

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 021707

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2015.08.31

(51) Int. Cl. A61K 33/06 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201170695

(22) Дата подачи заявки  
2009.11.17

---

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 50% МАС./МАС. КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ, И ТАБЛЕТКА, ПОЛУЧЕННАЯ ЭТИМ СПОСОБОМ

---

(31) 08169264.2

(56) WO-A-2005115342  
WO-A-2005117829

(32) 2008.11.17

(33) EP

(43) 2011.12.30

(86) PCT/EP2009/008157

(87) WO 2010/054845 2010.05.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ТАКЕДА НИКОМЕД АС (NO)

(72) Изобретатель:  
Олсен Педер Мор, Бертельсен Поул  
Эгон, Тистед Томас, Оге Хенрик Раун  
(DK)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения таблетки, содержащей по меньшей мере 50% мас./мас. карбоната кальция, способ включает i) обеспечение композиции частиц, содержащей а) карбонат кальция, b) вяжущий сахарный спирт, выбираемый из сорбита или изомальта или их комбинации, с) невяжущий сахарный спирт, выбираемый из маннита, мальтита или ксилита или их комбинации, и ii) прессование указанной композиции с использованием таблетировочной машины, снабженной по меньшей мере одной парой штампов и пресс-форм, где на пару штампов и пресс-форм перед заполнением пресс-форм указанной композицией частиц распыляют композицию, включающую смазывающее средство, выбираемое из стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты или их комбинаций.

---

B1

021707

021707

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения таблеток карбоната кальция, указанный способ позволяет получить таблетки, которые обладают улучшенной стабильностью в отношении показателей растворимости. Способ включает применение сахарного спирта с вяжущими свойствами, а именно сорбита и/или изомальта, применение сахарного спирта без вяжущих свойств, а именно выбираемого из маннита, мальтита или ксилита, и наружное нанесение смазывающего средства на штампы и пресс-формы таблетировочной машины. В случае, когда концентрация сорбита не превышает 10% мас./мас., смазывающее вещество также может быть примешано к смеси, содержащей i) карбонат кальция, ii) сахарный спирт с вяжущими свойствами и iii) сахарный спирт без вяжущих свойств. Если в последнем случае используется стеаратная соль щелочно-земельного металла, концентрация должна быть относительно низкой, например, не превышающей 0,35% мас./мас. (на основании конечной порошковой смеси для прессования в таблетки).

Следовательно, изобретение также обеспечивает альтернативный способ получения таблеток карбоната кальция с вышеуказанным преимуществом в отношении стабильности при растворении. Такой альтернативный способ включает использование смазывающего вещества, применяемого внутри, но требует применения сахарного спирта с вяжущими свойствами и другого сахарного спирта без существенных вяжущих свойств. Более того, концентрация сахарного спирта с вяжущими свойствами не должна превышать 10% всей композиции.

Настоящее изобретение также относится к таблеткам, полученным способами по изобретению.

### Предшествующий уровень техники изобретения

Кальций необходим для ряда ключевых функций организма в виде и ионизированного кальция, и комплекса кальция (Campbell A.K. Clin. Sci 1987; 72:1-10). Поведение и рост клеток регулируются кальцием. В ассоциации с тропонином кальций контролирует сокращение и расслабление мышц (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207: 259-86).

Кальций-селективные каналы представляют собой универсальную характеристику клеточной мембраны, и электрическая активность нервной ткани и выброс нейросекреторных гранул являются функцией баланса между внутриклеточным и внеклеточным уровнями кальция (Burgoyne R.D. Biochim Biophys Acta 1984; 779: 201-16). Секреция гормонов и активность ключевых ферментов и белков зависят от кальция. Наконец, кальций в виде кальций-фосфатного комплекса придает жесткость и прочность скелету (Boskey A.L. Springer, 1988: 171-26). Так как кость содержит более чем 99% всего кальция организма, скелетный кальций также служит в качестве основного долгосрочного резервуара кальция.

Соли кальция, такие как, например, карбонат кальция, используют в качестве источника кальция особенно для пациентов, имеющих риск остеопороза. Более того, карбонат кальция используют в качестве средства, нейтрализующего кислоту, в антацидных таблетках.

Соли кальция, как, например, карбонат кальция, используют в таблетках, и из-за требуемой высокой дозы кальция такие таблетки часто представлены в форме жевательных таблеток. Перспективой является рецептирование жевательных таблеток, содержащих соли кальция, такие таблетки обладают приятным вкусом и приемлемым ощущением во рту без характерного доминирующего вкуса или ощущения мела.

Более того, i) высокая доза карбоната кальция (обычно 300-600 мг элементарного кальция два раза в сутки, соответствующие 750-1500 мг карбоната кальция два раза в сутки), ii) в общем, характерные плохие свойства карбоната кальция в отношении таких свойств таблетирования, как прессуемость, создают необходимость в добавлении одного или более фармацевтически приемлемых веществ с целью получить подходящую прессуемость и iii) чрезвычайно плохой вкус и ощущение в полости рта соли кальция как таковой, особенно в отношении мелообразности, делают затруднительным получение таблетки, которая имеет подходяще небольшой размер, который удобно небольшой для потребления пациентом путем или глотания, или жевания. Достаточная маскировка вкуса представляет собой другую важную проблему при рецептировании жевательных таблеток.

Как описано в WO 2005/117829, заявители обнаружили легкий путь получения таблеток, содержащих физиологически переносимое кальцийсодержащее соединение путем использования гранулята, включающего агломераты кальцийсодержащего соединения. Гранулят получают без использования какого-либо растворителя (например, воды), но включает методику вальцевания кальцийсодержащего соединения с образованием агломератов, обладающих подходящими свойствами для дальнейшей обработки в твердые лекарственные формы, такие как, например, таблетки.

Таблетки карбоната кальция хорошо описаны в патентной литературе, см., например, WO 2005/117829, WO 2005/115342, WO 00/028973. Из WO 2005/117829 также известны таблетки карбоната кальция, содержащие сорбит, и таблетки карбоната кальция, содержащие сорбит и мальтит.

Однако в последнее время было обнаружено, что при создании таблеток карбоната кальция для глотания профиль растворения, полученный во время или непосредственно после получения таблеток, может изменяться с течением времени. Иными словами, таблетки не являются стабильными в отношении растворения. Пока изменение находится в приемлемых пределах (обычно  $\pm 10\%$ ), таблетки являются приемлемыми. Однако авторы настоящего изобретения наблюдали ситуации, когда существовало значи-

тельное снижение профиля растворения, т.е. высвобождение кальция было i) существенно более медленным и/или ii) менее полным. Настоящее изобретение решает такую проблему и обеспечивает ее решение.

### Подробное описание изобретения

Соответственно настоящее изобретение обеспечивает способ получения таблетки, содержащей карбонат кальция, которая обладает желаемой стабильностью в отношении растворения. Более того, настоящее изобретение относится к новым таблеткам карбоната кальция, которые являются стабильными в отношении растворения.

Если профиль растворения изменяется с течением времени, это обычно заметно в течение первых 14 дней после производства.

В настоящем контексте изменение профиля растворения определяют путем нанесения на график профиля растворения в момент времени  $t_0$  для специфических временных точек 10, 20, 30 и 60 мин. С целью приемлемости такого профиля общее количество высвобождаемого карбоната кальция через 20, 30 и 60 мин должно быть выше 80%. Такой тип профиля растворения наносят на график после приблизительно 14 дней на основании повторного исследования растворения в каждый момент времени. Если значения через 20, 30 и 60 мин превышают 80%, исследуемые таблетки являются стабильными в отношении профиля растворения с условием, что исследуемые таблетки хранились в открытых чашках Петри при 25°C и 60% относительной влажности. Обычно исследование проводят непосредственно после получения таблеток или, по меньшей мере, в течение первой недели после получения таблеток.

Профиль растворения получают в соответствии с требованиями фармакопеи. Следовательно, высвобождение кальция изучают по исследованию растворения с использованием Ph. Eur. Прибор 2 (лопасты), вращение 70 об/мин, 1000 мл HCl 0,1н. и 37°, измерение 3 таблеток. Исследование проводили исходно и через 14 дней хранения в открытых чашках Петри при 25° и 60% относительной влажности (ОВ). Такое исследование обычно применимо с целью изучения, является ли композиция стабильной в отношении профиля растворения.

В соответствии с вышеуказанным настоящее изобретение обеспечивает способ получения таблетки, включающей по меньшей мере 50% мас./мас. карбоната кальция, способ включает:

i) обеспечение композиции из частиц, включающей а) карбонат кальция, б) вяжущий сахарный спирт, выбираемый из сорбита или изомальта или их комбинаций, с) невяжущий сахарный спирт, выбираемый из маннита, мальтита или ксилита или их комбинаций;

ii) прессование указанной композиции с использованием таблетировочной машины, снабженной по меньшей мере одной парой штампов и пресс-форм, где на пару штампов и пресс-форм перед заполнением пресс-форм указанной композицией частиц распыляют смазывающее средство, выбираемое из стеарата магния, стеарата кальция и стеариновой кислоты или их комбинаций.

В настоящем контексте термины "сахарный спирт с вяжущими свойствами" или "вяжущий сахарный спирт" означают сахарный спирт, который затем прессуют в таблетки, как описано в примере 1 в настоящем описании с использованием силы прессования 5 кН, имеющие сопротивление раздавливанию 20 Н или более и/или при прессовании в таблетки, как описано в примере 1 в настоящем описании, с использованием силы прессования 10 кН, имеющие сопротивление раздавливанию 60 Н или более. Сорбит и изомальт являются примерами таких сахарных спиртов.

Когда вальцевание используют для получения таблеток по настоящему изобретению, обычно используемый сахарный спирт с вяжущими свойствами имеет средний размер частиц по меньшей мере приблизительно 150 мкм, а именно, например, по меньшей мере приблизительно 110 мкм, по меньшей мере приблизительно 100 мкм, по меньшей мере приблизительно 90 мкм, по меньшей мере приблизительно 80 мкм, по меньшей мере приблизительно 70 мкм, по меньшей мере приблизительно 60 мкм, по меньшей мере приблизительно 50 мкм, по меньшей мере приблизительно 40 мкм, по меньшей мере приблизительно 30 мкм, по меньшей мере приблизительно 20 мкм или приблизительно 10 мкм. Следовательно, размер частиц может иметь средний размер частиц в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 150 мкм, а именно, например, от приблизительно 5 до приблизительно 110 мкм или от приблизительно 5 до приблизительно 80 мкм.

В частности, подходящий сорбит, используемый в примерах в настоящем описании, имеет средний размер частиц в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 50 мкм, а именно, например, от приблизительно 35 до приблизительно 45 мкм или от приблизительно 30 до приблизительно 45 мкм. Другой подходящий сорбит, используемый в примерах в настоящем описании, имеет средний размер частиц в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм, а именно, например, от приблизительно 75 до приблизительно 125 мкм или от приблизительно 100 до приблизительно 120 или 110 мкм.

Изомальт подходящего качества в отношении размера частиц представляет собой изомальт, который имеет средний размер частиц в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 50 мкм, а именно, например, от приблизительно 25 до приблизительно 35 мкм или от приблизительно 20 до приблизительно 35 мкм. Другой изомальт подходящего качества имеет средний размер частиц в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм, а именно, например, от приблизительно 75 до приблизительно 125 мкм или от приблизительно 100 до приблизительно 120 или 110 мкм.

Более того, в настоящем контексте термины "сахарный спирт без вяжущих свойств", "сахарный

спирт без существенных вяжущих свойств" или "невяжущий сахарный спирт" означают сахарный спирт, который при прессовании в таблетку, как описано выше, с использованием силы прессования 5 кН имеет сопротивление раздавливанию 20 Н или менее, и/или при прессовании в таблетку, как описано выше, с использованием силы прессования 10 кН имеет сопротивление раздавливанию 60 Н или менее. Маннит, мальтит и ксилит представляют собой примеры таких сахарных спиртов.

Предусматривается, что другие сахарные спирты, или обладающие вяжущими свойствами, или не имеющие таких свойств, также могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Такие сахарные спирты обычно выбирают из группы, состоящей из маннита, ксилита, мальтита, инозитола и лактитола и их смесей. Примерами являются Sorbitols, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 и Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol, доступный от Roquette Freres, Cerestar и SPI Polyols Inc. соответственно. Maltisorb P90 (мальтит), доступный от Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (фруктоза) и Lactitol CM50, доступный от Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Isomalt DC100, Gaio Tagatose и Manitol, доступные от Palatinit, Arla Foods и Roquette, Freres соответственно. Дополнительные примеры подходящих вяжущих средств/подсластителей на основании сахаридов включают сахарозу, декстрозу.

Подходящая таблетировочная машина, которая может быть использована с целью исследования вяжущих свойств сахарного спирта, снабжена регистрацией данных, которая, как минимум, измеряет применяемую силу прессования.

Как видно из примера 1 в настоящем описании, сопротивление раздавливанию может соответственно быть измерено с использованием Schleuniger-2E от компании Dr. Schleuniger и определено как среднее из измерений сопротивления раздавливанию для 10 отдельных таблеток.

Для получения таблеток обычно необходимо добавлять одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, смазывающие вещества) во избежание прилипания и/или для увеличения текучести полученного гранулята. Соответственно способ также может включать стадию смешивания полученного гранулята с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Как обсуждается ниже, авторы настоящего изобретения наблюдали, что с целью достижения подходящей стабильности при растворении существуют ситуации, когда смазывающее вещество преимущественно может быть добавлено извне, т.е. распылено непосредственно на штампы и пресс-формы таблетировочной машины, а именно, когда таблетки карбоната кальция содержат вяжущий сахарный спирт, как сорбит и/или изомальт (обратите внимание: смазывающее вещество может быть добавлено внутрь с условием, что сорбит используется в относительно низкой концентрации).

Наружное нанесение смазывающего вещества, такого как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота, является важной характеристикой аспекта настоящего изобретения. Как видно из примеров в настоящем описании, полученные профили растворения варьируются с течением времени (в течение первых 14 дней после производства) в случае, когда смазывающее средство добавляют к грануляту до прессования. Однако, если смазывающее вещество распыляют на пресс-формы и штампы с использованием прессованного воздуха перед таблетированием, тогда авторы настоящего изобретения обнаружили, что получают желаемую стабильность в отношении растворения.

Способ по настоящему изобретению обычно включает применение вальцевания к агломерату карбоната кальция, особенно в присутствии одного или более сахарных спиртов. Заявители ранее обнаружили, что вальцевание карбоната кальция вместе с, например, сорбитом дает агломерат, который легко может быть преобразован в таблетки. Однако предусматривается, что иные связанные способы, чем вальцевание, также могут приводить к подходящему результату, такие как, например, комкование.

Следовательно, в способе по настоящему изобретению композицию частиц по стадии i) выше получают по стадиям:

- i) вальцевание карбоната кальция и вяжущего сахарного спирта, выбираемого из сорбита или изомальта или их комбинации, и невяжущего сахарного спирта, выбираемого из маннита, мальтита или ксилита или их комбинации, для получения вальцованных частиц; и
- ii) если важно, смешивание одного или более указанных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в смесителе.

В зависимости от концентрации сорбита в окончательной смеси порошка смазывающее вещество может быть добавлено к композиции частиц, полученной вальцеванием или связанным процессом (например, если концентрация сорбита не превышает 10% мас./мас.) или наружно на таблетировочное оборудование (независимо от концентрации сорбита).

Процесс вальцевания позволяет порошковому материалу установить связывающие силы между отдельными частицами, т.е. наблюдают увеличение среднего размера частиц. Формирование гранулята (или агломерата) является важным, когда получают таблетки с целью обеспечения соответствующей текучести и фиксации составляющих таблетку компонентов в грануляте (или агломерате). В противном случае существует значимый риск расслоения компонентов во время производства, что обычно приводит к неудовлетворительным свойствам в отношении требований фармакопеи к вариации массы и вариации дозы.

Как описано ранее, способ вальцевания порошка применяется как альтернативный метод для известных способов гранулирования или агломерации, т.е. влажной грануляции или - при получении таб-

леток - прямого прессования с использованием сухих вяжущих средств. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что способ вальцевания не исключает возможности получения продуктов, которые обладают приемлемым ощущением во рту и в то же время не имеют доминирующего мелоподобного вкуса или ощущения. Обычно вальцевание используется с целью увеличения объемной плотности вещества частиц или композиции, например, с целью трансформации сыпучего материала в менее объемный материал, который легче использовать в получении фармацевтических композиций, что не является основной целью, когда первичной задачей является агломерация материала.

Карбонат кальция дозируют в относительно большом количестве и, соответственно, важно, чтобы нагрузка лекарственным средством была относительно высокой во избежание слишком большого размера таблеток. Это обычно является наиболее важным, когда таблетка предназначена для глотания, но даже в случае жевательной таблетки пациент предпочитает таблетку, не очень крупную по размеру. Соответственно вспомогательные вещества, которые используют с целью возможности получения таблеток, должны обычно содержаться в относительно низкой концентрации.

Общая концентрация сахарных спиртов, присутствующих в композиции таблеток, составляет от приблизительно 15 до приблизительно 35% мас./мас., а именно, например, от приблизительно 20 до приблизительно 25% мас./мас. Такие концентрации делают возможным получать таблетки карбоната кальция, которые имеют концентрацию карбоната кальция по меньшей мере 50% мас./мас. Как видно из примеров в настоящем описании, возможна существенно большая нагрузка лекарственным средством, а именно по меньшей мере 60% мас./мас., по меньшей мере 65% мас./мас. или по меньшей мере 70% мас./мас.

Кроме вяжущего сахарного спирта, примеры в настоящем описании показывают, что включение невяжущего сахарного спирта вместе с вяжущим сахарным спиртом приводит к желаемой стабильности при растворении. Общая концентрация невяжущего сахарного спирта(ов) в таблетке по изобретению составляет по меньшей мере 1% мас./мас., а именно по меньшей мере 2% мас./мас., по меньшей мере 3% мас./мас. или по меньшей мере 4% мас./мас. Как видно из примеров в настоящем описании, подходящие комбинации вяжущих сахарных спиртов и невяжущих сахарных спиртов представляют собой обычно

Вяжущий сахарный спирт (% масс/масс общего состава таблетки)	Невяжущий сахарный спирт (% масс/масс общего состава таблетки)
3-5	15-20
5-10	10-20
10-15	5-20
15-20	1-10
20-25	1-5

При применении вышеуказанного способа с использованием наружно наносимого смазывающего средства получали таблетки, имеющие следующий состав.

Важно подчеркнуть, что, если содержание сорбита в таблетке кальция не превышает 10% мас./мас., тогда смазывающее средство, как, например, стеаратная соль щелочно-земельного металла, может быть использовано в общей концентрации от приблизительно 0,26-0,44% мас./мас., а именно от приблизительно 0,3-0,4% мас./мас. В предпочтительном варианте осуществления изобретения стеаратная соль щелочно-земельного металла используется в концентрации приблизительно 0,35% мас./мас. Очень низкие концентрации, упомянутые ниже, соответствуют количеству смазывающего средства, наносимого во время прессования путем распыления на прибор для прессования дисперсии/раствора, содержащих смазывающее средство. Однако специалист в области техники, основываясь на настоящем описании, понимает, что, если концентрация сорбита небольшая, тогда также, или альтернативно, возможно примешивать смазывающее средство к материалу частиц перед прессованием, хотя концентрация должна быть такой, которая ниже, чем обычно используется, т.е. ниже чем 5% мас./мас. В настоящих примерах показано, что концентрация до 0,35% мас./мас. дает подходящие результаты.

Таблетка карбоната кальция, содержащая  
70-75% мас./мас. карбоната кальция;  
4-25% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов;  
4-25% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов;  
2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, таких как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;  
0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,  
с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.

Таблетка карбоната кальция, содержащая  
70-75% мас./мас. карбоната кальция;  
4-25% мас./мас. сорбита;

4-25% мас./мас. одного или более из маннита, мальтита или ксилита;  
 2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.

Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

4-25% мас./мас. изомальта;

4-25% мас./мас. одного или более из маннита, мальтита или ксилита;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.

Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

10-25% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов;

4-15% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

при условии, что общее количество соответствует 100% мас./мас.

Более того, авторы настоящего изобретения наблюдали, что подходящая стабильность относительно растворения также может быть получена способом для получения таблетки, включающей по меньшей мере 70% мас./мас. карбоната кальция, способ включает:

i) вальцевание а) карбоната кальция, б) вяжущего сахарного спирта, выбираемого из сорбита и изомальта или их комбинации, и с) невяжущего сахарного спирта, выбираемого из маннита, мальтита или ксилита или их комбинаций для получения вальцованных частиц;

ii) смешивание смазывающего средства и необязательно одного или более указанных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в смесителе; и

iii) прессование указанной композиции с использованием таблетировочной машины,

с условием, что концентрация сорбита в композиции таблетки не превышает 10% мас./мас.

Следовательно, в таком случае смазывающее средство добавляли внутрь к грануляту до прессования. Подробности в отношении стабильности при растворении, концентрации изомальта, если есть, концентрации невяжущих сахаров и др., являются такими же, как описано выше, когда смазывающее средство наносят снаружи. Единственные различия имеются в отношении максимального содержания сорбита и концентрации смазывающего средства, присутствующего в таблетках, которые в таком случае являются несколько выше, чем в таблетках, полученных путем наружного нанесения смазывающего средства. Как видно из примеров в настоящем описании, подходящим смазывающим средством является стеарат магния, используемый в концентрации 0,35% мас./мас. (на основании общей массы таблетки). Применение стеарата магния в концентрации 0,45% мас./мас. дает таблетки с неудовлетворительным профилем растворимости (кальций высвобождался слишком медленно), и когда стеарат магния использовали в концентрации 0,25% мас./мас., наблюдали адгезию к штампам и пресс-формам.

Подходящая таблетка, полученная внутренним применением смазывающего средства, представляет собой

таблетку карбоната кальция, содержащую

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

2-10% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов;

4-25% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,26-0,44% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.;

таблетку карбоната кальция, содержащую

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

2-10% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов;  
 4-25% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов;  
 2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,3-0,4% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.;

таблетку карбоната кальция, содержащую

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

2-10% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов;

4-25% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, вяжущих средств, наполнителей, добавок и др., за исключением смазывающих веществ, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота);

0-2% мас./мас. одного или более ароматизаторов, искусственных подсластителей или подобного;

0,35% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

с условием, что общее количество соответствует 100% мас./мас.

Карбонат кальция.

Как упомянуто ранее, кальций обладает рядом важных функций в организме млекопитающих, в частности у людей.

Соли кальция, как, например, карбонат кальция, используют в таблетках, и из-за высокой требуемой дозы кальция такие таблетки часто представлены в форме жевательных таблеток. Проблемой является рецептирование, например, жевательных таблеток, содержащих соль кальция, такие таблетки обладают приятным вкусом и приемлемым ощущением во рту без характерного доминирующего вкуса или ощущения мела.

В настоящем изобретении карбонат кальция используется в качестве активного вещества. Он может быть использован в комбинации с другими солями кальция с условием, что полученные таблетки обладают желательными свойствами относительно стабильности при растворении.

Подходящими другими солями кальция для применения в комбинации с карбонатом кальция могут быть бисглицино кальций, ацетат кальция, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, цитрат малат кальция, корнат кальция, фторид кальция, глюбионат кальция, глюконат кальция, глицерофосфат кальция, гидрофосфат кальция, гидроксиапатит кальция, лактат кальция, лактобионат кальция, лактоглюконат кальция, фосфат кальция, пидолат кальция, стеарат кальция и фосфат трикальция.

Обычно таблетки, полученные в соответствии с изобретением, содержат некоторое количество кальцийсодержащего соединения, соответствующее от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг Са, а именно, например, от приблизительно 150 до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 700 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг или от приблизительно 200 до приблизительно 500 мг Са.

Карбонат кальция может быть представлен в трех различных кристаллических структурах: кальцит, арагонит и ватерит. Минералогически они представляют собой специфические минеральные фазы, которые относятся к отдельному расположению атомов кальция, углерода и кислорода в кристаллической структуре. Такие отдельные фазы влияют на форму и симметрию кристаллических форм. Например, кальцит доступен в четырех различных формах: скаленоэдральные, призматические, сферические и ромбоэдральные и арагонитовые кристаллы могут быть получены в виде, например, отдельных или кластерных иглоподобных форм. Также доступны другие формы, такие как, например, кубическая форма (Scoralite от Scora).

Как показано в примерах в настоящем описании, карбонат кальция определенного подходящего качества представляет собой карбонат кальция, имеющий средний размер частиц 60 мкм или менее, а именно, например, 50 мкм или менее или 40 мкм или менее.

Более того, карбонат кальция интересующего качества обладает объемной плотностью ниже 2 г/мл.

Карбонат кальция 2064 Merck (доступный от Merck, Darmstadt, Germany), который имеет средний размер частиц 10-30 мкм, очевидную объемную плотность 0,4-0,7 г/мл и специфическую площадь поверхности 0,3 м<sup>2</sup>/г;

Карбонат кальция 2069 Merck (доступный от Merck, Darmstadt, Germany), который имеет средний размер частиц 3,9 мкм и очевидную объемную плотность 0,4-0,7 г/мл;

Scoralite 1A (доступный от Scora Watrigant SA, France) имеет средний размер частиц 5-20 мкм, очевидную объемную плотность 0,7-1,0 г/мл и специфическую площадь поверхности 0,6 м<sup>2</sup>/г;

Scoralite 1B (доступный от Scora Watrigant SA, France) имеет средний размер частиц 10-25 мкм, очевидную объемную плотность 0,9-1,2 г/мл и специфическую площадь поверхности 0,4-0,6 м<sup>2</sup>/г;

Scoralite 1A + B (доступный от Scora Watrigant SA, France) имеет средний размер частиц 7-25 мкм, очевидную объемную плотность 0,7-1,2 г/мл и специфическую площадь поверхности 0,35-0,8 м<sup>2</sup>/г;

Pharmacarb LL (доступный от Chr. Hansen, Mahawah New Jersie) L имеет средний размер частиц 12-16 мкм, очевидную объемную плотность 1,0-1,5 г/мл и специфическую площадь поверхности 0,7 м<sup>2</sup>/г;

Sturcal H имеет средний размер частиц приблизительно 4 мкм, очевидную объемную плотность 0,48-0,61 г/мл;

Sturcal F имеет средний размер частиц приблизительно 2,5 мкм, очевидную объемную плотность 0,32-0,43 г/мл;

Sturcal M имеет средний размер частиц 7 мкм, очевидную объемную плотность 0,7-1,0 г/мл и специфическую площадь поверхности 1,0 м<sup>2</sup>/г;

Mikhart 10, SPL, 15, 40 и 65 (доступный от Provencale, Provencale, France);

Mikhart 10 имеет средний размер частиц 10 мкм,

Mikhart SPL имеет средний размер частиц 20 мкм,

Mikhart 15 имеет средний размер частиц 17 мкм,

Mikhart 40 имеет средний размер частиц 30 мкм, очевидную объемную плотность 1,1-1,5 г/мл;

Mikhart 65 имеет средний размер частиц 60 мкм, очевидную объемную плотность 1,25-1,7 г/мл;

Omyapure 35 (доступный от Omya S.A.S, Paris, France) имеет средний размер частиц 5-30 мкм и специфическую площадь поверхности 2,9 м<sup>2</sup>/г;

Socal P2PHV (доступный от Solvay, Brussels, Belgium) имеет средний размер частиц 1,5 мкм, очевидную объемную плотность 0,28 г/мл и специфическую площадь поверхности 7,0 м<sup>2</sup>/г;

Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy и Calci Pure GCC HD 212 со средним размером частиц 10-30 мкм, очевидной объемной плотностью 0,9-1,2 г/мл и специфической площадью поверхности 0,7 м<sup>2</sup>/г (доступный от Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

Содержание кальцийсодержащего соединения в таблетке, полученной в соответствии с настоящим изобретением, находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 90% мас./мас., а именно, например, от приблизительно 55 до приблизительно 90% мас./мас., от приблизительно 60 до приблизительно 85% мас./мас., от приблизительно 65 до приблизительно 80% мас./мас. или от приблизительно 70 до приблизительно 75% мас./мас.

Обычно доза кальция для терапевтических или профилактических целей составляет от приблизительно 350 мг (например, новорожденным) до приблизительно 1200 мг (кормящая женщина) ежедневно. Количество кальцийсодержащего соединения в таблетках может быть установлено так, что таблетки подходят для введения 1-4 раза в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Специалист в области техники понимает, как корректировать композицию и различные параметры процесса с целью получения желаемого кальцийсодержащего продукта.

В случае, когда желательно включать иные активные вещества, чем кальцийсодержащее соединение, способ также может включать стадию добавления одного или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активного вещества к полученному грануляту.

Такие вещества включают одно или более питательных веществ, такие как, например, один или более витаминов или минералов. В специфическом варианте осуществления изобретения дополнительным активным веществом является витамин D, такой как, например, витамин D<sub>3</sub>, витамин D<sub>2</sub> или их производные.

Витамин D или другие активные вещества.

Материал частиц, а также таблетки, полученные в соответствии с изобретением, могут включать дополнительное терапевтически и/или профилактически активное вещество. Особенный интерес представляют собой одно или более соединений витамина D. Неограничивающими примерами являются сухой витамин D<sub>3</sub>, 100 CWS, доступный от DSM, и сухой витамин D<sub>3</sub> 100 GFP, доступный от BASF.

Материал частиц или таблетки, полученные в соответствии с изобретением, могут включать дополнительные терапевтически и/или профилактически активные вещества, или они могут содержать одно или более питательных веществ, таких как, например, один или более витаминов или минералов. Специфический интерес представляют, например, витамин B, витамин C, витамин D и/или витамин K и минералы, как, например, цинк, магний, селен и др.

Определенный интерес представляет собой одно или более соединений витамина D, такие как, например, витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), включая сухой витамин D<sub>3</sub>, 100 CWS, доступный от DSM, и сухой витамин D<sub>3</sub> 100 GFP, доступный от BASF.

В добавление к его действию на гомеостаз кальция и скелета витамин D вовлечен в регуляцию нескольких крупных систем в организме. Действия витамина D заложены в геноме комплексом, образуемым 1,25-(OH)<sub>2</sub> витамин D, главным образом, образующимся в почках, с рецептором витамина D (VDR). Последний широко распространен во множестве типов клеток. Комплекс 1,25-(OH)<sub>2</sub> витамин D/VDR обладает важной регуляторной ролью в дифференцировке клеток и в иммунной системе. Некоторые из таких действий, вероятно, зависят от способности определенных тканей, иных, чем почки, продуцировать 1,25-(OH)<sub>2</sub> витамин D местно и действовать как паракринный фактор (Adams J.S. et al. Endocrinology 1996; 137:4514-7).

У людей дефицит витамина D приводит к рахиту у детей и остеопении у взрослых. Основным нарушением является замедление скорости минерализации остеоида, когда он создается остеобластом



(Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). Неясно, происходит ли такая задержка из-за недостатка 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D-зависимого механизма в остеобластах или из-за сниженных поставок кальция и фосфата вторично из-за мальабсорбции или комбинации обоих. Сопровождая задержку минерализации, существуют сниженные поставки кальция и фосфата, тяжелый вторичный гиперпаратиреоз с гипокальциемией и гипофосфатемией и повышенный костный обмен.

Недостаточность витамина D, доклиническая фаза дефицита витамина D также вызывают сниженные поставки кальция и вторичный гиперпаратиреоз, хотя и более легкой степени, чем обнаруживаемые при дефиците. Если такое состояние остается хроническим, возникает остеопения. Биохимический процесс, лежащий в основе такого состояния недостаточности кальция, вероятно, представляет собой несоответствующий уровень 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D из-за снижения его субстрата 25-OHD (Francis R.M., et al. Eur J. Clin Invest 1983; 13:391-6). Состояние недостаточности витамина D наиболее часто обнаруживают в пожилом возрасте. С возрастом существует снижение 25-ОН витамина D в сыворотке из-за сниженного воздействия солнечного света и, возможно, сниженного синтеза в коже. Более того, в пожилом возрасте состояние ухудшается снижением потребления кальция и парадоксальным снижением абсорбции кальция. Снижение функции почек с возрастом, дающее повышение сниженной продукции 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамина D почками, может быть определяющим фактором. Существует ряд исследований эффектов дополнения витамина D на потерю кости в пожилом возрасте. Некоторые были без дополнения кальция и другие с дополнением кальция. Вероятно, из исследований, что, хотя дополнение витамина D является необходимым для обратного развития дефицита и недостаточности, еще более важным является, что касается скелета, обеспечивать дополнение кальция, так как основным дефектом скелета является дефицит кальция. В литературе, основанной на клинических исследованиях, последние находки предполагают тенденцию к необходимости в более высоких дозах витамина D для пожилых пациентов (Compston J.E., BMJ 1998; 317:1466-67). Открытое квазирандомизированное исследование ежегодных инъекций 150000-300000 МЕ витамина D (соответствующих приблизительно 400-800 МЕ/сутки) показало существенное снижение общей частоты переломов, но не частоты переломов бедра у пациентов, получавших лечение (Heikinheimo R.J. et al., Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

Как очевидно из вышеуказанного, комбинация кальция и витамина D является интересной. Рекомендованные суточные дозы (RDA) кальция и витамина D<sub>3</sub> являются следующими (European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998).

Группа	Возраст (годы)	Кальций (мг) *	Витамин D <sub>3</sub> (мкг)
Новорожденные	0,5	400	10-25
	0,5-1,0	360-400	10-25
Дети	1,0-3,0	400-600	10
	4,0-7,0	450-600	0-10
	8,0-10	550-700	0-10
Мужчины	11-17	900-1000	0-10
	18-24	900-1000	0-15
	25-65	700-800	0-10
	65+	700-800	10
Женщины	11-17	900-1000	0-15
	18-24	900-1000	0-10
	25-50	700-800	0-10
	51-65	800	0-10
	65+	700-800	10
Беременные		700-900	10
Кормящие		1200	10

\* RDA кальция варьируется от страны к стране и пересмотрена во многих странах.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

В настоящем контексте термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" предназначен для обозначения любого материала, который является инертным в том смысле, что он по существу не обладает каким-либо терапевтическим и/или профилактическим эффектом как таковым. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть добавлено к активному лекарственному веществу с целью возможности получения фармацевтической композиции, которая обладает приемлемыми техническими свойствами. Хотя фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может оказывать некоторое влияние на высвобождение активного лекарственного вещества, материалы, применяемые для получения модифицированного высвобождения, не включаются в настоящее определение.

Кальцийсодержащее соединение (в настоящем контексте - карбонат кальция) и сахарный спирт также могут быть смешаны с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами до или после вальцевания. Такие вспомогательные вещества включают таковые, обычно используемые в рецептировании твердых лекарственных форм, такие как, например, наполнители, вяжущие вещества, дезинтегрирующие вещества, смазывающие вещества, ароматизаторы, красители, включая подсластители, средства, регулирующие pH, стабилизаторы и др.

Обычно дезинтегрирующее средство выбирают из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия (сшитого полимера карбоксиметилцеллюлозы натрия), кросповидона, крахмала NF; полакрилин натрия или калия и гликолята крахмала натрия. Специалист в области техники понимает, что желательно, чтобы прессуемые таблетки разлагались в течение 30 мин, более желательно в течение 10 мин, наиболее желательно в течение 5 мин; следовательно, используемые дезинтегрирующие средства предпочтительно приводят к дезинтеграции таблетки в течение 30 мин, более предпочтительно в течение 10 мин, наиболее предпочтительно в течение 5 мин.

Примеры дезинтегрирующих средств, которые могут быть использованы, представляют собой, например, производные целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (например, LH22, LH21, LH20, LH32, LH31, LH30); крахмалы, включая картофельный крахмал; кроскармеллозу натрия (т.е. натриевую соль сшитой карбоксиметилцеллюлозы; например, Ac-Di-Sol®); альгиновую кислоту или альгинаты; нерастворимый поливинилпирролидон (например, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); карбоксиметилкрахмал натрия (например, Primogel® и Explotab®).

Могут быть включены наполнители/разбавители/вяжущие вещества, такие как полиолы, сахароза, сорбит, маннит, Erythritol®, Tagatose®, лактоза (например, лиофилизированная лактоза,  $\alpha$ -лактоза,  $\beta$ -лактоза, Tabletose®, различные степени Pharmatose®, Microtose или Fast-Floc®), микрокристаллическая целлюлоза (например, различные степени Avicel®, такие как Avicel® PH101, Avicel® PH102 или Avicel® PH105, Elcema®, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® и Solka-Floc®), гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) (например, L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH22, LH21, LH20, LH32, LH31, LH30), декстрины, мальтодекстрины (например, Lodex® 5 и Lodex® 10), крахмалы и модифицированные крахмалы (включая картофельный крахмал, кукурузный крахмал и рисовый крахмал), хлорид натрия, фосфат натрия, сульфат кальция, карбонат кальция.

В фармацевтических композициях, полученных в соответствии с настоящим изобретением, особенную полезность доказали микрокристаллическая целлюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, декстрины, мальтодекстрины, крахмалы и модифицированные крахмалы.

В специфическом варианте осуществления изобретения кальцийсодержащее соединение может быть вальцовано вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вяжущими веществами, или вяжущее вещество может быть добавлено после вальцевания. Подходящие вяжущие вещества включают обычно используемые в фармацевтической области, хотя вяжущие вещества, обычно используемые в процессах влажной грануляции, вероятно, не способны действовать в такой же степени, так как по существу во время агломерации нет жидкости.

В частности, примеры включают:

производные целлюлозы, включая метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (HPC, L-HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), карбоксиметилцеллюлозу натрия (Na-CMC) и др.;

моно-, ди-, олиго-, полисахариды, включая декстрозу, фруктозу, глюкозу, изомальт, лактозу, мальтозу, сахарозу, тагатозу, трегалозу, инулин и мальтодекстрин;

полиолы, включая сахарные спирты, такие как, например, лактитол, мальтитол, маннит, сорбит, ксилит и инозитол;

поливинилпирролидон, включая Kollidon K30, Kollidon 90F или Kollidon VA64; и белки, включая казеин.

Могут быть использованы поверхностно-активные вещества, такие как неионные (например, полисорбат 20, полисорбат 21, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 61, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81, полисорбат 85, полисорбат 120, моноизостеарат сорбита, монолаурат сорбита, монопальмитат сорбита, моностеарат сорбита, моноолеат сорбита, сексвиолеат сорбита, триолеат сорбита, глицерилмоноолеат и поливиниловый спирт), анионные (например, докузат натрия и лаурилсульфат натрия) и катионные (например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония и цетримид) или их смеси.

Другие соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать красители, ароматизаторы и буферные вещества.

Таблетки могут включать подсластитель, выбираемый из группы, состоящей из декстрозы, фруктозы, глицерина, глюкозы, лактитола, лактозы, мальтозы, сахарозы, тагатозы, трегалозы, ацетама, аспартама, ацесульфата калия, цикламовой кислоты, цикламатной соли (например, цикламата кальция, цикламата натрия), сукралозы, дигидрохалькона неогесперицина, тауматина, сахарина, соли сахарина (например, сахарина аммония, сахарина кальция, сахарина калия, сахарина натрия) и их смесей.

Таблетки, полученные способом по изобретению, могут быть обеспечены оболочкой с условием, что оболочка по существу не задерживает высвобождение активного лекарственного вещества из композиции. Обычно может использоваться пленочная оболочка.

Если желательно, к композиции могут быть добавлены известные ароматизаторы и известные красители FD & C.

Изобретение проиллюстрировано в следующих примерах без ограничения ими изобретения.

### Примеры

Пример 1 (контрольный).

Исследование прессуемости различных сахарных спиртов.

Таблетки, включающие или Neosorb P100T, или Sorbidex P1666O, или Isomalt ST-PF, или Maltisorb P90, или Mannitol 60, или Xylitol CM50, прессовали на оборудованном измерительной аппаратурой Fette Eхаста 1/F одноштамповом таблетировочном прессе, записывали только максимальную силу прессования на верхнем штампе.

До прессования каждой таблетки наконечник каждого штампа и пресс-формы смазывали 5% суспензией стеарата магния в ацетоне. Ацетону позволяли испариться перед прессованием таблетки.

Сахарный спирт взвешивали, переносили в пресс-форму и затем прессовали, см. табл. 1. Непосредственно после извлечения таблетку исследовали в отношении сопротивления раздавливанию.

Таблица 1

Сахарный спирт	Торговое наименование	Компактная масса
Сорбит	Neosorb P100T	530 мг
	Sorbidex P1666BO	400 мг
Изомальт	Isomalt ST-PF	400 мг
Мальтит	Maltisorb P90	400 мг
Маннит	Mannitol 60	400 мг
Ксилит	Xylitol CM50	400 мг

Предполагают, что сопротивление раздавливанию сахарных спиртов полученной таблетки не зависело от размера частиц, и это исследовали с использованием сорбита, имеющего два различных средних размера частиц - 38 и 110 мкм. Из фиг. 1 (каждая точка представляет собой среднее трех измерений) видно, что предположение было правильным. Следовательно, исследование размеров частиц не повторяли в отношении других сахарных спиртов.

Из фиг. 1 может быть отмечено, что сорбит обладает наилучшей прессуемостью, приводящей к самому крутому скату корреляции между силой прессования и сопротивлением раздавливанию. За сорбитом следовал изомальт. Мальтит, маннит и ксилит имели очень плохую прессуемость.

Используемая таблетировочная машина была снабжена регистрацией данных, таких как минимальная мера применяемой силы прессования. Однако может быть использована любая таблетировочная машина с условием измерения применяемой силы прессования.

Сопротивление раздавливанию может быть измерено с использованием Schleuniger-2E от компании Dr. Schleuniger, и его определяют как среднее из измерений сопротивления раздавливанию для 10 отдельных таблеток.

Пример 2.

Влияние на стабильность при растворении смеси вяжущего и невяжущего сахарных спиртов в сочетании с внутренним или наружным смазыванием.

В указанном примере сорбит выбирали в качестве вяжущего сахарного спирта и мальтит в качестве невяжущего сахарного спирта.

Таблица 2

Состав таблеток [%]

Эксперимент	Карбонат кальция	сорбит	мальтит	МСС	Кросс-кармеллоза	ароматизатор	Подсластитель	Мг-стеарат
23	72,59	8,94	13,41	3,25	1,16	0,58	0,06	0,00

На основании объема партии приблизительно 20 кг таблетки в соответствии с табл. 3 производили следующим образом.

Сорбит и маннит распределяли с использованием Quadro Comil. После этого их смешивали с карбонатом кальция с использованием поворотного миксера. Полученную смесь вальцевали с использованием роликового пресса Gerteis 3W-Polygran на основании следующих параметров: размер петли приблизительно 3,5 мм, сила прессования (фиксированная) 12 кН/см, скорость ролика 5 об/мин, размер сита 1,5 мм. Оставшиеся вспомогательные вещества примешивали к полученному таким образом грануляту с

использованием поворотного миксера. Такую конечную смесь прессовали в таблетки с использованием ротационного таблетировочного пресса Fette 2090, пресс-формы формы капсул (18,9×9,4 мм), силы прессования, нацеленной на сопротивление раздавливанию 11 кПа, масса таблетки 1728 мг. Стеарат магния добавляли наружно с использованием системы распыления стеарата магния РКВ2, которая распыляет стеарат магния на штампы таблеток.

Высвобождение кальция изучали путем исследования растворения с использованием Ph.Eur. apparatus 2 (лопастной), вращение 70 об/мин, HCl 0,1н. и 37°, исследовали 3 таблетки. Исследование проводили исходно и после 14 дней хранения в открытых чашках Петри при 25°C и 60% относительной влажности (ОВ). Такое исследование обычно применимо с целью изучения, является ли композиция стабильной в отношении профиля растворимости.

Результаты исследования растворения показаны на фиг. 2. Из указанного чертежа может быть видно, что для наружного добавления стеарата магния хранения не влияло на растворение в отношении исследуемых взаимоотношений между сорбитом/мальтитом.

Пример 3.

Влияние на стабильность при растворении смеси вяжущего и невяжущего сахарных спиртов в сочетании с внутренним или наружным смазыванием.

В таком примере сорбит выбирали в качестве вяжущего сахарного спирта и манит в качестве невяжущего сахарного спирта.

Таблица 3

Состав таблеток [%]								
Эксперимент	Карбонат кальция	Сорбит	Маннит	МСС	Кросс-кармеллоза	Ароматизатор	Подсластитель	Мг-стеарат
1	72,34	22,28	0	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
2	72,34	17,82	4,46	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
3	72,34	13,37	8,91	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
4	72,34	8,91	13,37	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
5	72,34	4,46	17,82	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
6	72,59	22,36	0,00	3,25	1,16	0,58	0,06	0
7	72,59	17,89	4,47	3,25	1,16	0,58	0,06	0
8	72,59	13,41	8,94	3,25	1,16	0,58	0,06	0
9	72,59	8,94	13,41	3,25	1,16	0,58	0,06	0
10	72,59	4,47	17,89	3,25	1,16	0,58	0,06	0

На основании составов в табл. 3 получали таблетки в соответствии с примером 2. Однако для таблеток в экспериментах 1-5 стеарат магния добавляли внутрь, приводя к массе таблетки 1728 мг, тогда как для экспериментов 6-10 стеарат магния добавляли наружно с использованием системы распыления стеарата магния РКВ2, которая распыляет стеарат магния на штампы таблеток, приводя к массе таблеток 1722 мг.

В экспериментах 1-5 содержание стеарата магния было приблизительно 6 мг на таблетку, соответствуя приблизительно 0,35% мас./мас. В экспериментах 6-10 приблизительно 30-50 мкг стеарата магния располагалось на поверхности таблеток во время прессования.

Исследование растворения проводили в соответствии с примером 2.

Полученные профили растворения могут быть обнаружены на фиг. 3 и 4.

Из указанных чертежей может быть видно, что, когда стеарат магния добавляли внутрь (в композиции таблеток) на профили растворения, фиг. 2, исходно не влияло количество сорбита в композиции. Однако уже после 14 дней количество сорбита становилось критическим, приводя к неудовлетворительным профилям растворения для эксперимента 1-3. Однако, если стеарат магния добавляли наружно, количество сорбита не оказывало влияния на стабильность растворения, фиг. 3.

Примеры 2 и 3 иллюстрируют, что, если стеарат магния добавляли внутрь профиля растворения, даже если были приемлемыми исходно, при хранении страдали от взаимоотношений между вяжущими и невяжущими сахарными спиртами. Если стеарат магния добавляли наружно, такие взаимоотношения не оказывали влияния на растворение из таблеток после хранения.

Пример 4.

Влияние на стабильность при растворении смеси двух вяжущих сахарных спиртов в сочетании с внутренним или наружным смазыванием.

В данном примере сорбит и изомальт выбирали в качестве вяжущих сахарных спиртов.

Таблица 4

Состав таблеток [%]								
Эксперимент	Карбонат кальция	Сорбит	Изомальт	МСС	Кросскармелоза	Ароматизатор	Подсластитель	Мг-стеарат
11	72,34	16,72	5,56	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
12	72,34	11,14	11,14	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
13	72,34	8,51	13,77	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
14	72,34	5,61	16,67	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
15	72,34	2,55	19,73	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
16	72,34	0	22,28	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
17	72,59	16,78	5,57	3,25	1,16	0,58	0,06	0
18	72,59	11,18	11,18	3,25	1,16	0,58	0,06	0
19	72,59	8,54	13,82	3,25	1,16	0,58	0,06	0
20	72,59	5,63	16,72	3,25	1,16	0,58	0,06	0
21	72,59	2,56	19,80	3,25	1,16	0,58	0,06	0
22	72,59	0	22,36	3,25	1,16	0,58	0,06	0

На основании состава в табл. 4 получали таблетки в соответствии с примером 2.

Однако в таблетках в экспериментах 11-16 стеарат магния добавляли внутрь, получая таблетки массой 1728 мг, тогда как для экспериментов 17-22 стеарат магния добавляли наружно с использованием системы распыления стеарата магния PKB2, которая распыляет стеарат магния на штампы таблеток, давая массу таблетки 1722 мг.

Исследование растворения проводили в соответствии с примером 2. Полученные профили растворения могут быть обнаружены на фиг. 5 и 6.

Из указанных чертежей может быть видно, что, когда стеарат магния добавляют внутрь (в состав таблетки), на профили растворения, фиг. 5, исходно не влияет соотношение между сорбитом и изомальтом в композиции. Однако уже после 14 дней хранения при 25°C и 60% ОВ в открытых чашках Петри количество сорбита становится критическим, приводя к неудовлетворительным профилям растворения для всех экспериментов. Более того, даже если сорбит полностью удаляли из композиции, хранение приводило к субоптимальному профилю растворения, хотя снижение количества сорбита уменьшало воздействие.

В противоположность тому, что видно в примере 3, для наружного добавления стеарата магния только небольшое количество сорбита приводило к профилю растворения, на который не влияло хранение таблеток при 25°C и 60 ОВ в открытых чашках Петри, фиг. 6.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения таблетки, содержащей по меньшей мере 50% мас./мас. карбоната кальция, где способ включает:

i) предоставление композиции частиц, содержащей а) карбонат кальция, б) вязущий сахарный спирт, выбираемый из сорбита или изомальта или их комбинаций, с) невязущий сахарный спирт, выбираемый из маннита, мальтита или ксилита или их комбинации, и d) одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое не является стеаратом магния, стеаратом кальция или стеариновой кислотой;

ii) прессование указанной композиции с использованием таблетировочной машины, снабженной по меньшей мере одной парой штампов и пресс-форм, где на пару штампов и пресс-форм перед наполнением указанной пресс-формы указанной композиции частиц напыляют композицию, содержащую смазывающее вещество, выбираемое из стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты или их комбинаций.

2. Способ по п.1, где композицию частиц получают с помощью стадий:

i) вальцевания указанного карбоната кальция и указанного вязущего сахарного спирта и указанного невязущего сахарного спирта для получения вальцованного гранулята;

ii) смешивания одного или более из указанных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в смесителе.

3. Способ по любому из пп.1, 2, где общая концентрация сахарных спиртов, присутствующих в композиции таблетки, составляет от приблизительно 15 до приблизительно 35% мас./мас.

4. Способ по любому из пп.1, 2, где общая концентрация сахарных спиртов, присутствующих в композиции таблеток, составляет от приблизительно 20 до приблизительно 25% мас./мас.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где общая концентрация невязущего сахарного

спирта(ов) составляет по меньшей мере 1% мас./мас.

6. Таблетка карбоната кальция, получаемая способом, как заявлено в любом из пп.1-5.

7. Таблетка карбоната кальция, содержащая по меньшей мере 50% мас./мас. карбоната кальция, вяжущий сахарный спирт, выбираемый из сорбита или изомальта или их комбинаций; невяжущий сахарный спирт, выбираемый из маннита, мальтита или ксилита или их комбинаций, где смазывающее вещество, выбираемое из стеарата магния, стеарата кальция и стеариновой кислоты, единственно присутствует на самой наружной (внешней) поверхности таблетки.

8. Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

4-25% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов, выбираемых из сорбита или изомальта или их комбинаций;

4-25% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов, выбираемых из маннита, мальтита или ксилита или их комбинаций;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где эти вспомогательные вещества не являются смазывающими веществами, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота;

0-2% мас./мас. одного или более из ароматизаторов или искусственных подсластителей;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

при условии, что общее количество композиции таблетки соответствует 100% мас./мас., и где стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота единственно присутствуют на самой внешней (наружной) поверхности таблетки.

9. Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

4-25% мас./мас. сорбита;

4-25% мас./мас. одного или более из маннита, мальтита или ксилита;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где эти вспомогательные вещества не являются смазывающими веществами, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота;

0-2% мас./мас. одного или более из ароматизаторов или искусственных подсластителей;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

при условии, что общее количество композиции таблетки соответствует 100% мас./мас., и где стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота единственно присутствуют на самой внешней (наружной) поверхности таблетки.

10. Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

4-25% мас./мас. изомальта;

4-25% мас./мас. одного или более из маннита, мальтита или ксилита;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где эти вспомогательные вещества не являются смазывающими веществами, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота;

0-2% мас./мас. одного или более из ароматизаторов или искусственных подсластителей;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

при условии, что общее количество композиции таблетки соответствует 100% мас./мас., и где стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота единственно присутствуют на самой внешней (наружной) поверхности таблетки.

11. Таблетка карбоната кальция, содержащая

70-75% мас./мас. карбоната кальция;

10-25% мас./мас. одного или более вяжущих сахарных спиртов, выбираемых из сорбита или изомальта или их комбинаций;

4-15% мас./мас. одного или более невяжущих сахарных спиртов, выбираемых из маннита, мальтита или ксилита или их комбинаций;

2-10% мас./мас. одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где эти вспомогательные вещества не являются смазывающими веществами, как стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота;

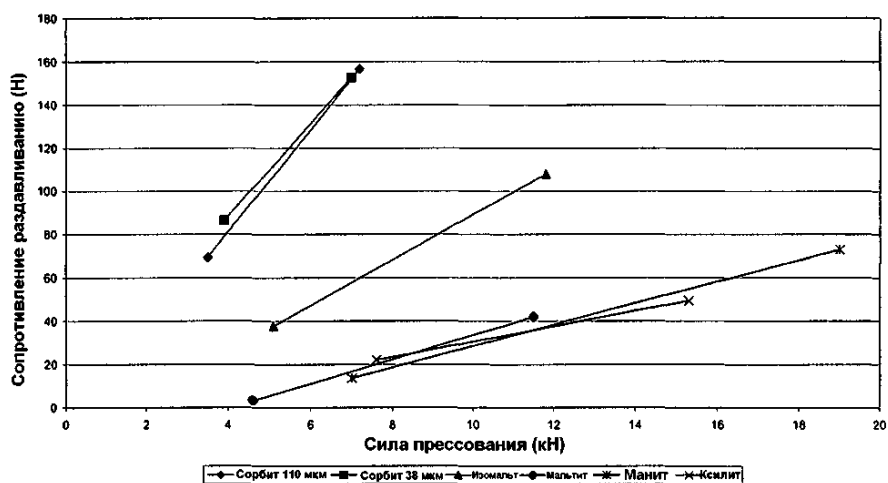
0-2% мас./мас. одного или более из ароматизаторов или искусственных подсластителей;

0,001-0,01% мас./мас. стеарата магния, стеарата кальция или стеариновой кислоты,

при условии, что общее количество композиции таблетки соответствует 100% мас./мас., и где стеарат магния, стеарат кальция или стеариновая кислота единственно присутствуют на самой внешней (наружной) поверхности таблетки.

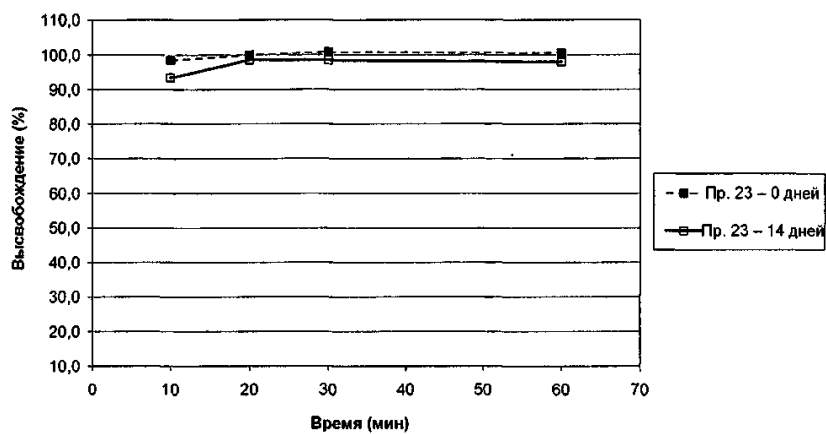
12. Таблетка карбоната кальция по любому из пп.8-11, полученная способом, как определено в любом из пп.1-5.

## Свойства прессования сахарных спиртов



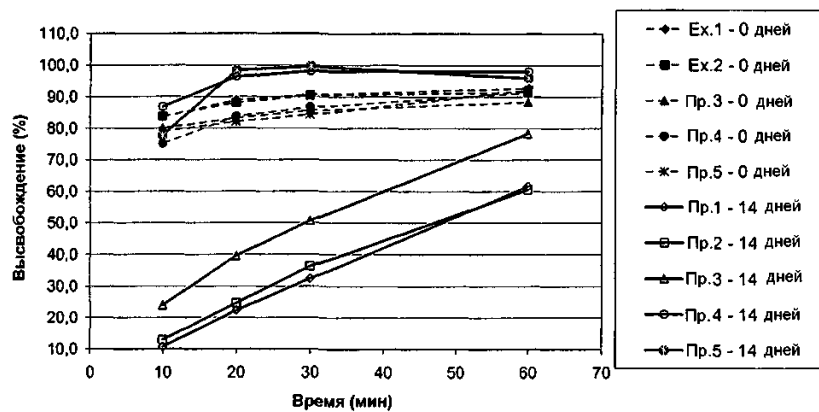
Фиг. 1

## Стабильность при растворении, 0-14 дней, сорбит/мальтит, наружно



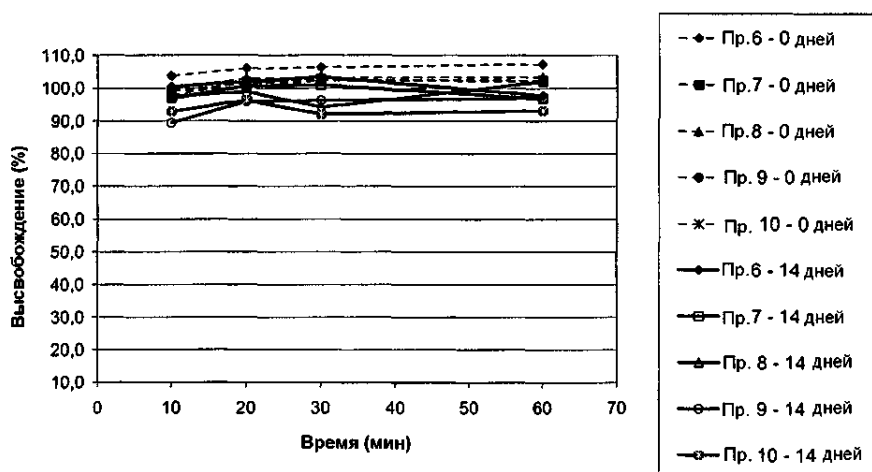
Фиг. 2

## Стабильность при растворении, 0-14 дней, комбинации сорбита/маннита, Mg-St внутрь



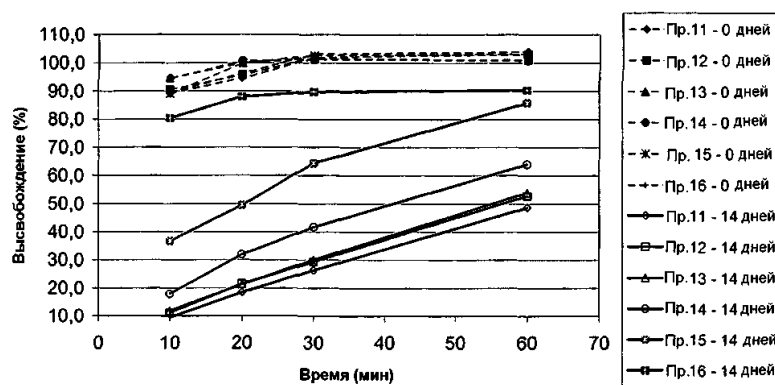
Фиг. 3

Стабильность при растворении, 0-14 дней, комбинации сорбита/маннита, Mg-St наружно



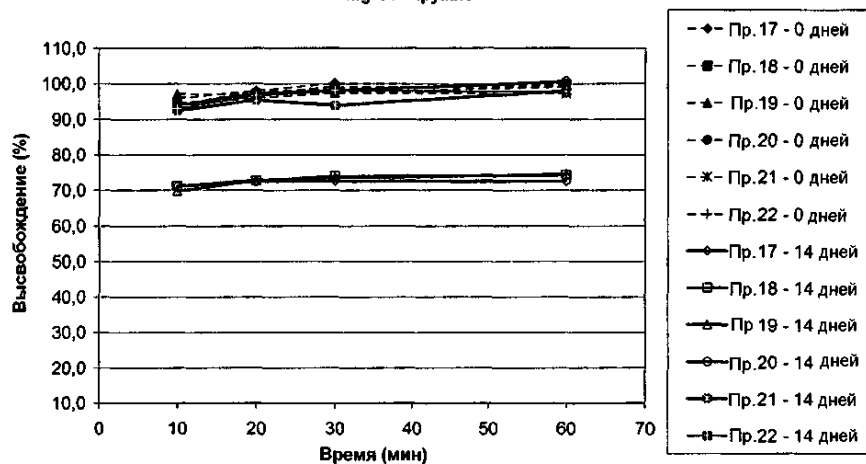
Фиг. 4

Стабильность при растворении, 0-14 дней, комбинации сорбита/изомальта, Mg-St внутрь



Фиг. 5

Стабильность при растворении, 0-14 дней, комбинации сорбита/изомальта, Mg-St наружно



Фиг. 6

