переважно покриття на частки або гранули ДКЛ наносять, використовуючи способи нанесення плівки з водного або неводного середовища або мікрокапсулювання. Перелік відповідних інертних плівкотвірних агентів включає (але не обмежується цими матеріалами) похідні целюлози, наприклад, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилгідроксипропілцелюлозу і натрійкарбоксиметилцелюлозу; похідні вінілу, наприклад, полівінілпіролідон; гліколі, наприклад, поліетилеогліколь, акрилові полімери, наприклад, співполімер диметиламіноетилметакрилата зі складним ефіром метакрилової кислоти і співполімер етилакрилата з метилакрилатом; і інші вуглеводневі полімери, наприклад, мальтодекстрини і полідекстрозу. Переважно інертний покривний агент містить гідрофільний плівкотвірний агент, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, так що абсорбція *in vivo* істотно не уповільнюється.

Після нанесення на частки або гранули ДКЛ інертного покривного агента, ДКЛ в оболонці може бути перероблений відомими стандартними способами, в тому числі (але не тільки) змішуванням, гранулюванням, пресуванням і суцільністю цих способів, спільно з іншими інертними і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою, з отриманням різних дозованих форм, наприклад, таблеток, капсульованих таблеток, капсул, пастилок і т.п.

ДКЛ може бути також приготований у вигляді швидкорозчинних дозованих препаратів, наприклад, такого, який описаний в патенті США №4,371,516 на ім'я Грегорі і ін. (Gregory et al.). Швидкорозчинні дозовані форми ДКЛ можуть володіти особливими перевагами в деяких випадках вживання, оскільки ці дозовані форми забезпечують швидке поглинання ДКЛ в організмі пацієнта. Термін "швидкорозчинний" в рамках даного опису означає, що дозована форма або фармацевтичний препарат швидко, протягом 10 секунд, розпадається у воді. Час розпаду можна вимірювати, використовуючи добре відомі в практиці методику, наприклад, такі, які викладені в патенті США №4,371,516. ДКЛ може бути введений також в "шипучі" дозовані форми, які можуть бути приготовані добре відомими способами. Шипучі дозовані форми містять звичайно, крім активного інгредієнта (наприклад, ДКЛ), бікарбонат натрію і лимонну кислоту, винну кислоту або біфосфат натрію. При змішуванні з водою виділяється діоксид вуглецю в результаті реакції кислоти з основою. Потрібно зазначити, що швидкорозчинні або шипучі дозовані форми ДКЛ не повинні готуватися з добавкою реакційноздатних наповнювачів, наприклад, лактози або інших моно- або дисахаридів.

Відповідно, ще один варіант здійснення даного винаходу охоплює швидкорозчинні тверді фармацевтичні дозовані форми для лікування розладів, що викликаються гістамінами, що містять матричну систему, яка несе терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі в яких матрична система містить фармацевтично прийнятний водорозчинний або диспергований у воді носій, що не взаємодіє з ДКЛ або його фармацевтично прийнятною сіллю.

Відповідні носії або швидкорозчинні інертні носії для використання в швидкорозчинних фармацевтичних дозованих формах відповідно до даного винаходу включають (але не обмежені ними) поліпептиди, наприклад, желатин, зокрема, гідролізований желатин; полісахариди, наприклад, гідролізований декстран або декстрин; альгірати, наприклад, альгірат натрію; і суміші цих речовин. Носій може містити також інші інертні добавки, наприклад, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, гуміарабік, маніт, сорбіт, гліцин і їх суміші. Див. патент США №4,371,516. Крім того, носій може містити також фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, барвники, віддушки, консерванти і т.п.

Ще один варіант здійснення даного винаходу передбачає лікування розладів, що викликаються гістамінами безводними фармацевтичними препаратами дескарбоетоксилоратадина, що містять терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Носії або наповнювачі, придатні для використання в безводних препаратах відповідно до даного винаходу, включають інертні наповнювачі, придатні для приготування стійких фармацевтичних

препаратів, що практично не містять реакційноздатних наповнювачів відповідно до даного винаходу, а також лактози або інших реакційноздатних наповнювачів, наприклад, моно- і дисахаридних наповнювачів.

Безводні фармацевтичні препарати потрібно готувати і зберігати так, щоб залишити їх практично безводний стан. Наприклад, такі препарати можна готувати із застосуванням безводних або низької вологості інгредієнтів в умовах низької вологості, так щоб фармацевтичні препарати, що отримуються, були практично безводними, тобто, не містили незв'язаної води.

Крім того, як і у випадку інших фармацевтичних препаратів, що розкриваються в змішаній, гранульованій або пресованій формах, що практично не містять реакційноздатних наповнювачів, негігроскопічні і безводні фармацевтичні препарати ДКЛ можуть містити терапевтично ефективну кількість протизапального агента нестероїдного типу або іншого ненаркотичного анальгетика, а також терапевтично ефективну кількість одного або кількох інших активних компонентів, наприклад, протиперемічного засобу, засобу проти кашлю або відхаркувального. Приклади таких терапевтичних агентів включають всі агенти, придатні для препаратів ДКЛ, що практично не містять реакційноздатних наповнювачів, наприклад, лактози.

Безводні фармацевтичні препарати ДКЛ, приготовані відповідно до даного винаходу, повинні готуватися і зберігатися так, щоб залишити їх безводний стан. Відповідно, ці препарати потрібно пакувати із застосуванням відомих матеріалів, що запобігають впливу волого на препарати, що забезпечують включення їх у відповідні набори. Такі види упаковки включають (але не обмежуються ними) фольгу, що герметично ущільнюється, пластмаси і т.п., і пакування одиничних що, наприклад, в блістери або смужки. Ці види упаковки можуть також бути використані для будь-яких інших дозованих форм, що розкриваються в даному описі.

Численні інші переваги і ознаки даного винаходу ясні з нижченаведеного докладного опису переважних варіантів здійснення і пунктів формули.

Хоч даний винахід може бути здійснений у безлічі різних форм, нижче представлені переважні варіанти його здійснення. Потрібно розуміти, однак, що даний опис необхідно розглядати як приклад, що ілюструє принципи винаходу, який не обмежується приведеними варіантами здійснення.

Як указано вище, фармацевтичні препарати або композиції ДКЛ, що містять лактозу або інші реакційноздатні наповнювачі, більш швидко втрачають якість під впливом незв'язаної води, наприклад, вологості. Додання води (наприклад, 5%) є поширене в фармацевтичній практиці як спосіб моделювання тривалого зберігання з метою визначення таких характеристик, як допустимий термін зберігання або стійкість композиції у часі. Див., наприклад, Йенс Т. Картенсен, "Стійкість лікарських засобів: Принципи і практика", вид. 2 (Jens T. Cartensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Delta, NY, NY, 1995, pp.379-80). Дійсно, вплив води і температури прискорює дослідження.

Далі, вплив води на препарат має велике значення в зв'язку з тим, що умови, які сприяють вологопоглинанню, наприклад, вплив навколишньої вологості, звичайно мають місце в процесах приготування, переробки, пакування, зберігання, перевезень і вживання препарату. Таким чином, ясно, що застосування лактози або інших реакційноздатних наповнювачів, наприклад, моно- або дисахаридних наповнювачів, в фармацевтичних препаратах, що містять ДКЛ, потрібно уникати в зв'язку з істотним впливом волого і/або води, який відчувають препарати в нормальних умовах виробництва, пакування і зберігання.

Стабільність фармацевтичного продукту можна визначити як здатність певної композиції в конкретній упаковці зберігати відповідність фізичним, хімічним, мікробіологічним, терапевтичним і токсикологічним вимогам (хоч є виключення) і зберігати принаймні 90% рівня активності, вказаного в описі продукту. Таким чином, наприклад, допустимий термін вживання визначається як час, протягом якого фармацевтичний продукт залишається стабільним при зберіганні в умовах, що рекомендуються.

На стабільність фармацевтичного продукту можуть впливати різні чинники, в тому числі стабільність терапевтичного інгредієнту (інгредієнтів), потенційна взаємодія або несумісність між терапевтичними і неактивними інгредієнтами (наприклад, взаємодія між ДКЛ і певними наповнювачами, наприклад, лактозою) і т.д.

Розкладання ДКЛ не відбувається в присутності інших нереакційноздатних наповнювачів. Терміни "інертний наповнювач" і "нереакційноздатний наповнювач" в значенні, що вживається тут, означають компоненти, що включають (але не обмежені ними) зв'язуючі/наповнювачі, дезінтегруючі добавки, речовини, що змащують, речовини, що перешкоджають злежуванню, диспергуючі речовини, консерванти, плівкотвірні покривні агенти, пластифікатори, поверхово-активні речовини і т.п., що є сумісні і такі, що не реагують з ДКЛ в типових умовах виробництва, пакування і зберігання. Інертні наповнювачі і нереакційноздатні наповнювачі, які можуть бути використані в даному винаході, добре відомі в практиці і включають (але не обмежуються) мальтодекстрин, целюлозу, фосфат кальцію, дигідрофосфат кальцію, карбонат кальцію, тальк, стеарат кальцію, дигідросульфат кальцію і кукурудзяний крохмаль. Крім того, інертні або нереакційноздатні наповнювачі забезпечують отримання фармацевтичного препарату, по своїй технологічності і терапевтичному ефекту порівняного з препаратами, що містять лактозу.

Термін "інертний носій" в значенні, що вживається тут, означає носій (основу), що містить один або кілька інертних наповнювачів або нереакційноздатних наповнювачів.

Термін "реакційноздатний(ні) наповнювач(і)", що вживається тут, відноситься до наповнювачів, які вступають в реакцію з ДКЛ в присутності незв'язаної води і охоплює, наприклад, лактозу і інші моно- або дисахаридні наповнювачі. Терміни "що практично не містить реакційноздатні наповнювачі", "що практично не містить лактозу" і "що не містить лактозу (вільний від лактози)", що вживаються тут, означають, що кількість реакційноздатних наповнювачів (наповнювача) або, відповідно, лактози, у випадку їх присутності в дозованій формі ДКЛ, є недостатньою для виникнення несумісності між ДКЛ і конкретним наповнювачем (наповнювачами), наприклад, лактозою, яка, як виявлено авторами даного винаходу, негативно впливає на ефективність ДКЛ, викликаючи її зниження до рівня нижче за 90% від початкового значення протягом терміну зберігання дозованої форми фармацевтичного препарату. Див. стандарти, викладені в Фармакопії США (USP XXI/NF XVI). Як правило, кількість будь-якого реакційноздатного наповнювача, присутня в препаратах за даним винаходом, які практично не містять реакційноздатних наповнювачів, повинна бути менш приблизно

20% (мас), переважно менш приблизно 10% (мас), і більш переважно, менш приблизно 1% (мас).

Термін "незв'язана вода", що вживається тут, відноситься до води, не присутньої в формі стабільного гідрату одного або кількох компонентів фармацевтичного препарату, наприклад, моногідрату альфа-лактози. Аналогічно, термін "безводний", що вживається тут, означає, що кількість незв'язаної води у випадку її присутності в дозованій формі або фармацевтичному препараті ДКЛ, є недостатньою для ініціювання і/або прискорення несумісності між ДКЛ і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою. Далі, "безводні умови" в значенні, що вживається тут, означають практичну відсутність розв'язаної води, в тому числі у вигляді вологості. Термін "негігроскопічний" в значенні, що вживається тут, означає, що загальна композиція або фармацевтичний препарат практично негігроскопічні, тобто, не поглинають незв'язану воду в кількостях, достатніх для ініціювання і/або прискорення несумісності між ДКЛ і реакційноздатними наповнювачами, наприклад, лактозою.

Термін "що практично не містить незв'язаної води" означає, як правило, Присутність менш приблизно 5% (мас), переважно менш приблизно 1% (мас), більш переважно менш приблизно 0,1% (мас), води.

ДКЛ може бути присутнім в фармацевтичних препаратах, приготованих Відповідно до даного винаходу, або у вигляді вільної основи, або у вигляді його фармацевтично прийнятної солі. "Фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, приготовану з фармацевтично прийнятних нетоксичних органічних або неорганічних кислот або основ. Приклади таких органічних кислот включають, Наприклад, аліфатичні, ароматичні, карбонові і сульфонові органічні кислоти, наприклад, мурашину, оцтову, пропіонову, бурштинову, гліколеву, глутамінову, глюкуронову, малеїнову, фуранкарбонову, бензойну, антранілову, саліцилову, фенілоцтову, мигдалеву, ембову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову, пантотенову, стеаринову, сульфанілову, галактуонову і альгінову. Прикладами неорганічних кислот є хлороводнева, бромоводнева, йодоводнева, сірчана і фосфорна. Приклади органічних основ включають, наприклад, N,N-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумаїн (N-метилглюкамін), лізін і прокаїн. Приклади неорганічних основ включають солі металів; літію, алюмінію, кальцію, магнію, калію, натрію і цинку.

Фармацевтичні препарати відповідно до даного винаходу можуть також містити (1) терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і (2) терапевтично активна кількість, принаймні, одного антизапального агента нестероїдного типу або ненаркотичного анальгетика або його фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, препарати, що розкриваються, можуть містити (1) терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і (2) терапевтично активну кількість протигіперемічного агента або його фармацевтично прийнятної солі.

"Терапевтично ефективна кількість" у випадку ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі означає таку кількість, яка забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні і веденні розладів, що викликаються гістамінами, які включають (але не обмежені) алергічний риніт і інші алергічні розлади, наприклад, кропивницю, симптоматичний дермографізм, дерматити, алергічну астму, діабетичну ретинопатію і інші порушення стану дрібних судин, пов'язані з цукровим діабетом, і симптоми, пов'язані з алергічним ринітом, наприклад, кашель, нежить, симптоми простуди і/або грипу, в тому числі (але не тільки) чхання, ринорея (слизовиділення з носа), слізотеча і подразнення шкіри. Величина профілактичної або терапевтичної дози ДКЛ при гострій або хронічній формі захворювання варіює в залежності від важкості стану, що підлягає лікуванню. Дозування і, можливо, частота прийому також варіюють в залежності від віку, маси тіла і чутливості конкретного пацієнта. У загальному випадку сумарна добова доза при вищеописаних розладах лежить в межах від приблизно 0,1мг до приблизно 10мг і приймається однократно або в кілька прийомів. Переважно добова доза для перорального прийому складає від 0,1мг до 5мг і, більш переважно, від 0,2мг до 1мг.

Крім того, рекомендується, щоб діти, пацієнти у віці понад 65 років, а також пацієнти з порушеннями функцій нирок і печінки отримували спочатку зменшену дозу, а потім доза встановлювалася в залежності від індивідуальної чутливості або реакції крові. Для фахівців повинно бути ясно, що в особливих випадках може виявитися необхідним застосування дозування, що лежить за межами вищезгаданих діапазонів. Далі, мається на увазі, що клініцист або лікар-куратор знає, як і коли потрібно перервати, уточнити або обмежити режим прийому ліків в залежності від індивідуальної реакції пацієнта.

Термін "Терапевтично ефективна кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі" охоплює вищезгадані дози. Крім того, вирази "містити (1) терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і (2) терапевтично активну кількість принаймні одного протизапального агента нестероїдного типу або ненаркотичного анальгетика або його фармацевтично прийнятної солі" і "містити (1) терапевтично ефективну кількість ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі і (2) терапевтично активну кількість протигіперемічного агента або його фармацевтично прийнятної солі" також охоплюються вищезгаданими діапазонами дозування і схемами прийому.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна приймати будь-яким відповідним способом, що забезпечує введення в організм пацієнта терапевтично ефективної дози ДКЛ. Як правило, описані тут фармацевтичні препарати ДКЛ відповідають композиціям для перорального прийому. Придатні дозовані форми включають таблетки, пастилки, облатки, капсульовані таблетки, .капсули, в тому числі тверді і м'які желатинові капсули, і т.д. Однак переважною дозованою формою є таблетована форма, в зв'язку з її перевагами як для пацієнта (наприклад, точність дозування, компактність, портативність, приємний смак і простота прийому), так і для виробника (наприклад, простота і економічність приготування, стабільність і зручність упаковки, перевезення і реалізації).

Фармацевтичні препарати, що практично не містять реакційноздатних наповнювачів, можуть додатково містити "фармацевтично прийнятний інертний носій", і мається на увазі, що цей вираз охоплює один або декілька інертних наповнювачів, в тому числі крохмаль, поліюлі, що гранулюють агенти, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, агенти, що змащують, зв'язуючі, дезінтегруючі агенти і т.п., крім лактози. Безводні, негігроскопічні і інші препарати відповідно до даного винаходу можуть містити будь-який "фармацевтично прийнятний носій", і мається на увазі, що цей вираз охоплює один або декілька інертних наповнювачів, а також

реакційноздатні наповнювачі, наприклад, моногідрат альфа-лактози, При бажанні таблетовані дозовані форми препаратів, що розкриваються тут, можуть бути покриті оболонкою з використанням стандартних способів із застосуванням водних або неводних розчинників, при цьому обумовлюється, що неводні способи нанесення оболонки потрібно використовувати для таблеток описаних, препаратів, які практично не вільні від реакційноздатних наповнювачів. Поняття "фармацевтично прийнятний носій" охоплює також засоби регулювання виділення (ДКЛ з препарату).

Препарати відповідно до даного винаходу можуть містити як необов'язкові компоненти інші терапевтичні інгредієнти, агенти, що перешкоджають злежуванню, консерванти, підсолоджуючі добавки, барвники, віддушки, осушники, пластифікатори і т.д. Однак кожний з таких необов'язкових компонентів повинен бути сумісний з ДКЛ з метою забезпечення стабільності композиції.

Приклади наповнювачів, придатних для використання як фармацевтично прийнятні носії і фармацевтично прийнятні інертні носії, і вищезазначені додаткові інгредієнти, включають (але не обмежені):

ЗВ'ЯЗУЮЧІ: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, інші види крохмалю, желатин, натуральний і синтетичний каучук, наприклад, гуміарабік, альгінат натрію, альгінова кислота, порошкоподібний трагакант, смола гуарани, целюлоза і її похідні (наприклад, етилцелюлоза, ацетат целюлози, кальцієва сіль карбоксиметилцелюлози, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози), полівінілпіролідон, метилцелюлоза, заздалегідь желатинізований крохмаль (наприклад, STARCH 1500[®] і STARCH 1500 LM[®] що реалізуються на ринку фірмою Colorcon Ltd.), гідроксипропілметилцелюлоза, мікросталічна целюлоза (наприклад, AVICEL, як AVICEL-PH-101, -103 і -105, що реалізуються на ринку фірмою FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA) або їх суміші;

НАПОВНЮВАЧІ: тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), дикальційфосфат, трикальційфосфат, сульфат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікросталічна целюлоза, порошкоподібна целюлоза, декстрати, каолін, маніт, кременева кислота, сорбіт, крохмаль, заздалегідь желатинізований крохмаль або їх суміші;

ДЕЗІНТЕГРУЮЧІ АГЕНТИ: агар-агар, альгінова кислота, карбонат кальцію, мікросталічна целюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, кросповідон, полакрилін-калій, натрієва сіль гліколята крохмалю, крохмаль з картоплі або тапіоки, інші види крохмалю, заздалегідь желатинізований крохмаль, глини, інші альгіни, інша целюлоза, смоли або їх суміші;

ЗМАЩУВАЛЬНІ АГЕНТИ: стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринова кислота, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізовані рослинні масла, наприклад, арахісове, бавовняне, соняшникове, кукутне, оливкове, кукурудзяне і соєве), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар, силікагель (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію (Deaussa Co., Plano, TX USA), пірогенний діоксид кремнію (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA) або їх суміші;

АГЕНТИ, ЩО ПЕРЕШКОДЖАЮТЬ ЗЛЕЖУВАННЮ: силікат кальцію, силікат магнію, діоксид кремнію, колоїдний діоксид кремнію, тальк або їх суміші;

АНТИБАКТЕРІЙНІ АГЕНТИ: бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, бензойна кислота, бензиловий спирт, бутилпарабен, цетилпіридиній хлорид, крезол, флорбутанол, дегідрооцтова кислота, етилпарабен, метилпарабен, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурацетат, фенілмеркурнітрат, сорбат калію, пропілпарабен, бензоат натрію, дегідроацетат натрію, пропіонат натрію, сорбінова кислота, тимерсол, тимол або їх суміші; і

ПОКРИВНІ АГЕНТИ: натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, ацетат-фталат целюлози, етилцелюлоза, желатин, фармацевтична глазур, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, полівінілацетат-фталат, шелак, сахароза, діоксид титана, карнаубський віск, мікросталічний віск або їх суміші.

Розкриті тут препарати можуть бути приготувані з включенням в їх склад будь-яких згаданих компонентів будь-яким методом, прийнятим в фармації, за умов практичної відсутності реакційноздатних наповнювачів, збереження негігроскопічної або безводної природи даного препарату. Таблетки, наприклад, можуть бути приготувані пресуванням або литтям, з добавкою одного або декількох необов'язкових допоміжних інгредієнтів, сумісних з природою конкретного препарату і з принципами даного винаходу. Пресовані таблетки можуть бути приготувані шляхом пресування у відповідній машині активного інгредієнта в сипкій формі, наприклад, порошкоподібній або гранульованій, змішаного (не обов'язково) зі зв'язуючим, змащувальним агентом, інертним розріджувачем, поверхово-активним або диспергуючим агентом або з іншим сумісним наповнювачем, як описано вище. Бажано, щоб кожна таблетка містила від приблизно 0,1мг до приблизно 10мг, а більш бажано - від приблизно 0,1мг до приблизно 5мг активного інгредієнта - ДКЛ або його фармацевтично прийнятної солі.

Потрібно зазначити, що всі компоненти, складові дозовані форми ДКЛ, виготовлені відповідно до будь-якого з варіантів здійснення даного винаходу, переважно відповідають стандартам на фармацевтичні інгредієнти і їх поєднання, викладені в фармакопеї США (USP/NF), або перевершують ці стандарти. Метою USP/NF є встановлення обов'язкових стандартів і технічних умов на матеріали і речовини і їх препарати, що використовуються в практиці Лікарського мистецтва. USP/NF визначає найменування, визначення, описи і стандарти ідентифікації, якість, міцність, чистоту, упаковку і маркіровку таких матеріалів і речовин. Крім того, там, де це можливе, приводиться інформація по застосуванню і зберіганню, формули їх виробництва і приготування і методи випробувань.

Препарати ДКЛ, описані і заявлені в даному описі, відповідають фармацевтичним стандартам, викладеним в USP/NF (наприклад, в USP XXI/NF XVI), на кожний з інгредієнтів і на кожну з різних дозованих форм, приготованих з використанням цих інгредієнтів. Дійсно, стверджується, що розкриті препарати ДКЛ являють собою фармацевтично прийнятні дозовані форми, приготувані з фармацевтично прийнятних інгредієнтів в фармацевтично прийнятних комбінаціях і фармацевтично прийнятних кількостях, що принаймні відповідають стандартам, викладеним в USP XXI/NF XVI.

Результати дослідження сумісності наповнювачів

1. Перше дослідження для визначення хімічної сумісності ДКЛ із звичайними наповнювачами було проведене методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК). При дослідженні як активний компонент лікарського засобу був використаний дескарбоетоксилоратадин (партія 589-YF-15A).

Перевірені наповнювачі:

Мікрокристалічна целюлоза AVICEL(;

Крохмаль STARCH 1500(;

Лактоза (моногідрат альфа-лактози).

Методика: Різні наповнювачі змішували з ДКЛ (80% наповнювача і 20% лікарської речовини) сухим способом. Експерименти по ДСК виконували на кожній суміші, а також на чистій лікарській речовині.

Результати: на кривій ДСК чистого ДКЛ виявлений один ендотермічний пік плавлення при 149,82°C. Для сухої суміші з лактозою низькотемпературний ендотермічний пік плавлення лактози і ендотермічний пік плавлення ДКЛ зливаються, даючи один пік плавлення, що характеризує тверду дисперсію. Більш високотемпературний пік плавлення лактози також зміщується у бік низьких температур. Така картина вказує на взаємодію активного компонента лікарського засобу з наповнювачем.

На кривій ДСК сухої суміші ДКЛ з AVICEL™ є один ендотермічний пік при 147,55°C, що приблизно відповідає температурі плавлення ДКЛ у відсутність AVICEL™. Оскільки присутність AVICEL™ негативно впливає на базову лінію, незначну відмінність температури плавлення можна приписати погрішності екстраполяції початкової температури. Тому ендотермічний пік для суміші збігається, очевидно, з піком чистого ДКЛ, і ніякої взаємодії з AVICEL™ не виявлено.

Як і у випадку суміші з AVICEL™, суха суміш ДКЛ з крохмалем STARCH 1500® дає один пік при 147,75°C. Таким чином, взаємодії ДКЛ з STARCH 1500® не відбувається. Ці результати представлені нижче в Таблиці 1.

Таблиця 1

Речовина	Коментарі
ДКЛ	один пік, 149,82°C
AVICEL™	немає піків (не плавиться)
STARCH 1500®	немає піків (не плавиться)
Моногідрат альфа-лактози	два піки, 140,81°C і 210,47°C
ДКЛ/AVICEL™	один пік 147,55°C - немає взаємодії
ДКЛ/STARCH 1500®	один пік 147,75°C - немає взаємодії
ДКЛ/моногідрат альфа-лактози	два піки, 145,04°C і 195,17°C - тверда дисперсія

II. Друге дослідження було проведене з метою визначення стабільності композиції, що складається з ДКЛ і лактози, в присутності 5% води і за відсутності води. Для дослідження був використаний дескарбоетоксилоратадин (партія 589-YF-15A).

Методика: Був приготований ряд закритих посудин з жовтого скла, які містили ДКЛ і лактозу. Вміст посудин: (1) сухий ДКЛ; (2) 20% сухого ДКЛ і 80% лактози; (3) 20% ДКЛ, 80% лактози і 5% води. Посудини були витримані в термостаті при 60°C протягом 16 діб і потім їх вміст було проаналізовано методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з детектуванням на довжині хвилі 254нм.

Результати: Істотне розкладання було відмічене тільки в посудині, що містила 5% води. Цей зразок представляє найгірший випадок взаємодії лікарської речовини з наповнювачем, представлений в роботі "Стійкість лікарських засобів" (Drug Stability, Carstensen et al., pp.379-380). Таким чином, ці дані вказують, що в звичайних умовах прискореного дослідження взаємодії з наповнювачем присутність моногідрату альфа-лактози негативно впливає на стабільність ДКЛ, в той час як тверда суміш ДКЛ з лактозою за відсутності 5% води не виявляє цієї високої міри розкладання. Ці результати представлені нижче в Таблиці 2.

Таблиця 2

Зразок	Вих. маса ДКЛ (мг)	Маса ДКЛ через 16 діб (мг)	% розкладання
ДКЛ	28,70	28,70	0
ДКЛ/лактоза	19,82	19,74	0,40
ДКЛ/лактоза/5% води	39,70	19,51	50,86

III. Третє дослідження було проведене для оцінки реакційної здатності ДКЛ і лактози в присутності навмисно введеної води і за відсутності води. Оцінювали також вплив зменшення розміру часток шляхом подрібнення сумішей ДКЛ/лактоза в ступці перед втриманням. Зразки втримували в закритих посудинах (аналогічних вищезазначеним) при умовах прискореного випробування (60°C, відносна вологість 75%) протягом різних періодів часу, а потім випробовували для визначення міри проходження реакції між ДКЛ і лактозою. Результати представлені нижче в Таблиці 3.

Таблиця 3

Реакційна здатність ДКЛ по відношенню до

лактози

Тривалість витримки (6d°C, відн. вол. 75%)	Добавки	ДКЛ після витримки у % від вихідного
4 тижні	чистий ДКЛ	99,70
4 тижні	80% лактози	68,58
4 тижні	80% лактози/5% води	49,57
1 тиждень	80% лактози/5% води *	90,35
2 тижні	80% лактози/5% води *	49,07
4 тижні	80% лактози/5% води *	48,80
4 тижні	80% лактози **	46,95
4 тижні	80% лактози **	49,52

* Частки ДКЛ і лактози подрібнені в ступці

** Лактоза Fast Flo® з високою питомою поверхнею

Як видно з цих результатів, швидкість реакції і міра повноти взаємодії ДКЛ з лактозою зменшуються за відсутності добавки води. Крім того, зменшення розмірів часток ДКЛ і лактози дає одну і ту ж міру повноти реакції після 2 і 4 тижнів витримки в умовах прискореного випробування. У зв'язку з відсутністю порівняльних даних немає можливості визначити, чи збільшилася швидкість реакції в порівнянні з неподрібненим матеріалом. Однак потрібно зазначити, що зразки, що містять лактозу з великою питомою поверхнею, вступають в реакцію навіть за відсутності добавки води. Цей результат показує, що швидкість реакції залежить від питомої поверхні, якщо вона перевищує деяке порогове значення; так, лактоза Fast Flo® незважаючи на її позитивні характеристики відносно сипкості і здатності до пресування, викликає збільшення швидкості розкладання.

Як показано в нижченаведеній таблиці 4, реакційна здатність лоратадина по відношенню до лактози в аналогічних умовах, в тому числі в прикладах з добавкою 5% води, мала настільки, що нею можна знехтувати.

Таблиця 4

Реакційна здатність лоратадина по відношенню до глюкози

Тривалість витримки (60°C, відн. вол. 75%)	Добавки	ДКЛ після витримки у % від вихідного
4 тижні	чистий	99,35
4 тижні	80% лактози	100,33
4 тижні	80% лактози/5% води	100,37

ПРИКЛАДИ

Нижче більш детально описані різні варіанти здійснення даного винаходу з допомогою зразків фармацевтичних препаратів ДКЛ, що практично не містять реакційноздатних наповнювачів, що приведені як ілюстрації, але не обмежують об'єм винаходу.

Приклад 1

Пресовані таблетки ДКЛ можуть бути приготовані із застосуванням звичайного способу вологого гранулювання так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ.

На 1 таблетку На 10000 таблеток

ДКЛ	10мг	100г
Крохмаль	60мг	600г
Тальк	12мг	120г
Гуміарабік	12 мг	120г
Стеаринова кислота	1мг	10г

Гуміарабік і рівну масу крохмалю змішують для отримання пасти, яку використовують для гранулювання ДКЛ. Суміш висушують і протирають через сітку. Додають інші матеріали і ретельно змішують. Отриману масу пресують в таблетки, використовуючи штамп діаметром 9/32 дюйма (7мм).

Приклад 2

Пресовані таблетки ДКЛ можуть бути приготовані із застосуванням звичайного способу сухого гранулювання так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ.

	На 1 таблетку	На 10000 таблеток
ДКЛ	10мг	100г
Крохмаль	85мг	850г

Крохмаль підсушують до вмісту води 10%, а потім ретельно змішують з ДКЛ. Отриману суміш пресують в заготовки (блоки), а потім розмелюють в тонкий порошок. Потім пресують таблетки, використовуючи штамп діаметром 9/32 дюйма (7мм),

Приклад 3

Пресовані таблетки ДКЛ можуть бути приготовані із застосуванням звичайного способу прямого пресування так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ.

	На 1 таблетку	На 10000 таблеток
ДКЛ	10мг	100г
Мікрокристалічна целюлоза	80мг	800г
Стеаринова кислота	5мг	50г
Колоїдний діоксид кремнію	1мг	10г

Все інгредієнти змішують у відповідному змішувачі. Отриману суміш пресують в таблетки, використовуючи штамп діаметром 9/32 дюйма (7мм).

Приклад 4

Таблетки ДКЛ, придатні для розжовування, можуть бути приготовані із застосуванням звичайного способу прямого пресування так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ.

	На 1 таблетку	На 10000 таблеток
ДКЛ	10мг	100г
Маніт по USP	70мг	700г
Мікрокристалічна целюлоза	7мг	70г
Крохмаль кукурудзяний	3мг	30г
Стеарат кальцію	2мг	20г

Віддушка достатня кількість

Усі інгредієнти змішують у відповідному змішувачі. Отриману суміш пресують в таблетки, використовуючи штамп діаметром 9/32 дюйма (7мм).

Приклад 5

М'які желатинові капсули з ДКЛ можуть бути приготовані зі сумішшю ДКЛ і масла, що засвоюється, наприклад, соєвого масла, лецитину, бавовняного масла або оливкового масла, при цьому суміш вводять в желатин за допомогою тиску так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ. Капсули промивають і сушать.

Приклад 6

Цей приклад приведений як ілюстрація безводного фармацевтичного препарату ДКЛ, що містить лактозу. Пресовані таблетки ДКЛ можуть бути приготовані із застосуванням звичайного способу сухого гранулювання так, щоб кожна одиниця дозування містила від 0,1мг до 10мг ДКЛ.

	На 1 таблетку	На 10000 таблеток
ДКЛ	10мг	100г
Лактоза гранульована (12меш-1,7мм)	35мг	350г
Крохмаль	25мг	250г
Тальк	25мг	250г
Стеарат магнію	0,2мг	2г

Все інгредієнти ретельно змішують і пресують в заготовки. Заготовки потім подрібнюють і просівають для отримання гранул розміром від 14меш до 16меш (1,4-1,2мм), які потім пресують в таблетки, використовуючи угнутий штамп діаметром 9/32 дюйма (7мм).

Таблетки і капсули іншої ефективності можуть бути приготовані шляхом варіювання відношення маси активного інгредієнту до маси наповнювачів або до маси готової таблетки.

Хоч даний винахід описаний в формі конкретних варіантів здійснення, потрібно розуміти, що ці варіанти приведені тільки для цілей ілюстрації, і що винахід не обов'язково обмежений ними. Модифікації і видозміни, що не виходять за межі об'єму домагань, що визначається нижченаведеними пунктами формули винаходу, ясні для досвідченого фахівця з даного опису.