

Даний винахід стосується нутрицевтичної та/або фармацевтичної композиції для перорального застосування, що містить кальційвмісну сполуку. Композиція має форму таблетки, розробленої таким чином, що вона має прийнятний смак і відчуття в роті, тобто таблетки придатні для жування або смоктання, і в той же час таблетки відповідають вимогам щодо технічних властивостей для того, щоб забезпечити можливість розподілу таблеток за допомогою машини для розподілу доз.

В сучасному світі основні головні області глобальної охорони здоров'я зазнають значних змін. Майбутнє передбачає подальший прогрес лікарського засобу із збільшенням населення похилого віку, яке потребує посиленого догляду. Для покращення комплайенсу (дотримання приписів лікаря), наприклад, для людей похилого віку, упаковка лікарського засобу в упаковки для щоденного прийому/багатодозові ("розподіл дози") все частіше здійснюється, наприклад, в Європейських країнах. Звичайно лікарський засіб приймається протягом періоду двох тижнів і упаковка з дозами для щоденного прийому містить, наприклад, упаковки/пакети для прийому вранці, ополудні, ввечері і вночі. На кожній упаковці надрукована інформація про особу та лікарський засіб.

Розробка таблеток, які є достатньо міцними, щоб бути розподіленими через машину для розподілу доз, являє собою специфічне завдання при розробці таблеток у вигляді жувальних таблеток. Звичайно, жувальні таблетки не мають достатніх технічних властивостей, які потрібні для машини для розподілу доз (наприклад, таблетки дуже крихкі, при вміщенні їх до обладнання, що наповнює машину, вони створюють пил, який робить заповнення складним або неможливим). Сьогодні на ринку немає продуктів, що містили б кальційвмісну сполуку як терапевтично та/або профілактично активну субстанцію і були б жувальними, тобто, забезпечували прийнятний смак і відчуття в роті, і в той же час володіли достатніми технічними властивостями, що дозволяють розподіл за допомогою машини для розподілу доз. Відповідно, пацієнти не можуть вмістити упаковку з щоденними дозами в машину для розподілу доз, якщо упаковка включає одну або більше жувальних таблеток, що містять кальцій. Винахідники звертаються до цієї проблеми, забезпечуючи таблетку, достатньо міцну, щоб витримати упаковку в машину для розподілу доз, і в той же час таку, що надає пацієнту або споживачеві свободу вибору в тому, чи хоче він/вона жувати, смоктати та/або ковтати таблетку, тобто покращені технічні властивості не зменшують прийнятності смаку і відчуття в роті.

Як згадувалося вище, існує потреба в розробці удосконаленої фармацевтичної композиції, що включає кальційвмісну сполуку, склад якої буде придатним для упаковки за допомогою машини для розподілу доз, і в той же час для жування. Наскільки відомо винахідникам з ретельного вивчення рівня техніки, такої композиції на сьогоднішній день не існує, вірогідніше всього, тому, що жувальні таблетки з вмістом кальційвмісної сполуки повинні відповідати дуже високим вимогам щодо органолептичних властивостей зокрема, смаку і відчуття в роті. Фактично, раніше було описано, що якість кальційвмісної сполуки, а також спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, яка містить кальційвмісну сполуку, є дуже важливими для отримання прийнятної смаку та відчуття в роті для жувальної таблетки (WO 00/28973). Спосіб, описаний в WO 00/28973, пов'язаний з процесом в псевдозрізженому шарі, за допомогою якого одержують гранулят для виробництва таблеток, які мають придатні органолептичні властивості. Проте, такі таблетки не володіють необхідною механічною стійкістю, щоб витримати розподіл за допомогою машини для розподілу доз. До того ж, процес у псевдозрізженому шарі часто призводить / до утворення грануляту з дуже високою пористістю, від 20% до 30%, що в свою чергу призводить до одержання пористих таблеток, тобто в даному контексті такі таблетки можуть бути занадто великими для вміщення в касети машини для розподілу доз. Фармацевтично прийнятний цукровий спирт, який використовують у придатності до винаходу, має середній розмір частинок щонайбільше приблизно 150мкм, такий як, наприклад, щонайбільше приблизно 110мкм, щонайбільше приблизно 100мкм, щонайбільше приблизно 90мкм, щонайбільше приблизно 80мкм, щонайбільше приблизно 70мкм, щонайбільше приблизно 60мкм, щонайбільше приблизно 50мкм, щонайбільше приблизно 40мкм, щонайбільше приблизно 20мкм або приблизно 10мкм. В конкретному варіанті фармацевтично прийнятний цукровий спирт, який використовують, має середній розмір частинок в інтервалі від приблизно 5 до приблизно 150мкм, такий як, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 110мкм або від приблизно 5 до приблизно 80мкм.

Також, для забезпечення високого рівня комплайенсу, навіть в тих ситуаціях, колу жувальну таблетку, наприклад, ковтають, винахідники мали на меті розробку таблетки, яка відповідає всім вимогам для жувальних таблеток, таблеток для смоктання і таблеток для ковтання. В даному контексті жувальні таблетки включають таблетки, які можуть бути розгризені. В нормі вимоги до жувальних таблеток є прямо протилежними до вимог до таблеток для ковтання (наприклад, жувальні таблетки не повинні розпадатися, але повинні "танути" на язичі, тоді як таблетки для ковтання є набагато більш міцнішими, але повинні відповідати вимогам щодо розпадання і розчинення активного інгредієнта). До того ж, жувальні таблетки в нормі не відповідають вимозі до стабільності, яка застосовується до таблеток, призначених для розподілу за допомогою машини для розподілу доз, і встановлюється національними регулярними органами. Вказана вимога полягає в тому, що таблетки повинні бути стабільними при зберіганні поза упаковкою, тобто у відкритих чашках Петрі при 25°C і 60% відносної вологості (RH) протягом 1 місяця. Відомі жувальні таблетки, що містять кальційвмісну сполуку, стають сірими або змінюють колір в процесі зберігання і, загалом, не можуть відповідати вказаним вище вимогам.

Винахідники вирішили цю проблему, забезпечуючи таблетку, яка містить кальційвмісну сполуку як активну субстанцію, таблетку, що має властивості, необхідні для розподілу за допомогою машини для розподілу доз, і таблетка має прийнятний смак і відчуття в роті при випробуваннях органолептичних властивостей групою професійних, досвідчених дослідників щонайменше з 6 осіб. В даному контексті група професійних, досвідчених дослідників означає осіб, що здійснюють випробування, які мають здатність або навчені, щоб мати здатність оцінювати смак і відчуття в роті призначеною для споживання продукції.

Крім того, i) висока доза кальцію карбонату (в нормі 300-600мг елементарного кальцію двічі на день, що відповідає 750-1500мг кальцію карбонату двічі на день), ii) природні погані властивості кальцію карбонату з регулярною формою частинок з точки зору таблетування, такі як здатність до пресування, що відповідно створює потребу в додаванні однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин з ціллю

одержання придатної здатності для пресування: та iii) вкрай поганий смак або відчуття в роті для власне солі кальцію, особливо з урахування відчуття крейди роблять її дуже складною з точки зору виготовлення таблеток, яка має придатний невеликий розмір, що є традиційно малим для пацієнта. Достатня міра маскування смаку являє собою інше складне завдання при створенні рецептури жувальних таблеток.

З ціллю виготовлення таблетки меншого розміру, яка все ще має прийнятний смак і відчуття в роті, винахідники виявили, що використання фармацевтично прийнятних цукрових спиртів, як зв'язувального матеріалу в процесі агломерації, є особливо придатним. З цією метою винахідники виявили, що при використанні кальційвмісної сполуки з регулярною формою частинок, яка сама по собі має дуже погані властивості пресування, для одержання прийнятного кінцевого результату, важливо використовувати фармацевтично прийнятний цукровий спирт з розміром частинок ($D(v;0.5)$) менше 150мкм, що приводить до утворення таблеток з пористістю менше 20%. У варіанті, якому надається перевага, використовують композицію, оброблену ролерним ущільненням, яка містить кальційвмісну сполуку, і дуже важливо, щоб цукровий спирт, який використовують, також мав мікроструктуру, тобто структуру, яка дозволяє певну деформацію, наприклад, протягом процесу ущільнення, для того, щоб створити достатній зв'язок між індивідуальними частинками кальцію (і цукрового спирту).

Відповідно, винахід стосується таблетки що містить кальційвмісну сполуку, придатної для розподілу за допомогою машини для розподілу доз, таблетки, що включає кальційвмісну сполуку з регулярною формою частинок як активну субстанцію і фармацевтично прийнятний цукровий спирт, що має мікроструктуру, причому таблетка є стабільною при випробуванні у відкритих чашках Петрі при 25°C і 60% відносної вологості (RH) протягом 1 тижня або більше, протягом 2 тижнів або більше, протягом 3 тижнів або більше, протягом 4 тижнів або більше, протягом 1 місяця або більше, протягом 2 місяців або більше, або протягом 3 місяців або більше.

В даному контексті термін "з регулярною формою частинок" в зв'язку з кальційвмісною сполукою призначений для позначення того, що окремі частинки мають округлу або рівну поверхню, подібну, наприклад, до кристалів кубічної форми. Регулярна форма приводить до відносно низької питомої площі поверхні, яка є меншою за 1,5м²/г.

В даному контексті термін "мікроструктура" який використовується в зв'язку з цукровими спиртами, призначений для позначення того, що одиничний кристал цукрового спирту являє собою полікристал, такий як множинні кристали або волокнисті кристали, що може бути виявлено за даними СЕМ. Мікроструктура дозволяє певну міру деформації і достатній розподіл в таблетці в ході процесу ролерного ущільнення з ціллю досягнення достатнього зв'язування між окремими частинками кальцію (та цукрового спирту).

Даний винахід базується на відкритті того, що використання цукрових спиртів конкретних категорій якості в таблетках приводить до одержання таблеток, які є стабільними при зберіганні у відкритих чашках Петрі, як описано вище.

Крім того, при виготовленні жувальних таблеток вони не повинні бути настільки твердими, тобто мати неприйнятно високу стійкість до роздавлювання, таким чином, що пацієнту буде важко жувати. Відповідно, важливим є баланс стійкості до роздавлювання до прийнятного рівня. Винахідники виявили, що можливо визначити, чи конкретний цукровий спирт є придатним для застосування в одержанні сипкого матеріалу у придатності до винаходу, шляхом проведення двох випробувань цукрового спирту, а саме i) фотознімок СЕМ, який показано, що цукровий спирт має мікроструктуру, або ii) аналіз, який демонструє властивості пресування власне цукрового спирту. З цією метою фармацевтично прийнятний цукровий спирт - при пресуванні в таблетки, які містять 100% (мас/мас.) цукрового спирту, з використанням плаский пуансонів 11,29мм та максимальної сили пресування 25кН - має нахил кореляції між стійкістю до роздавлювання (виміряна в Н) і тиском пресування (виміряний в Н) 7×10^{-3} або більше, при випробуванні з використанням Schleuniger Hardness Autotester 4 або Schleuniger Tablet tester 6D і вміщені таблетки з найдовшим виміром, розташованим ортогонально по відношенню до затискачів апарату для вимірювання стійкості до роздавлювання.

Більше того, на протилежність рівню техніки в галузі лікарських форм, винахідниками було виявлено, що цукровий спирт, такий як сорбіт, стандартної категорії якості, яку звичайно рекомендують, є непридатним для використання. Вказана категорія має середній розмір частинок приблизно 300мкм, але такий середній розмір частинок є занадто великим для того, щоб дозволити достатній розподіл частинок сорбіту приблизно частинок кальційвмісної сполуки, що призводить до одержання таблеток з неприйнятними показниками з точки зору стійкості до роздавлювання. Для отримання добрих і прийнятних результатів з точки зору стійкості до роздавлювання, розмір частинок, наприклад, сорбіту, повинен бути набагато менший.

Відповідно, фармацевтично прийнятний цукровий спирт, який використовують у придатності до винаходу, має середній розмір частинок щонайбільше приблизно 150мкм, такий як, наприклад, щонайбільше приблизно 110мкм, щонайбільше приблизно 100мкм, щонайбільше приблизно 90мкм, щонайбільше приблизно 80мкм, щонайбільше приблизно 70мкм, щонайбільше приблизно 60мкм, щонайбільше приблизно 50мкм, щонайбільше приблизно 40мкм, щонайбільше приблизно 20мкм або приблизно 10мкм.

В конкретному варіанті фармацевтично прийнятний цукровий спирт, який використовують, має середній розмір частинок в інтервалі від приблизно 5 до приблизно 150мкм, такий як, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 110мкм або від приблизно 5 до приблизно 80мкм.

Крім того, слід очікувати, що використання, наприклад, сорбіту з набагато меншим розміром частинок буде призводити до проблем із стабільністю, оскільки відомо, що сорбіт є гігроскопічним і менший розмір частинок збільшує площу поверхні і, таким чином, підвищує ризик адсорбції вологи, наприклад, навколишнього середовища. Однак, як продемонстровано в даному описі, таблетки, виготовленні з використанням грануляту, одержаного шляхом ролерного ущільнення композиції, яка містить кальційвмісну сполуку і, наприклад, сорбіт із середнім розміром частинок набагато менше за 300мкм, є стабільними з точки зору стійкості до роздавлювання, тобто стійкість таблеток до роздавлювання при зберіганні у відкритих чашках Петрі при 25°C та 60% відносної вологості змінюється щонайбільше на 50%, таким чином, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% протягом періоду часу, який починається через 5 днів

після зберігання у відкритих чашках Петрі і триває протягом решти періоду зберігання, який становить 90 днів.

Така покращена стабільність показує, що продукт, одержаний, як описано в даному описі, є придатним для так званих країн зони 3 або 4 (як визначено у ICH Q1F), тобто країн з відносно високою середньою температурою та відносною вологістю.

З метою забезпечення достатнього розподілу фармацевтичного прийнятного цукрового спирту між окремими частинками кальційвмісної сполуки, наприклад, в процесі ролерного ущільнення, винахідниками було виявлено, що придатний зв'язувальний агент має середній розмір частинок щонайбільше приблизно 150мкм, наприклад, щонайбільше приблизно 110мкм, щонайбільше приблизно 100мкм, щонайбільше приблизно 90мкм, щонайбільше приблизно 80мкм, щонайбільше приблизно 70мкм, щонайбільше приблизно 60мкм, щонайбільше приблизно 50мкм, щонайбільше приблизно 40мкм, щонайбільше приблизно 20мкм або, наприклад, приблизно 10мкм.

В літературі (див. Pharmaceutical Technology, volume 1 (tableting technology), Michael H. Rubinstein (ed), Ellis Horwood Ltd, 1987) заявляється, що сорбіт має добрі таблетувальні властивості, і що попереднє змішування з цією допоміжною речовиною буде збільшувати міцність таблетки. Однак, також заявляється, що з ціллю досягнення такого ефекту сорбіт має бути "розчинної" категорії, яку виробляють шляхом розпилювального сушіння. Оптимальний розмір частинок "розчинного" сорбіту описаний як такий коли 60-90% знаходяться в інтервалі 212-500мкм при визначенні за допомогою ситового аналізу. Рекомендована концентрація в таблетці становить 30-80%. Однак, в контексті даного винаходу сорбіт може бути використаний як зв'язувальний агент (з підсолоджувальними властивостями) в таблетках:

Конкретно, доведено, що два цукрових спирти є придатними для застосування в процесі ролерного ущільнення, а саме сорбіт та ізомальт. Однак, винахід охоплює також інші цукрові спирти, які можуть бути придатними в категорії якості, яка відповідає вказаним вище критеріям, і передбачається, що такі цукрові спирти будуть придатними для використання у придатності до винаходу. Нижче наведені інші цукрові спирти, які можуть задовольняти вищезгаданим критеріям.

В конкретному варіанті цукровий спирт являє собою сорбіт, а саме сорбіт, який має середній розмір частинок в інтервалі від приблизно 25 до 50мкм, наприклад, від приблизно 35 до 45мкм.

В іншому варіанті цукровий спирт являє собою ізомальт, а саме ізомальт, який має середній розмір частинок в інтервалі від приблизно 20 до 50мкм, наприклад, від приблизно 25 до 35мкм.

Цукрові спирти у придатності до винаходу типово вибирають з групи, яка складається з маніту, ксиліту, мальтітолу, інозиту та лактітолу, а також сумішей вказаних компонентів. Прикладами є сорбіти, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 та Sorbogem F ines Crystalline Sorbitol, доступні від Roquette Freres, Cerestar та SPI Polyols Inc., відповідно Maltisorb P90 (мальтітол) доступний від Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (фруктоза) та Lactitol CM50 доступні від Danisco Sweeteners, Isomalt, Isomalt ST-PF, Galo Tagatose та маніт доступні від Palatinit, Aria Foods та Roquette, Freres, відповідно. Додаткові приклади придатних зв'язувальних/підсолоджувальних агентів на базі сахаридів включають сахарозу, декстрозу.

В конкретному варіанті таблетка у придатності до винаходу може включати суміш сорбіту і ксиліту. В таких випадках вагове співвідношення сорбіту і ксиліту нормально знаходиться в інтервалі від приблизно 1:0,1 до приблизно 1:1,5, наприклад, приблизно 1:1. Суміш ізомальту та ксиліту також доступна, і в таких випадках вагове співвідношення ізомальту і ксиліту нормально знаходиться в інтервалі від приблизно 1:0,1 до приблизно 1:1,5, наприклад, приблизно 1:1.

В наведеному нижче абзаці наводиться опис кальційвмісних сполук. Однак, як згадувалося вище, кальційвмісна сполука для використання в процесі ролерного ущільнення у придатності до винаходу має регулярну форму частинок, наприклад, конкретні категорії якості кальцієвої солі, такої як кальції карбонат. В переважному аспекті сіль кальцію являє собою кальцію карбонат, а саме з формою і середнім розміром частинок, які відповідають показникам Scoralite 1B або Merck 2064. В конкретному варіанті кальцію карбонат являє собою Scoralite 1B або Merck 2064

Однак вищезгаданий кальцію карбонат може бути використаний у вигляді преміксу з іншими кальційвмісними сполуками, наприклад, такими як сполуки, наведені в наступному абзаці, конкретно, кальцію цитратом, кальцію лактатом, кальцію фосфатом, включаючи трикальцію фосфат, кальцію глюконатом, бісгліцинатом кальцію, кальцію цитратом малеатом, гідроксипатитом, включаючи сольвати, а також сумішами вказаних компонентів.

В нормі, вміст в таблетці кальційвмісної сполуки з регулярною формою частинок знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 95% (мас), наприклад, від приблизно 45% до приблизно 95% (мас), від приблизно 50% до приблизно 95% (мас), від приблизно 55% до приблизно 90% (мас.) або щонайменше приблизно 65% (мас), щонайменше приблизно 70% (мас.) або щонайменше приблизно 75% (мас).

За рахунок ретельного вибору кальційвмісної сполуки і цукрового спирту в поєднанні з одним або більше придатних фармацевтично прийнятих допоміжних речовин можна одержати таблетку, яка має придатний смак і відчуття в роті.

Відповідно, можна одержати таблетку, стабільну при зберіганні у відкритих чашках Петрі при 25°C і 60% відносної вологості (RH) протягом 1 тижня або більше, протягом 2 тижнів або більше, протягом 3 тижнів або більше, протягом 4 тижнів або більше, протягом 1 місяця або більше, протягом 2 місяців або більше, або протягом 3 місяців або більше, тобто можна задовольнити регуляторні вимоги з урахуванням стабільності з ціллю розподілу за допомогою машини для розподілу доз.

Таблетка за винаходом також є стабільною при зберіганні в закритому контейнері, наприклад, таблетка є стабільною при 25°C і 60% відносної вологості протягом 6 місяців або більше, наприклад, протягом 8 місяців або більше, протягом 10 місяців або більше, протягом 1 року або більше, протягом 1,5 років або більше або протягом 2 років або більше або протягом 5 років або більше та/або таблетка є стабільною при зберіганні в закритому контейнері при 30°C і 65% відносної вологості протягом 2 місяців або більше, наприклад, протягом 4 місяців або більше, протягом 6 місяців або більше, протягом 1 року або більше та/або таблетка є стабільною при зберіганні в закритому контейнері при 40°C і 75% відносної вологості протягом 1 місяця або більше,

наприклад, протягом 2 місяців або більше або протягом 3 місяців або більше, або протягом 6 місяців або більше, тобто можливо задовольнити стандартні регулярні вимоги щодо стабільності.

З урахуванням стабільності, важливими є наступні параметри:

- i) стійкість до роздавлювання,
- ii) стираність,
- iii) зовнішній вигляд та/або
- iv) сорбція води

Як згадувалося вище, в нормі жувальні таблетки не можуть відповідати наведеним вище вимогам. Крім того, таблетки у відповідності до винаходу також розробляються таким чином, що вони є придатними для ковтання. Це вимагає, щоб таблетки також відповідали певним вимогам щодо розпадання і розчинення, тобто вимогам до таблеток, які надають хворому свободу вибору того, яким чином він/вона хоче вживати таблетку (тобто, жуючи, смочучи або ковтаючи), що є набагато більш вкладним в порівнянні з таблетками, які призначаються, наприклад, для ковтання.

Відповідно, таблетки повинні також бути стабільними з точки зору:

- v) розпадання, та
- vi) розчинення.

Проте, найбільш складним завданням з цієї точки зору є розробка таблеток таким чином, щоб надати особі, яка потребує цього, свободу вибору між жуванням, смоктанням або ковтанням, тому що майже неможливо розробити таблетки, які відповідають вимогам до розпадання і розчинення без використання дезінтегранту. Загалом, жувальні таблетки розробляються без будь-якої потреби в дезінтегранті, що є перевагою, оскільки дезінтегранти сприяють появі неприємного смаку або відчуття в роті. Таким чином, розробка таблеток, що містять один або більше дезінтегрантів і мають добрий смак і прийнятне відчуття в роті, є не простим або легким завданням для досвідченого фахівця в даній галузі.

Стійкість до роздавлювання та стираність є важливими для того, щоб забезпечити достатню міцність таблеток, щоб витримати розподіл за допомогою машини для розподілу доз. До того ж, в даному контексті, стійкість до роздавлювання та стираність не повинні значно змінюватися протягом періоду зберігання. Якщо стійкість до роздавлювання стає дуже високою, пацієнту важко жувати таблетки, якщо вона стає дуже низькою, таблетка ламається або розпадається, і якщо стираність є дуже високою, таблетки є крихкими і надмірно кількість пилу утворюється протягом заповнення машини для розподілу доз або протягом звичайного обігу таблетки, наприклад у пацієнтів.

Відповідно, даний винахід забезпечує таблетки, які мають стійкість до роздавлювання в інтервалі від приблизно 40 приблизно 150Н, наприклад, від приблизно 50 до приблизно 140Н, від приблизно 60 до приблизно 140Н або від приблизно 70 до приблизно 140Н. Стійкість таблеток до роздавлювання змінюється щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду часу, який починається після проходження 5 днів зберігання і триває протягом всього періоду зберігання, що залишився, тобто як мінімум 1 тижня. В даному контексті термін "після x днів зберігання" означає x днів після зберігання у вказаних умовах, а термін "період зберігання" означає зберігання у вказаних умовах протягом вказаного періоду часу.

Крім того, стираність таблеток становить щонайбільше приблизно 5%, наприклад, щонайбільше приблизно 4%, щонайбільше приблизно 3%, щонайбільше приблизно 2%, щонайбільше приблизно 1%, щонайбільше приблизно 0,5% або щонайбільше приблизно 0,1% протягом періоду зберігання, та/або стираність таблеток змінюється щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду часу, який починається після проходження 5 днів зберігання і триває протягом всього періоду зберігання, що залишився.

Іншою проблемою стабільності є сколювання, якого також можна уникати або яке можна зменшити за допомогою даного винаходу

Щодо зовнішнього вигляду, його визначають шляхом візуальної перевірки таблеток. Вважається, що таблетки є стабільними, якщо вони не змінюють колір та на поверхні таблетки не з'являється сіруватий колір, або протягом періоду випробування (період зберігання) не спостерігається забарвлення.

Як згадувалося вище, таблетка за винаходом не повинна великою мірою сорбувати воду. Таким чином, сорбція води таблеткою становить щонайбільше приблизно 5% при 25°C і 60% відносної вологості, наприклад, щонайбільше приблизно 4%, щонайбільше приблизно 3%, щонайбільше приблизно 2%, щонайбільше приблизно 1%, щонайбільше приблизно 0,5% або щонайбільше приблизно 0,1%. Крім того, сорбція води таблеткою при 25°C і 60% відносної вологості змінюється щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду зберігання. Сорбцію води вимірюють за допомогою методу динамічної сорбції води.

Як згадувалося вище, існують певні вимоги, які повинні виконуватися, якщо таблетки призначені для ковтання. Ці вимоги гарантують, що активна субстанція доступна для абсорбції після введення, і що в результаті змін таблеток в ході зберігання не виникають зміни біодоступності. Вимога до часу розпадання гарантує, що таблетка розпадається на маленькі частинки і вимога до часу розчинення гарантує, що активна субстанція вивільняється з таблетки і може бути розчинена в навколишній рідині. Відповідно, таблетка за винаходом має час розпадання, визначений у відповідності до вимог Європейської Фармакопеї, щонайбільше приблизно 30 хвилин, наприклад, щонайбільше приблизно 15 хвилин. На протилежність звичайним жувальним таблеткам, таблетки у відповідності до винаходу можуть бути вкриті дуже тонким гідрофільним покриттям. У тих випадках, коли таблетки мають покриття, час розпадання, може становити щонайбільше 30 хвилин, тоді як час розпадання для таблеток без покриття звичайно становить щонайбільше 15 хвилин.

Показник часу розпадання є стабільним при зберіганні і, відповідно, час розпадання змінюється

щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду часу, який починається після проходження 5 днів зберігання і триває протягом всього періоду зберігання, що залишився.

Щодо часу розчинення, як мінімум 50% (мас), наприклад, як мінімум 60% (мас.) як мінімум приблизно 70% (мас), як мінімум приблизно 75% (мас.) або як мінімум приблизно 80% (мас) кальційвмісної сполуки вивільняється щонайбільше в межах приблизно 2 годин, наприклад, щонайбільше приблизно 1,5 годин, щонайбільше приблизно 1 години, щонайбільше приблизно 45 хвилин або щонайбільше приблизно 30 хвилин. Крім того, час розчинення, виміряний як час вивільнення 60% (мас.) кальційвмісної сполуки у випробуванні у відповідності до вимог Фармакопеї США, змінюється щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду часу, який починається після проходження 5 днів зберігання і триває протягом всього періоду зберігання, що залишився.

Як впливає із сказаного вище, даний винахід вирішує проблему забезпечення жувальних таблеток з прийнятним смаком (причому таблетки також можна смоктати або ковтати), а також з механічними властивостями і розміром, придатними для використання таблеток для розподілу за допомогою машини для розподілу доз.

Загалом, покращені результати і зменшені витрати являють собою деякі з переваг застосування машини для розподілу доз, за допомогою якої, можна досягти, наприклад:

- i) зменшення часу розподілу, що збільшує ефективність персоналу і звільняє персонал для виконання інших функцій,
- ii) зменшення частоти помилок призначення, розподілу та/або введення,
- iii) покращення догляду за пацієнтами за допомогою чітко підписаних одно/багатодозових упаковок, які допомагають пацієнтам одержувати правильні ліки в потрібний час, та/або
- iv) зменшення відходів лікарських засобів.

Як згадано вище, регуляторні вимоги для таблеток, які розподіляють машини для розподілу доз, є відносно високими, і вони можуть відрізнятися в різних країнах з точки зору застосування, виду лікарського засобу, стабільності і т.п.

На цей час на ринку існують три важливі види машин для розподілу доз, а саме Tosho тип машин Main-Torpa 2441 CE. Ця машина відпускає дози в маленьких пластикових пакетиках і розподіляє до 244 різних композицій. Інший тип Main-Torpa 4001 CE розподіляє дози до 400 різних композицій з такою ж швидкістю як Main-Torpa 2441 CE (45 пакетиків/хвилину)

Automed Technologies Inc, США, має, наприклад, тип ATC 212 на європейському ринку. Ця машина відпускає дози в маленьких пластикових пакетиках і дозах та відпускає до 212 різних композицій. Машина пакує 25 пакетиків/хвилину. Інші нещодавно випущені типи покращені з точки зору кількості різних композицій, що мають бути упаковані (330 або 520), і швидкість збільшена до 60 пакетиків/хвилину.

Huupshin Medical co. Ltd має машину для розподілу доз, ATDPS, яка відпускає дози в маленьких пластикових пакетиках та відпускає до 352 різних композицій. Швидкість становить 60 пакетиків/хвилину. До того ж, розроблені нові машини (ATDPS JV-500SL і ATDPS JV-352SL), які відпускають до 500 різних композицій з такою ж швидкістю (60 пакетиків/хвилину).

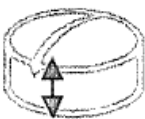
Внаслідок різного розміру і форм таблеток і капсул, машини забезпечуються різними видами касет і ротаційних частин, які гарантують, що тільки одна таблетка або капсула відпускається одночасно. Основний корпус касет надійно захищається від світла, він є непроникним для пилу і вологи, таким чином, касети добре пристосовані для зберігання лікарського засобу. Переплутування касет неможливо завдяки замку безпеки. Таблетки і капсули не будуть зберігатися в касетах більш ніж протягом певного періоду часу, щоб гарантувати якість композицій. Машини будуть сповіщати користувачів, якщо композиція зберігається в касетах більш ніж протягом цього періоду часу.

З урахуванням розміру таблеток, необхідним є виконання наступних вимог, щоб гарантувати, що таблетки можуть бути упаковані за допомогою машини для розподілу доз: Вимоги є динамічними і можуть змінитися через деякий час.

Кругла таблетка



Довжина/Діаметр



Товщина

Дистриб'ютор	Інтервал	Довжина (мм)	Товщина (мм)
Tosho	Мінімальний Максимальний	14,0	9,4

Hyupshin	Мінімальний	5,5	1,5
	Максимальний	3,2	6,7
Automed Tech.	Мінімальний	4,6	2,2
	Максимальний	14,0	7,0

Овальна таблетка



Довжина/Діаметр



Товщина



Дистриб'ютор	Інтервал	Довжина (мм)	Товщина (мм)	Ширина (мм)
Tosho	Мінімальний	21,5	7,5	7,5
	Максимальний			
Hyupshin	Мінімальний	8,5	2,7	4,0
	Максимальний	20,0	7,7	10,0
Automed Tech.	Мінімальний	6,9	2,2	4,6
	Максимальний	21,0	7,5	11,7

Вищенаведені виміри для круглої або овальної таблетки можуть бути змінені і все ще відповідати вказаній машині для розподілу доз. Проведені винахідниками експерименти показали, що прийнятною є варіація в інтервалі $\pm 20\%$, переважно $\pm 10\%$. З точки зору розміру, одна з головних проблем, з якими стикнулися винахідники, полягала у зменшенні товщини таблеток. Це було вирішено з використанням придатної комбінації активного інгредієнта(ів) і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, а також шляхом ретельного вибору придатного розміру частинок та/або форми кристалів кальційвмісної сполуки, властивостей допоміжних речовини і способу виготовлення.

Важливо, щоб таблетки не створювали пил, і, як згадано вище, таблетки повинні бути достатньо міцними, щоб витримати механічний стрес, який виникає при використанні машини для розподілу доз.

Винахідниками було виявлено, що можна нанести тонку плівкову оболонку на таблетки, наприклад, щоб збільшити здатність до ковтання, або для того, щоб мінімізувати будь-які проблеми, пов'язані з пилом, або проблеми, пов'язані із стійкістю до роздавлення або стираності. З цією метою слід зазначити, що нанесення плівкової оболонки не вирішує суттєвих проблем з точки зору стійкості до роздавлення або стираності, але це може надати завершальний поштовх в правильному напрямі. Крім того, тільки тонка плівкова оболонка повинна бути нанесена для збереження прийнятного відчуття в роті, тобто оболонка може бути нанесена в кількості, яка відповідає збільшенню маси таблетки щонайбільше приблизно на 2 % (мас), наприклад, щонайбільше приблизно на 1,5% (мас), щонайбільше приблизно на 1 % (мас.) або в інтервалі від приблизно 0,25 % до 0,75 % (мас.) на базі маси таблеток без оболонки.

Далі наведені виміри присутніх на ринку таблеток, що містять кальцію карбонат.

Виміри таблеток, що містять кальцію карбонат

	Довжина (мм)	Висота (мм)	Ширина (мм)
Calcipos-D для ковтання (овальна/у формі капсули)	19,3	5,6	8,7
Calcipos-D жувальна таблетка (кругла)	17,2	7,0	-
Calcichew жувальна таблетка (кругла)	16,1	7,0	-
Ideos жувальна таблетка (квадратна)	19,6	4,8	19,6

Кальційвмісна сполука

Кальційвмісна сполука, яка міститься у сипкому матеріалі, виготовленому у придатності до винаходу, являє собою фізіологічно прийнятну кальційвмісну сполуку, яка володіє терапевтичною та/або профілактичною активністю.

Кальцій є незамінним для численних ключових функцій організму, як у вигляді іонізованого кальцію, так і у вигляді комплексу кальцію (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Кальцій регулює поведінку та ріст клітин. В поєднанні з тропіном кальцій контролює скорочення та розслаблення м'язів (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Селективні канали кальцію являють собою універсальну ознаку клітинної мембрани та електрична активність нервової тканини та викид нейросекреторних гранул є функцією рівноваги між внутрішньоклітинними та позаклітинними рівнями кальцію (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779:201-16). Від кальцію залежить секреція гормонів, а також активність ключових ферментів та білків. Кінець кінцем, кальцій у вигляді кальцію фосфату забезпечує жорсткість та міцність скелету (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Оскільки понад 99% від загальної кількості кальцію в організмі містяться в кістках, кальцій скелету також виконує роль основного довгострокового резервуару кальцію.

Солі кальцію (наприклад, такі як кальцію карбонат, використовуються як джерело кальцію, особливо для пацієнтів, що страждають на ризик остеопорозу. Більше того, кальцію карбонат використовують як агент для нейтралізації кислоти в антацидних таблетках.

Як згадувалося вище, кальцій виконує численні важливі функції в організмі ссавців, конкретно людини. Крім того, на багатьох тваринних моделях хронічне низьке споживання кальцію призводить до остеопенії. Остеопенія вражає решічасту (губчасту) кістку більшою мірою, ніж кіркову кістку і може не усуватися повністю добавками кальцію. Якщо тварина росте, знижене споживання кальцію призводить до зупинки росту. У недоношених новонароджених людини чим вище споживання кальцію, тим більш вираженим є збільшення приросту кальцію у скелеті, яке, якщо є достатньо високим, може бути еквівалентним гестаційній затримці кальцію. Під час росту хронічний дефіцит кальцію спричиняє рахіт. Добавки кальцію до раціону здорових дітей, як в препубертатному, так і в постпубертатному періоді ведуть до збільшення кісткової маси. Чим вище споживання кальцію у підлітків, тим більшою є затримка кальцію, причому найбільш висока затримка виникає безпосередньо після першої менструації. В цілому ці дані вказують на те, що у дітей та підлітків, які вважаються такими, що мають адекватне споживання кальцію, кісткова маса може бути оптимізована при додатковому збагаченні раціону кальцієм. Механізми, що залучені до оптимізації відкладання кальцію в кістках під час росту, невідомі. Вони, ймовірно, являють собою природні властивості процесу мінералізації, який забезпечує оптимальну кальцифікацію остеоїда, якщо надходження кальцію є високим. Фактори, відповідальні за зупинку росту при станах дефіциту кальцію, також невідомі, але очевидно, що вони діють за участю факторів росту, які регулюють розміри скелету.

У дорослих додаткове вживання кальцію зменшує ступінь вікової втрати кісткової маси (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991; 54: S274-80). Добавки кальцію є важливими для осіб, які не можуть або не хочуть споживати оптимальні кількості кальцію з їжею. Крім того, добавки кальцію є важливими для профілактики та лікування остеопорозу, тощо.

Додатково кальцій може здійснювати протиракову дію в ободовій кишці. Декілька попередніх досліджень продемонстрували, що раціон з високим вмістом кальцію або споживання добавок кальцію пов'язане із зниженою частотою раку колоректальної області. З'являється все більше доказів того, що кальцій в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зменшують ризик раку колоректальної області.

Нещодавні наукові дослідження вказують на те, що кальцій може полегшувати передменструальний синдром (ПМС). Деякі дослідники вважають, що порушення регуляції кальцію являють собою базовий фактор у виникненні симптомів ПМС. В одному дослідженні половина жінок з групи 466 осіб у пременопаузальному віці із США, за якими спостерігали протягом трьох менструальних циклів та одержували 1200мг добавок кальції щоденно протягом циклу. Кінцеві результати продемонстрували, що синдроми ПМС були присутні у 48% жінок, які приймали плацебо, і тільки у 30% жінок, які одержували таблетки кальцію.

Солі кальцію, наприклад, кальцію карбонат, використовуються в таблетках і внаслідок необхідності у високий дозі кальцію такі таблетки часто мають форму жувальних таблеток. Створення рецептури жувальних таблеток, що містять сіль кальцію, які мали б приємний смак і прийнятне відчуття в роті без характерного переважаючого смаку або відчуття крейди, є складним завданням.

Кальційвмісні сполуки для використання у придатності до винаходу, можуть являти собою, наприклад, бісгліцинат кальцію, кальцію ацетат, кальцію карбонат, кальцію хлорид, кальцію цитрат, кальцію цитрат малеат, кальцію корнат, кальцію фторид, кальцію глюконат, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат, кальцію стеарат і трикальцію фосфат. Інші джерела кальцію можуть являти собою водорозчинні солі кальцій або комплекси, такі як кальцію альгінат, кальцій-ЕДТА і т.п., або органічні сполуки, які містять кальцій, наприклад, кальцію органофосфати. Використання кісткової муки, доломіту або інших неочищених джерел кальцію не рекомендується, оскільки такі джерела можуть містити свинець та інші токсичні забруднювачі. Однак, такі джерела можуть бути придатними, якщо вони очищені до бажаного ступеню.

Кальційвмісні сполуки можуть використовуватися окремо або в комбінації з іншими кальційвмісними сполуками.

Конкретний інтерес представляють бісгліцинат кальцію, кальцію ацетат, кальцію карбонат, кальцію хлорид, кальцію цитрат, кальцію цитрат малеат, кальцію комат, кальцію фторид, кальцію глюконат, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат, кальцію стеарат та трикальцію фосфат. Також можуть бути використані суміші різних кальційвмісних сполук. Як зрозуміло з прикладів у даному описі, кальцію карбонат є особливо придатним для використання в ролі кальційвмісної сполуки, до того ж кальцію карбонат має високий вміст кальцію.

Предметом особливого інтересу є кальцію карбонат.

В нормі таблетка, виготовлена у придатності до винаходу, включає кількість кальційвмісної сполуки, яка відповідає від приблизно 100 до приблизно 1000мг кальцію, наприклад, від приблизно 150 до приблизно 800мг кальцію, від приблизно 200 до приблизно 700мг кальцію, від приблизно 200 до приблизно 600мг кальцію або від приблизно 200 до приблизно 500мг кальцію.

Кальцію карбонат

Кальцію карбонат може існувати у вигляді трьох різних кристалічних структур кальцит, арагоніт та валеріт. З точки зору мінералогії, вона являють собою специфічні мінеральні фази, пов'язані з різним розташування атомів кальцію, вуглецю та кисню в кристалічній структурі. Вказані різні фази впливають на обриси та симетрії кристалічних форм. Наприклад, кальцит доступний в чотирьох різних формах - скаленоедричний, призматичний, сферичний та ромбоедричний, - та кристали арагоніту можуть бути одержані як, наприклад, окремі або згруповані кристали голчастої форми. Інші форми також є доступними, наприклад, кубічні форми (Scoralite 1A + B від Scora).

Як показано в прикладах у даному описі, особливо придатною категорією якості кальцію карбонату є кальцію карбонат з середнім розміром частинок 60мкм або менше, наприклад, 50мкм або менше або 40мкм або менше.

Крім того, представляє інтерес категорія якості кальцію карбонату, яка має насипну щільність менше 2г/мл.

Кальцію карбонат 2064 Merck (доступний від Merk, Darmstadt, Німеччина), який має середній розмір частинок 10-30мкм, уявну насипну щільність 0,4-0,7г/мл та питому площу поверхні 0,3м²/г.

Кальцію карбонат 2069 Merck (доступний від Merk, Darmstadt, Німеччина), який має середній розмір частинок приблизно 3,9мкм та уявну насипну щільність 0,4-0,7г/мл.

Scoralite 1A (доступний від Scora Watrigant, SA, Франція) має середній розмір частинок 5-20мкм, уявну насипну щільність 0,7-1,0г/мл та питому площу поверхні 0,6м²/г.

Scoralite 1B (доступний від Scora Watrigant, SA, Франція) має середній розмір частинок 10-25мкм, уявну насипну щільність 0,9-1,2г/мл та питому площу поверхні 0,4-0,6м²/г.

Scoralite 1A + B (доступний від Scora Watrigant, SA, Франція) має середній розмір частинок 7-25мкм, уявну насипну щільність 0,7-1,2г/мл та питому площу поверхні 0,35-0,8 м²/г.

Pharmacarb LL (доступний від Chr. Hansen. Manawah New Jersie L) має середній розмір частинок 12-16мкм, уявну насипну щільність 1,0-1,5г/мл та питому площу поверхні 0,7м²/г.

Sturcal H, Sturcal F та Sturcal M (доступні від Specialty Minerals, Bethlehem, Pensylvania); Sturcal L має середній розмір частинок приблизно 4мкм, уявну насипну щільність 0,78-0,96г/мл., Sturcal L складається із скаленоедричних кристалів;

Sturcal H має середній розмір частинок приблизно 4мкм, уявну насипну щільність 0,48-0,61г/мл.

Sturcal F має середній розмір частинок приблизно 2,5мкм, уявну насипну щільність 0,32-0,43г/мл.

Sturcal M має середній розмір частинок приблизно 7мкм, уявну насипну щільність 0,7-1,0г/мл та питому площу поверхні 1,0м²/г.

Mikhart 10, SPL 15, 40 та 65 (доступний від Provencale, Provencale, Франція):

Mikhart 10 має середній розмір частинок 10мкм,

Mikhart SPL має середній розмір частинок 20мкм,

Mikhart 15 має середній розмір частинок 17мкм,

Mikhart 40 має середній розмір частинок 30мкм, уявну насипну щільність 1,1-1,5г/мл,

Mikhart 65 має середній розмір частинок 60мкм, уявну насипну щільність 1,25-1,7г/мл.

Omyaure 35 (доступний від Omya S.A.S., Paris, Франція) має середній розмір частинок 5-30мкм та питому площу поверхні 2,9м²/г.

Socal P2PHV (доступний від Solvay, Brussels, Бельгія) має середній розмір частинок 1,5мкм, уявну насипну щільність 0,28 г/мл та питому площу поверхні 17,0м²/г.

Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy та Calci Pure GCC HD 212 із середнім розміром частинок 10-30мкм, уявною насипною щільністю 0,9-1,2г/мл та питомою площею поверхні 0,7м²/г (доступні від Particle Dynamic Inc., St. Louis, Montana).

Вміст кальційвмісної сполуки в таблетці, виготовленій у придатності до даного винаходу, знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 100% (мас), наприклад, від приблизно 45% до приблизно 98% (мас), від приблизно 50% до приблизно 95% (мас), від приблизно 55% до приблизно 90% (мас.) або щонайменше приблизно 60% (мас), щонайменше приблизно 65% (мас), щонайменше приблизно 70% (мас) або щонайменше приблизно 75% (мас).

В нормі доза кальцію для терапевтичних або профілактичних цілей становить від приблизно 350мг (наприклад, для новонародженого) до приблизно 1200мг (жінка, що годує груддю) щоденно. Кількість кальційвмісної сполуки в таблетках може бути коригована таким чином, що таблетки будуть придатними для введення 1-4 рази на день, переважно один або два рази на день.

Як згадувалося вище, гранулят, одержаний за способом у відповідності до винаходу, може бути використаний в одержаному вигляді, але він також є у високій мірі придатним для подальшої переробки з одержанням твердих дозованих лікарських форм, наприклад, таблеток, капсул або саше.

В прикладах даного опису наведені вказівки щодо того, які параметри важливо брати до уваги і яким чином вибирати придатний набір для виготовлення жувальних таблеток або таблеток для ковтання, відповідно. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, яким чином пристосувати склад і різні параметри процесу для того, щоб одержати бажаний продукт з вмістом кальцію.

При виробництві таблеток часто необхідно додавати одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин (наприклад, змашувальні речовини), щоб уникнути зчеплення та/або збільшити плинність одержаного грануляту. Відповідно, спосіб може також включати стадію змішування одержаного грануляту з однією або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

У випадку, якщо бажано включити інші активні субстанції, ніж кальційвмісна сполука, спосіб, може також включати стадію додавання однієї або більше терапевтично, профілактично та/або діагностично активних речовин до одержаного грануляту.

Такі субстанції включають одну або більше поживних речовин, наприклад, один або більше вітамінів або мінералів. В конкретному варіанті подальша активна субстанція являє собою вітамін D, наприклад, вітамін D3,

вітамін D2 або їх похідні.

Вітамін D або інші активні субстанції

Гранулят або таблетка, виготовлені у придатності до винаходу, можуть включати додаткову терапевтично та/або профілактично активну субстанцію, або можуть містити одну або більше поживних речовин, наприклад, один або більше вітамінів або мінералів. Предметом особливого інтересу є, наприклад, вітамін В, вітамін С, вітамін D та/або вітамін К та мінерали, наприклад, цинк, магній, селен і т.п.

Предметом особливого інтересу є, наприклад, вітамін В, вітамін С, вітамін D та/або вітамін К та мінерали, наприклад, цинк, магній, селен і т.п. Предметом особливого інтересу є одна або більше сполук вітаміну D, наприклад, Вітамін D2 (ергокальциферол) і Вітамін D3 (холекальциферол), включаючи сухий вітамін D3, 100 CWS доступний від Roche, і сухий вітамін D3 100 GFP, доступний від BASF.

На додаток до впливу на обмін кальцію і скелетний гомеостаз, вітамін D бере участь в регулюванні декількох основних систем в організмі. Дія вітаміну D опосередковується в геномі комплексом, сформованим 1,25-(ОН)₂вітамін D, який переважно виробляється в нирках, з рецептором вітаміну D (VDR). Останній є широко розповсюдженим в багатьох типах в клітин. 1,25-(ОН)₂ вітамін D/VDR комплекс відіграє важливу регулярну роль в диференціюванні клітин та в імунній системі. Деякі з цих ефектів ймовірно залежать від певних тканин, окрім нирок, виробляти 1,25-(ОН)₂вітамін D локально і діяти, як паракринні структури (Adams JS et al. Endocrinology 1996; 137:4514-7).

У людей, дефіцит вітаміну D призводить до рахіту у дітей та остеомаліції у дорослих. Основна аномалія являє собою затримку швидкості мінералізації остеоїда, оскільки це здійснює остеобласт (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). Поки не зрозуміло, чи є вказана затримка наслідком відмови 1,25-(ОН)₂вітамін D-залежного механізму в остеобласті або зменшених запасів кальцію і фосфату вторинно до мальабсорбції або комбінації обох факторів. Затримка мінералізації супроводжується зменшенням надходження кальцію і фосфату, вираженим вторинним гіперпаратиреозом з гіпокальціємією та гіпофосфатемією та підвищеною оновлюваністю кістки.

Недостатність вітаміну D, як доклінічна фаза дефіциту вітаміну D, також спричиняє зменшення надходження кальцію і вторинний гіперпаратиреоз, хоча легшого ступеня, ніж виявлений при дефіциті. Якщо стан залишається хронічним, виникає остеопенія. Біохімічний процес, що лежить в основі вказаного стану нестачі кальцію, ймовірно являє собою непридатний рівень 1,25-(ОН)₂вітамін D за рахунок зменшення його субстрату 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). Стан нестачі вітаміну D частіше за все виявляють у людей похилого віку. З віком виникає зменшення рівнів 25-OH вітаміну D в сироватці за рахунок зменшення контакту із сонячним світлом і, можливо, внаслідок зменшення синтезу в шкірі. До того ж, в похилому віці, стан загострюється зменшенням споживання кальцію і парадоксальним зменшенням абсорбції кальцію. Зменшення в функції нирок з віком веде до зменшення вироблення нирками 1,25-(ОН)₂вітамін D, що може бути сприяючим фактором. Здійснено ряд досліджень з вивчення впливу додаткового споживання вітаміну D на зниження масу кісток у людей похилого віку. Деякі з них проводили без додаткового вживання кальцію, а деякі з додатковим вживанням кальцію. Результати досліджень вказують на те, що хоча додаткове споживання вітаміну D необхідне для усунення дефіциту і недостатності, це є навіть більше важливим, оскільки скелет вимагає для забезпечення додаткового вживання кальцію, оскільки основний дефект скелету являє собою дефіцит кальцію. У літературі, заснованій на клінічних випробуваннях, нещодавно одержані дані вказують на тенденцію виникнення потреби у більш високих дозах вітаміну D для пацієнтів похилого віку (Compston JE. BMJ 1998; 317:1466-67). Відкрите квазі-рандомізоване дослідження щорічних ін'єкцій 150000-300000 МО вітаміну D (відповідає приблизно 400-800МО/день) показало істотне зменшення загальної зустрічальності переломів, але не зустрічальності переломів стегна у лікованих пацієнтів (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

Як слідує з викладеного вище, комбінація кальцію і вітаміну D представляє собою інтерес. Рекомендовані Добові Норми (RDA) споживання кальцію і вітаміну D3 є такими, як вказано менше (Європейська Комісія. Звіт щодо остеопорозу в Європейському Співтоваристві. Дії для запобігання. Офіс офіційних Публікацій Європейського Співтовариства, Люксембург, 1998):

Групи	Вік (роки)	Кальцій (мг)*	Вітамін D3
Новонароджені	0-0,5	400	10-25
	0,5-1,0	360-400	10-25
	1,0-3,0	400-600	10
Діти	4,0-7,0	450-600	0-10
	8,0-10	550-700	0-10
	11-17	900-1000	0-10
Чоловіки	18-24	900-1000	0-15
	25-65	700-800	0-10
	65+	700-800	10
	11-17	900-1000	0-15
	18-24	900-1000	0-10
Жінки	25-50	700-800	0-10
	51-65	800	0-10
	65+	700-800	10
Вагітні		700-900	10
Жінки, що годують груддю		1200	10

* Рекомендована добова норма споживання кальцію змінюється від країни до країни і повторно оцінена в багатьох країнах.

Вітамін D дуже чутливий до вогкості і піддається розкладу. Тому вітамін D часто вводять в захисній

матриці. Відповідно, при виготовленні таблеток, що містять вітамін D, важливішим за все є те, щоб сила пресування, застосована на стадії таблетування, не зменшувала захисний ефект матриці і, таким чином, не знижувала стабільність вітаміну D. З цією метою доведено, що комбінація різних інгредієнтів в грануляті або таблетці, виготовлених у придатності до винаходу, є у великій мірі придатною в тих випадках, де вітамін D також введений в композицію, оскільки можна використовувати відносно низьку силу пресування в процесі таблетування, і все ж одержувати таблетки з придатною механічною стійкістю (стійкість до роздавлювання, стиранисть і т.п.).

Відповідно, стадія пресування здійснюється із силою пресування, що становить щонайбільше приблизно 50кН, щонайбільше приблизно 40кН, щонайбільше приблизно 30кН, щонайбільше приблизно 25кН або щонайбільше приблизно 20кН, коли одержують таблетки, що мають овальну форму з довжиною приблизно 19мм, шириною приблизно 9,4мм та кінцевою висотою приблизно 5,5-8мм. Фахівець в даній галузі знатиме, яким чином визначити відповідну силу пресування, якщо одержані таблетки з вимірами, які відхиляються від наведених вище.

Як вказано вище, включена таблетка, що містить вітамін D, яка задовольняє наступним вимогам щодо стабільності:

Після зберігання у відкритих чашках Петрі при 25°C та 60% відносної вологості протягом 1 тижня або більше, наприклад, протягом 2 тижнів або більше, протягом 3 тижнів або більше, протягом 4 тижнів або більше, протягом 1 місяця або більше, протягом 2 місяців або більше або протягом 3 місяців або більше, вміст вітаміну D повинен змінюватися щонайбільше на 20% (мас), наприклад, щонайбільше приблизно на 15% (мас), щонайбільше приблизно на 10% (мас.) або щонайбільше приблизно на 10 5% (мас.) протягом періоду зберігання.

Після зберігання в закритому контейнері при 25°C та 60% відносної вологості таблетка є стабільною з точки зору вмісту вітаміну D протягом 6 місяців або більше, наприклад, протягом 8 місяців або більше, протягом 10 місяців або більше, протягом 1 року або більше, протягом 1,5 років або більше або протягом 2 років або більше та/або таблетка є стабільною при зберіганні в закритому контейнері при 30°C та 65% відносної вологості протягом 2 місяців або більше, протягом 4 місяців або більше, протягом 6 місяців або більше, протягом 1 року або більше та/або таблетка є стабільною при зберіганні в закритому контейнері при 40°C та 75% відносної вологості протягом 1 місяця або більше, наприклад, протягом 2 місяців або більше, протягом 3 місяців або більше, тобто вміст вітаміну D в таблетці повинен змінюватися щонайбільше на 20% (мас), наприклад, щонайбільше приблизно на 15% (мас), щонайбільше приблизно на 10% (мас.) або щонайбільше приблизно на 5% (мас.) протягом періоду зберігання.

В конкретному варіанті як мінімум 50% (мас), наприклад, як мінімум 60% (мас), як мінімум приблизно 70% (мас), як мінімум приблизно 75% (мас) або як мінімум приблизно 80% (мас.) вітаміну D вивільняється щонайбільше в межах приблизно 2 годин, наприклад, щонайбільше приблизно 1,5 годин, щонайбільше приблизно 1 години, щонайбільше приблизно 45 хвилин або щонайбільше приблизно 30 хвилин. До того ж, час розчинення, виміряний як час вивільнення 60% (мас.) вітаміну D з таблетки у випробуванні на розчинення у відповідності до вимог Фармакопеї США, змінюється щонайбільше на 50%, наприклад, щонайбільше приблизно на 40%, щонайбільше приблизно на 30%, щонайбільше приблизно на 20%, щонайбільше приблизно на 15%, щонайбільше приблизно на 10% або щонайбільше приблизно на 5% протягом періоду часу, який починається після проходження 5 днів зберігання і триває протягом всього періоду зберігання, що залишився.

В конкретному варіанті винахід забезпечує таблетку, що включає

- i) кальційвмісну сполуку як активну речовину,
 - ii) вітамін D та
 - iii) необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або активних речовин.
- Більш конкретно, таблетка може включати

- i) як мінімум 200мг кальційвмісної сполуки (нормальний інтервал 200-1500мг),
- ii) щонайменше 5мкг вітаміну D (нормальний інтервал 5-100мкг, 1мкг = 40МО),
- iii) необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або активних речовин.

В конкретному варіанті винахід забезпечує таблетки, що включає

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% (мас) кальційвмісної сполуки,
- ii) від приблизно 0,00029% до приблизно 0,0122% (мас.) вітаміну D та
- iii) необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або активних речовин

за умови, що загальна кількість інгредієнтів відповідає приблизно 100% (мас).

Зокрема, таблетка може включати

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% (мас.) кальційвмісної сполуки,
- ii) від приблизно 5 до приблизно 40% (мас.) підсолоджувального агента,
- iii) від приблизно 0,12% до приблизно 4,9% (мас.) вітаміну D, включаючи захисну матрицю,
- iv) необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або активних речовин

за умови, що загальна кількість інгредієнтів відповідає приблизно 100% (мас). В конкретному варіанті таблетки мають форму і розміри, суттєвою мірою такі, як показано на Фігурі 3 в даному описі. Дана форма спеціально розроблена для легкого розламування таблетки на дві половинки приблизно однакового розміру, тобто такі, які містять суттєвою мірою однакову кількість кальцію. Розламування можна забезпечити шляхом вміщення таблетки на пласку поверхню, наприклад, на стіл, з подальшим натисканням, наприклад, двома пальцями одночасно на кожний з кінців таблетки. Це є можливим внаслідок того факту, що таблетка контактує із столом тільки в одній точці.

Виготовлення таблетки за винаходом

Загалом, таблетки за винаходом може бути виготовлена за будь-яким придатним способом, відомим фахівцю в даній галузі. Процес може включати вологу грануляцію, наприклад, у міксері з високим зсувом або в апараті з псевдозрідженим шаром, наприклад, ролерне ущільнення з наступним пресуванням одержаного

порошку в таблетки або може бути процесом прямого пресування без грануляції. Фахівець в даній галузі знає, як використовувати різні способи, необов'язково з вказівками Remington's Pharmaceutical Sciences, 28 Ed.

Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини

В даному контексті, термін "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає будь-який матеріал, інертний в тому значенні, що сам по собі він суттєвою мірою не здійснює ніякого терапевтичного та/або профілактичного ефекту. Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина, може бути додана до активної речовини лікарського засобу з ціллю створення можливості отримання фармацевтичної композиції, яка має прийнятні технічні властивості.

Кальційвмісну сполуку в нормі змішують з однією або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин перед пресуванням в таблетки. Такі допоміжні речовини включають ті, які звичайно використовуються в рецептурі твердих дозованих лікарських форм, наприклад, наповнювачі, зв'язувальні агенти, дезінтегранти, змащувальні агенти, смакові добавки, барвники, зокрема підсолоджувальні агенти, агенти для корекції pH, буферизувальні агенти, стабілізувальні агенти і т.п. Нижче наведені приклади допоміжних речовин, придатних для використання в таблетці у придатності до даного винаходу.

Допоміжна речовина	Концентрація (% рецептури)
Підсолоджувальні агенти	5-30, якщо присутні
Штучні підсолоджувальні агенти	0,05-0,3, якщо присутні
Ароматизатори	0,1-3, якщо присутні
Дезінтегранти	0,5-5, якщо присутні
Речовини, що сприяють ковзанню та змащувальні агенти	0,1-5, якщо присутні
Наповнювачі/розбавлювачі/зв'язувальні агенти	0,1-15, якщо присутні
Плівкоутворюючі агенти	0,1-5, якщо присутні
Плівкові добавки	0,05-5, якщо присутні

Підсолоджувальні агенти

Приклади придатних підсолоджувальних агентів включають декстрозу, еритритол, фруктозу, гліцерин, глюкозу, інозитол, ізомальт, лактитол, лактозу, мальтитол, мальтозу, маніт, сорбіт, сахарозу, тагатозу, трегалозу, інουλін, тощо. Сорбіти, наприклад, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 та Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol, доступні від Roquette Freres, Cerestar та SPI Polyols Inc., відповідно. Maltisorb P90 (мальтитол) доступний від Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (фруктоза) та Lactitol CM50 доступні від Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Galo Tagatose та маніт доступні від Palatinit, Aria Foods та Roquette, Freres, відповідно. Сорбіт здійснює підсолоджувальну дію (в порівнянні з сахарозою) на рівні 0,55; мальтитол здійснює підсолоджувальну дію <1; ксиліт здійснює підсолоджувальну дію 1; ізомальт здійснює підсолоджувальну дію <0,5 і т.д. Підсолоджувальний ефект може бути параметом з точки зору вибору окремих підсолоджувальних агентів. Таким чином, якщо бажаним є зменшення маси та об'єму таблетки, придатним є вибір підсолоджувального агента з більш інтенсивною підсолоджувальною дією.

Штучні підсолоджувальні агенти

Ацесульфам калію, аспартам, цикламова кислота, сіль цикламату (наприклад, кальцію цикламат, натрію цикламат), неогесперидин дигідрохалкон, неогесперидину гідрохлорид, сахарин, сіль сахарину (наприклад, амонію сахаринат, кальцію сахаринат, калію сахаринат, натрію сахаринат), цукралоза, тауматин та суміші вказаних компонентів.

Ароматизатори

Абрикос, Лимон, Лимон/Лайм, Лайм, Апельсин, Мандарин, такі як Aprocot 501.110 AP0551, Lemon 501.051 TP0551, Lemon 501.162 AP0551, Lemon/Lime 501.053 TP0551, Lime 501.054 TP0551, Orange 501.071 AP0551, Orange TP0551, Orange 501.434 P0551, Mandarine 501.AP0551, Lemon Durarome 501.282 TDH 091, доступні від Firmenich, Kerpen, Німеччина або Juicy Lemon Flavouring T3602, доступний від TasteTech, Bristol, Англія або Lemon Lime Flavour Permaseal 11029-31, Lemon Flavour Permaseal 12028-31, Lemon Flavour Ultradseal 96918-71, доступний від Givaudan Schweiz AG, Kempththal, Швейцарія або Lemon Flavour Powder 605786, Lemon Flavour Powder 605897 доступні від Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Німеччина.

Дезінтегранти

Альгінова кислота - альгірати; кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, натрію кросповідон, гідроксипропілцелюлоза,

гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), похідні целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення (наприклад, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32, доступні від Shin-Etsu Chemical Co.) та мікрокристалічна целюлоза, полакрилін натрію або калію, поліакрилова кислота, полікарбофіл, поліетиленгліколь, полівінілацетат, полівінілпіролідон (наприклад, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); натрію карбоксиметилкрохмаль (наприклад, Primogel® і Explotab®), натрію кроскармелоза (тобто поперечно зшитий полімер натрію карбоксиметилцелюлози; наприклад, Ac-Di-Sol®), натрію крохмаль гліколят, різні види крохмалю (наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль і рисовий крохмаль), крохмаль прежелатинізований.

Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що для таблеток, які піддаються пресуванню, бажано розпадатися в межах 30 хвилин, більш бажано в межах 15 хвилин, найбільш бажано в межах 5 хвилин; таким чином, дезінтегрант який використовується, переважно приводить до розпадання таблетки в межах 30 хвилин, більш переважно в межах 15 хвилин, найбільш переважно в межах 5 хвилин.

Розрихлювальний агент (наприклад, суміш натрію гідрокарбонату (карбонату, лужного, лужноземельного металу) та лимонної кислоти (винної кислоти, фумарової кислоти і т.п.)).

Речовини, що сприяють ковзанню, і змащувальні агенти

Можуть бути введені речовини, що сприяють ковзанню, і змашувальні агенти, наприклад, кислота стеаринова, стеарати металів, тальк, воски і гліцерида з високими температурами топлення, гідрогенізовані рослинні олії, колоїдний кремнію діоксид, натрію стеарилфумарат, поліетиленгліколі і алкілсульфати.

Придатні змашувальні агенти включають, тальк, магнію стеарат, кальцію стеарат, кислоту стеаринову, прогеногізовані рослинні олії і т.п.

Наповнювачі/розбавлювачі, зв'язувальні агенти

Декстрини, мальтодекстрини (наприклад, Lodex® 5 і Lodex® 10), декстроза, фруктоза, глюкоза, інозитол, еритритол, ізомальт, актоза (наприклад висушена розпилюванням лактоза, α -лактоза, β -лактоза, Tabletose®, різні категорії Pharmatose®, Microtose або Fast-Flo®), мальтитол, мальтоза, маніт, сорбіт, сахароза, тагатоza, трегалоза, ксиліт, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення (наприклад, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32, доступні від Shin-Etsu Chemical Co.), мікрокристалічна целюлоза(наприклад різні категорії Avicel®, такі як Avicel® PH101, Avicel® PH102 або Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® та Solka-Floc®), різні види крохмалю або модифікованого крохмалю (зокрема картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полівінілпіролідон, співполімер полівінілпіролідону/вінілацетату, агар (наприклад, натрію альгінат), кальцію гідрофосфат, кальцію фосфат (наприклад, основний фосфат кальцію, кальцію гідрофосфат), кальцію сульфат, карбоксиалкілцелюлоза, декстрини, двоосновний кальцію фосфат, желатин, аравійська камедь, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, магнію карбонат, магнію хлорид, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, полісахариди, наприклад, декстран, полісахариди сої, натрію карбонат, натрію хлорид, натрію фосфат.

Поверхнево-активні речовини/підсилювачі

Можуть використовуватися поверхнево-активні речовини, такі як: неіонні (наприклад, полісорбат 20, полісорбат 21, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, полісорбат 81, полісорбат 85, полісорбат 120, сорбітан моноізоостеарат, сорбітан монолаурат, сорбітан монопальмітат, сорбітан моноостеарат, сорбітан моноолеат, сорбітан сесквіолеат, сорбітан триолеат, гліцерил моноолеат і полівініловий спирт),

аніонні (наприклад, натрію докузат і натрію лаурилсульфат),

катионні (наприклад, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид і цетримід).

Жирні кислоти, жирні спирти і естери жирних кислот, наприклад: етилолеат, натрію олеат, лауринова кислота, метиллаурат, олеїнова кислота, натрієва сіль каприлової кислоти.

Кальцію діоктилсульфосукцинат, калію діоктилсульфосукцинат, бромід додецилтриметиламонію, бромід гексадецилтриметиламонію, бромід триметилтетрадециламонію, ефіри поліоксиетилену (поліоксиетилен-9-лауриловий ефір), натрію додецилсульфат, натрію діоктилсульфосукцинат, натрію лаурат, натрію 5-метоксисаліцилат, натрію саліцилат;

солі жовчних кислот, наприклад: натрію дезоксихолат, кислота дезоксихолева, натрію холат, кислота холева, натрію глікохолат, натрію глікодезоксихолат, натрію таурохолат, натрію тауродезоксихолат;

цитоадгезивні засоби, наприклад: лектини (наприклад, аглютинін Lycopersicon Esculentum, аглютинін пшеничних зародків, аглютинін Urtica Dioica).

N-Ацильовані амінокислоти (особливо N-[8-(2-гідрокси-4-метокси)бензоїл]амінокаприлова кислота (4-МОАС), 4-[4-(2-гідроксибензоїл)аміно]масляна кислот, натрію N-[8-(2-гідроксибензоїл)аміно]-каприлат);

фосфоліпіди, наприклад: гексадецилфосфохолін, диміристоїлфосфатидилгліцерин, лізофосфатидилгліцерин, фосфатидилінозитол, 1,2-ди(2,4-октадекадієноїл)-sn-гліцерин-3-фосфорилхолін, і фосфатидилхоліни (наприклад, дидеканоїл- β -фосфатидилхолін, ділауроїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, дистеароїлфосфатидилхолін), лізофосфатидилхолін представляють особливий інтерес;

циклодекстрини, наприклад:

β -циклодекстрин, диметил-3-циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гідроксипропіл- β -циклодекстрин, метилциклодекстрин; конкретно, диметил- β -циклодекстрин, метилциклодекстрин представляє особливий інтерес;

похідні фузидинової кислоти, наприклад:

натрію таурогідрофузидат, натрію глікодігидрофузидат, натрію фомфатдигідрофузидат; особливо натрію тауродигідрофузидат представляє особливий інтерес;

інші:

натрієві солі наприклад, глицеринової кислоти, капронової кислоти, алкани (наприклад, ахациклоалкани), аміни та аміди (наприклад, N-метилпіролідон, Azone), амінокислоти і модифіковані амінокислотні сполуки (наприклад, ацетил-L-цистеїн), поліолі (наприклад, пропіленгліколь, гідрогелі), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид), терпени (наприклад, карвон), гліциризинат амонію, гіалуронова кислота, ізопропілміристат, n-лаурил-бета-P-мальтопіранозид, сапоніни, хлорид DL-октаноїлкарнітину, хлорид пальмітоїл-DL-карнітину, хлорид DL-стеароїлкарнітину, ацилкарнітину, етилендіаміндігідро-хлорид, фосфат-дигідрофузидат, натрій CAP); особливо n-лаурил-бета-D-мальтопіранозид представляє особливий інтерес, альфа 1000 пептид, пептид MW<1000, що включає як мінімум 6моль % аспарагінової та глутамінової кислоти, продукти розкладу маточного молочка, пробіотики, бутират, масляна кислота, вітамін D2, вітамін D3, β -оксид-вітамін D3, 1,25-вітамін D3, спіруліна, протеоглікан, гідролізат сої, лізин, молочна кислота, ди-фруктози ангідрид, вілітол Ca-(лактат), гідролізат казеїну, зокрема казеїноглікомакропептид, негативна іонізація CaCO_3 , кислота ацетилсаліцилова, вітамін K, креатин.

Плівкоутворюючі агенти

Плівкоутворюючі агенти для утворення гідрофільної плівки, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) (наприклад, HPMC E5, HPMC E15), гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полідекстроза і мальтодекстрин, Sepifilm™ і Sepifilm™ LP доступний від Seppic S.A., Pharmacoat® доступний від Shin-Etsu Chemical Co.

Плівкові добавки

Ацетилований моногліцерид, ацетилтрибутират, ацетилтрибутирил цитрат, ацетилтриетил цитрат, бензилбензоат, кальцію стеарат, рицинова олія, цетанол, хлорбутанол, колоїдний кремнію діоксид, дибутилфталат, дибутилсебацат, діетилкоксалат, діетил алат, діетилмалеат, діетилмалонат, діетилфумарат, діетилфталат, діетилсебацат, діетилсукцинат, диметилфталат, диоктилфталат, гліцерин, гліцерилтрибутират, гліцерилтриацетат, гліцерилбетанат, гліцерилмоностеарат, масло гідрогенізоване, лецитин, лейцин, силікат магнію, магнію стеарат, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, полісорбат, силікон, кислота стеаринова, тальк, двоокис титану, триацетин, трибутирил цитрат, триетил цитрат, цинку стеарат, віск.

Винахід крім того ілюструється наступними необмежуваними прикладами.

Легенди до Фігур

Фігура 1 показує стабільність стійкості до роздавлення таблеток, одержаних на базі вологої грануляції.

Фігура 2 показує стабільність розпадання таблеток, одержаних на базі вологої грануляції.

Фігура 3 показує дизайн таблетки.

Фігура 4 показує, яким чином ділити таблетку у відповідності до дизайну з Фігури 3.

Методики

Випробування органолептичних властивостей	ISO-6564, Органолептичний аналіз - Методологія - Методи профілю аромату ISO-5495, Органолептичний аналіз - Методологія - Тест спареного порівняння ISO-8589, Органолептичний аналіз - Загальні вказівки з проектування кімнат для здійснення випробувань ISO-8586, Органолептичний аналіз - Загальні вказівки з відбору, навчання та контролю осіб, що здійснюють оцінку
Стійкість до роздавлення	У відповідності до вимог Європейської Фармакопеї 2.9.8
Стіранність	У відповідності до вимог Європейської Фармакопеї 2.9.7
Час розпадання	У відповідності до вимог Європейської Фармакопеї 2.9.1
Розчинення	У відповідності до вимог Європейської Фармакопеї 2.9.3

Приклади

В наведених нижче прикладах використовували наступні матеріали:

Торгівельна назва	Продавець	Сировина
Scoralite 1B ^y	Scora Watrigant, SA, Франція	Карбонат кальцію
Maltisorb P 90	Roquette Freres, Франція	Мальтитол
Xylitol CM50	Danisco Sweeteners, Kotka, Фінляндія	Ксиліт
Kollidon 90	BASF AG, Ludwigshafen, Німеччина	Полівінілпіролідон 90 (ПВП 90)
Starch 1500	Colorcon	Крохмаль кукурудзяний, частково прежелатинізований
SweetMaster Ace, Acesulfam K	Braste A/S, Lyngby, Данія	Калію ацесульфам
Магнію стеарат	Петро Greven C. V., Нідерланди	Магнію стеарат
Vitamin D ₃	Roche, Sisseln, Швеція	Вітамін D ₃ (холекальциферол) 100000МО/г
Sorbidex P1666BO	Cerestar, Mechelen, Бельгія	Сорбіт 38мкм
Neosorb P100T	Roquette Freres, Estrem, Франція	Сорбіт 100мкм
Microcrystalline Cellulose PH 101	Ming-Tai Chemical Co., Тайвань	Целюлоза мікрокристалічна
Аспартам	Ajinomoto powder	Аспартам
Hyromellosa E15	Qow Chemical Cr., Midland, Мічиган	Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC 2910, Фарм. США XXI, додаток 2)
Тальк	Luzenac, Італія	Тальк
Пропіленгліколь	Lyondell Chemie, Франція	Пропіленгліколь
Sepifiim LP 010	Seppic S. A., Paris, Франція	Порошкова суміш, необхідно додати тільки воду для одержання готової до використання плівки

Приклади

Приклад 1

Вплив різних способів виробництва на розміри таблеток кальцію карбонату Цей експеримент здійснювали у великих масштабах виробництва з розміром партії приблизно 40 000 таблеток. Експеримент здійснювали з ціллю дослідження того, чи техніка, яку використовують для виробництва, грануляту для одержання продукту здійснює будь-який вплив на виміри таблеток, особливо на висоту таблеток.

Досліджуваними методами були:

- Волога грануляція в міксері з високим зсувом,
- Грануляція в псевдозрідженому шарі, і
- Ролерне ущільнення.

Таблиця 1

Склад

	Сировина	Міксер з високим зсувом			Псевдозріджений шар	Ролерне ущільнення
		Партія 1 на 1000 табл. [г]	Партія 2 на 1000 табл. [г]	Партія 3 на 1000 табл. [г]	Партія 4 на 1000 табл. [г]	Партія 5 на 1000 табл. [г]
I	Scoralite IB (переважаючий)	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0
III	Вітамін D ₃	-	-	4,4	-	-
IV	Maltisorb P 90	45,0	120,0	45,0	-	-
V	Xylitol CM50	195,0 ¹	120,0	195,0	-	-
VI	Sorbidex 166B0	-	-	-	-	385,5
VII	Neosorb P100T	-	-	-	390,0	-
VIII	Полівінілпіролідон 90 (ПВП 90)	6,0	5,0	6,0	36,4	-
IX	Starch 1500	54,0	54,0	54,0	-	-
X	Целюлоза мікрокристалічна РН 101	-	-	-	-	75,0
XI	Acesulfam K	1,0	1,0	1,0	-	1,0
XII	Ас партам	-	-	-	1,0	-
XIII	Ароматизатор Лимон порошковий	7,0	7,0	7,0	-	7,0
XIV	Ароматизатор Лимон гранулят	-	-	-	50,68	-
XV	Магнію стеарат	6,5	6,5	6,5	6,0	6,0
XVI	Вода очищена	65,5	65,5	65,5	73,0	-
	Маса таблеток	1565,0	1564,0	1569,0	1734,08	1725,0

Виробництво партій 1-3:

Рідину для грануляції одержували, розчиняючи VIII в XVI.

IV і V пропускали крізь сито відповідного розміру і змішували з I в 220 I міксері з високим зсувом протягом 1 хвилини із швидкістю ротора 110об/хв і швидкістю ножа 1500об/хв. Порошкову масу зволожували рідиною для грануляції при швидкості ротора 110об/хв і швидкості ножа 1500об/хв. Вологу грануляцію продовжували протягом 5 хвилин при швидкості ротора 220об/хв і швидкості ножа 1500об/хв. Вологий гранульований порошок сушили в псевдозрідженому шарі до абсолютного вмісту води не знижувався нижче 0,5%.

Решту допоміжних речовин змішували з висушеним гранулятом.

Виробництво партії 4:

Рідину для грануляції одержували, розчиняючи VIII в XVI.

VII пропускали крізь сито відповідного розміру і змішували з I в грануляторі з псевдозрідженим шаром Glatt. Порошкову суміш гранулювали шляхом розпилення рідини для грануляції на шар порошки в ході процесу псевдозріджування.

Решту частин допоміжних речовин XII, XIV та XV змішували з висушеним гранулятом.

Виробництво партії 5:

IV і V або VI пропускали крізь сито відповідного розміру разом з I або II в 220 I міксері з високим зсувом протягом 1 хвилини із швидкістю ротора 110об/хв і швидкістю ножа 1500об/хв. Порошкову суміш гранулювали з використанням пристрою для ролерного ущільнення (Gerteis 3W-Polygran). Ролерне ущільнення здійснювали за допомогою гофрованих ролерів та контролем.

Ролерне ущільнення було здійснене на установці з гофрованими ролерами та контролем. Ключовий набір параметри був наступним: Ширина проміжку (GW), Сила (F), Швидкість ролера (RS) і розмір сита.

Умови ролерного ущільнення

GW, мм	3,5
F, кН/см	12
RS, об/хв	10
Розмір сита, мм	1,5

з наступним змішуванням з рештою допоміжних речовин X, XI, XIII і XV. Для всіх гранулятів з серій 1-5 таблетки пресували, використовуючи Fette 1090 і дизайн пуансону у формі капсули (9,4мм×18,9мм)

Таблиця 2

Скоректована висота таблетки для серій 1-5

	Сила пресування(кН)	Скоректована висота таблетки(висота таблетки/маса таблетки) (мм/мг)*10 ³	Довжина таблетки (мм)
Партія 1	22,0	3,96	19,13
Партія 2	20,0	3,98	19,11

Партія 3	20,1	4,03	19,13
Партія 4	19,9	4,30	19,04
Партія 5	20,9	4,11	19,07

Результати показують, що найменша висота таблетки, одержана шляхом вологої грануляції в міксері з високим зсувом (партія 1-3), більшу висоту таблетки одержують шляхом ролерного ущільнення (партія 5) і найбільшу висоту таблеток одержують при використанні грануляції в псевдозрідженому шарі (партія 4).

Приклад 2

Таблетки з різними матеріалами покриття - розподіляються за допомогою машин для розподілу доз

Метою цього експерименту було перевірити таблетки з різними видами покриття в машинах для розподілу доз.

Одержували Таблетки, вироблені у відповідності до серії 1, 2 і 3 в Прикладі 1. Таблетки покривали плівкою гідроксипропілметилцелюлози або Sepifilm LP 010 з використанням лабораторного пристрою Combi-Coata (Niro) (розпилення зверху).

Таблиця 3

Вид нанесеної плівки

	Плівка гідроксипропілцелюлози (збільшення маси 0,75%)	Плівка Sepifilm (збільшення маси 5%)
Партія 1	X	
Партія 2	X	
Партія 3		X

Склад плівки гідроксипропілметилцелюлози:

	Сировина	% (мас.)
I	Гіпромелоза E15	2,5
II	Тальк	1,5
III	Пропіленгліколь	0,5
IV	Вода очищена	95,5

Склад Sepifilm LP 010

	Сировина	% (мас.)
I	Septifilm LP 010	12
II	Вода очищена	88

Покриття наносили на таблетки із стандартними параметрами і вимірювали виміри таблеток.

Виміри таблеток

	Сила пресування (кН)	Скоректована висота таблетки(висота таблетки/маса таблетки) (мм/мг)*10 ³	Довжина таблетки (мм)
Партія 1, без покриття	6,0	9,5	19,1
Партія 1, з покриттям	6,0	9,5	19,1
Партія 2, з покриттям	6,0	9,5	19,1
Партія 3, з покриттям	6,4	9,7	19,3

Таблетки випробовували в касетах для двох різних машин для розподілу доз в Apoteket AB.

Касети YNS і BPM, які відповідають машині для розподілу доз Tosho, і касету ATC, яка відповідає машині для розподілу доз Baxter, збирали і здійснювали випробування таблеток.

Всі таблетки з покриттям були прийнятими для машин для розподілу доз. Таблетки з партії 1 без покриття були дуже запорошені і, таким чином, не підходили ідеально для цього виду устаткування. Пилу вдається уникнути шляхом нанесення покриття на таблетки.

Приклад 3

Випробування круглих таблеток в машині для розподілу доз
Ціллю цього експерименту було випробувати круглу таблетку в машинах для розподілу доз.
Кінцевий гранулят у відповідності до партії 4 в Прикладі 1 виробляли і пресували в таблетки з використанням інструментів для виробництва круглої таблетки 13,95мм.
Виміри таблетки

	Діаметр таблетки (мм)	Висота таблетки (мм)
Партія 4	14,02	7,98

Таблетки випробовували в касетах для трьох різних машин для розподілу доз в Apoteket AB.
Таблетки були прийнятими для машин для розподілу доз. Цей факт мав місце, незважаючи на максимальні рекомендовані виміри таблетки для трьох різних машин для розподілу доз:

Дистриб'ютор	Діаметр таблетки (мм)	Висота таблетки (мм)
Tosho	14,0	9,4
Baxter	13,2	6,7
Hyushin	14,0	7,0

Той факт, що таблетки можуть бути прийнятими для машин для розподілу доз, навіть якщо вони перевищують межі, рекомендовані постачальниками машин для розподілу доз, ілюструє, що рішення повинне бути засноване на фактичних випробуваннях..

Приклад 4

Стабільність таблеток кальцію карбонату

Цей експеримент здійснювали з ціллю дослідження стабільності стійкості до роздавлювання та часу розпадання таблеток у відкритих чашках Петрі в умовах температури 25°C/60% відносної вологості. Таблетки, вироблені у відповідності до Прикладу 1, партія 1, порівнювали з таблетками, виробленими за допомогою міксеру з високим зсувом, що містили сорбіт. Таблетки, вироблені з використанням грануляції в псевдозрідженому шарі використовували як препарат порівняння для оцінки стійкості до роздавлювання.

Виробництво грануляту, що містив сорбіт, за допомогою міксеру з високим зсувом здійснювали з використанням наступного дизайну, складу та виробничого процесу:

Дизайн

	Партія 1	Партія 2	Партія 3	Партія 4
Кількість рідини для грануляції (г)	385	385	307,5	307,5
Тривалість грануляції (хв)	2	4	2	4
Середній розмір частинок сорбіту (мкм)	38	110	38	110

Таблиця 4

Склад

	Сировина	Кількість (г)
I	Кальцію карбонат (Scoralite)	5352
II	Сорбіт 38мкм або 110мкм	1648
III	Повідон К 30	28,3
IV	Вода очищена, висока або низька кількість	307,5/385,0
V	Крохмаль 1500	231,2
VI	Ацесульфам калію	4,28
VII	Ароматизатор Лимон	32,1
VIII	Магнію стеарат	25,7

Виробництво: III розчиняли в IV.

II пропускали крізь сито 250мкм і змішували з I в лабораторному міксері з високим зсувом Fielder (час змішування 1 хвилина). Розчинений III додавали шляхом розпилювання і здійснювали грануляцію протягом 2 або 4 хвилин.

Вологий гранулят висушували в лабораторному пристрої для сушки в псевдозрідженому шарі з використанням температури на вході приблизно 60°C. Гранулят сушили до максимального вмісту води менше 0,5% Змішували з рештою частин допоміжних речовин, V, VI і VIII і в кінці змішували з VIII. Таблетки пресували, використовуючи лабораторний таблетувальний прес Korsch PH 106, і дизайн пуансону в формі капсули (9,4мм×18,9мм).

Виробництво грануляту на базі псевдозрідженого шару здійснювали у відповідності до Прикладу 1, партія 4. Таблетки пресували, використовуючи Manesty B3B і круглий увігнутий пуансон складаного дизайну 14мм.

Результати дослідження показані в таблиці 5 (для Прикладу 1, партія 1), в таблиці 6 (для Прикладу 1, партія 4) і на Фігурах 1 і 2 для таблеток, що містять сорбіт у відповідності до таблиці 4.

Таблиця 5

Стабільність таблеток у відповідності
до Прикладу 1, партія 1

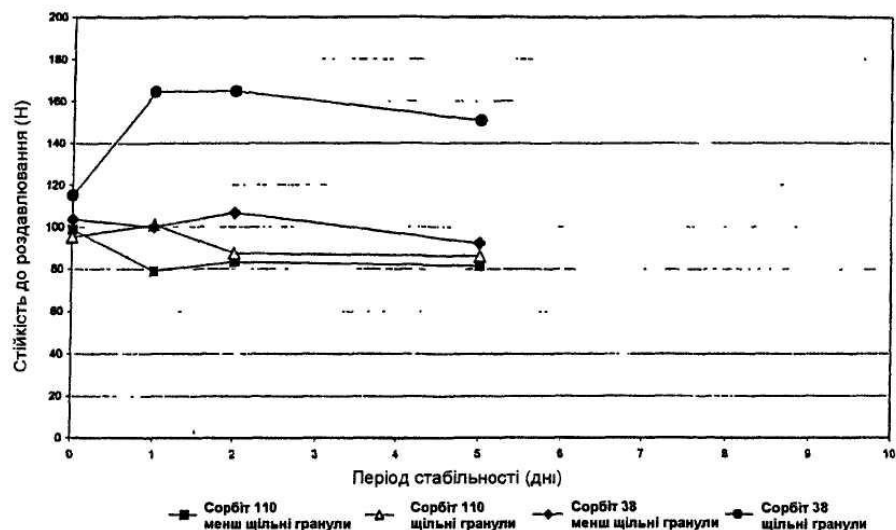
Час (дні)	Стійкість до роздавлювання (Н)	Час розпадання (хвилини)
0	163	7,0
7	87	8,9
30	102	17,5
60	92	15,9
90	86	18,1

Таблиця 6

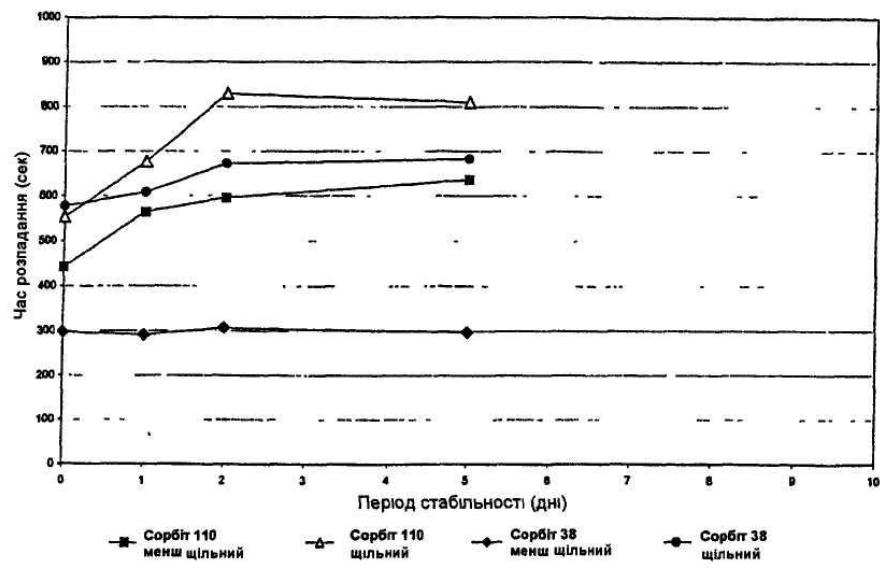
Стабільність таблеток у відповідності
до прикладу 1, партія 4

Час (дні)	Стійкість до роздавлювання (Н)
0	87
1	32
2	30
4	33
7	30
14	31

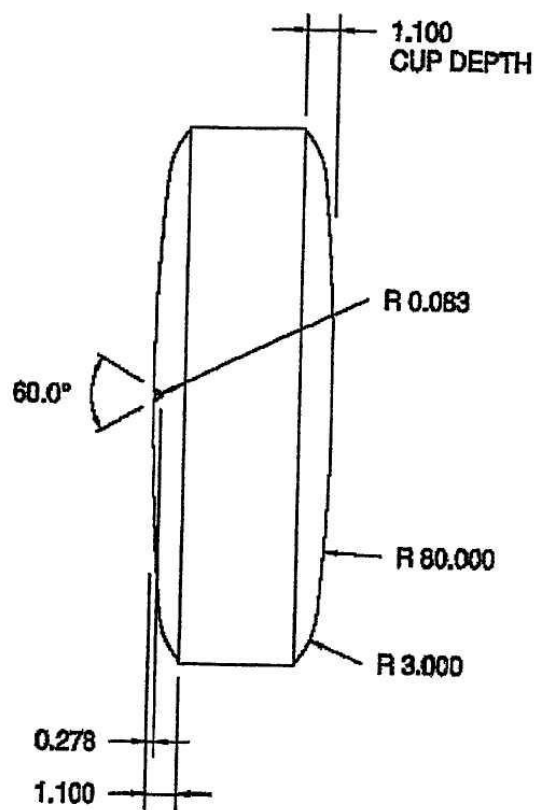
Для використання таблеток мальтитолу/ксилітолу і таблеток сорбітолу можуть бути одержані таблетки на базі грануляції в міксері з високим зсувом, які є стабільними у відповідності до винаходу. Проте, таблетки на базі грануляції в псевдозрідженому шарі не відповідають вимогам винаходу.



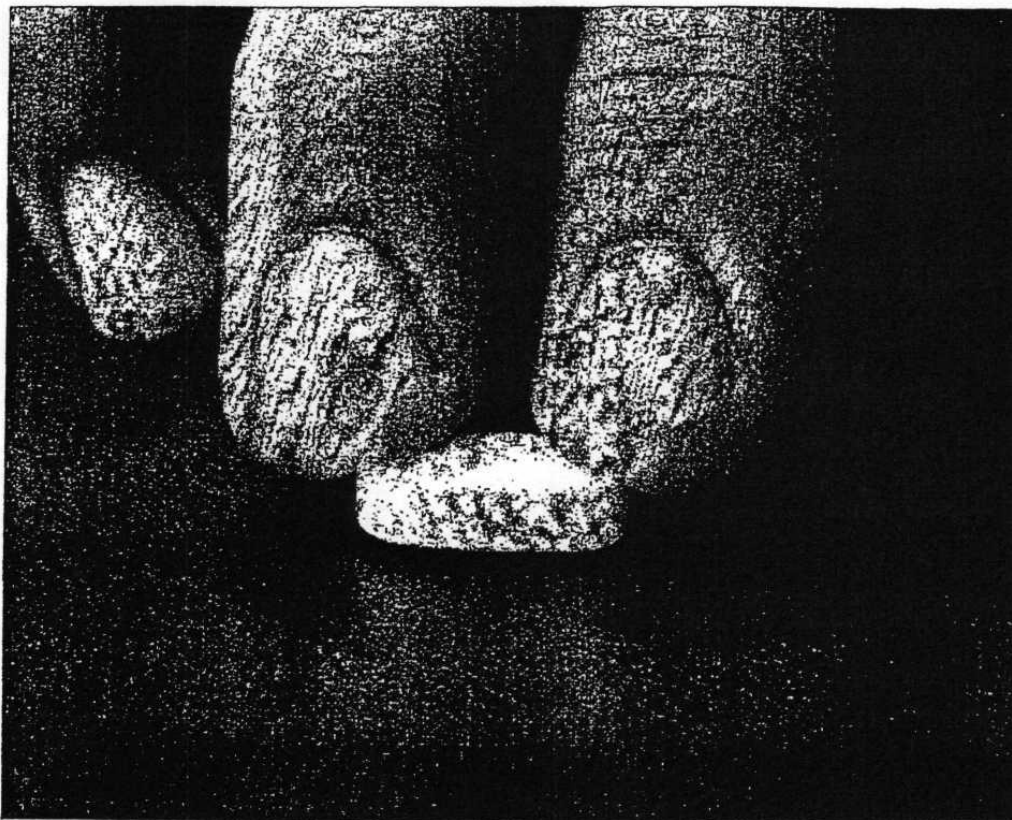
ФІГУРА 1



ФІГУРА 2



ФИГУРА 3



ΦΙΓΥΡΑ 4