



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **61 968** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/59, 33/06, 47/10,**
47/44, A 61P 3/14, 19/10

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000021176, 21.07.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2003

(30) Приоритет: 30.07.1997 IT F197A000184

(46) Дата публикации: 15.12.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP98/04567, 19980721

(72) Изобретатель:

Валлери Маурицио, IT,
Тосетти Алессандро, IT

(73) Патентовладелец:

МЕНАРИНИ ИНТЕРНЕТНЛ ОПЕРЕЙШНС
ЛЮКСЕМБУРГ С.А., LU

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДЯТ ВИТАМИН D И КАЛЬЦИЙ, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции, в состав которой входят витамин D, кальций и связывающий агент. Последний представляет собой одно из следующих соединений: пропиленгликоль, полиэтиленгликоль с молекулярной массой от 300 до 1500, вазелиновое масло или силиконовое масло. Композиция может применяться для лечения

состояний, связанных с пищевым дефицитом кальция и витамина D у пожилых людей.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 6 1 9 6 8 C 2

U A 6 1 9 6 8 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **61 968** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/59, 33/06, 47/10,**
47/44, A 61P 3/14, 19/10

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000021176, 21.07.1998

(24) Effective date for property rights: 15.12.2003

(30) Priority: 30.07.1997 IT FI97A000184

(46) Publication date: 15.12.2003

(86) PCT application:
PCT/EP98/04567, 19980721

(72) Inventor:

Valleri Maurizio, IT,
Tosetti Alessandro, IT

(73) Proprietor:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS
LUXEMBOURG C.A., LU

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING VITAMIN D AND CALCIUM, THEIR MANUFACTURE AND THERAPEUTIC USE**

(57) Abstract:

Described herein is a pharmaceutical composition containing Vitamin D and calcium, comprising a binding agent chosen from among the group consisting of: propylene glycol, a polyethylene glycol presenting a molecular weight comprised between 300 and 1500, liquid paraffin or silicone oil, useful for the treatment of

nutritional deficiency of calcium and Vitamin D in the elderly.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 12, 15.12.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 6 1 9 6 8 C 2

U A 6 1 9 6 8 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **61 968** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/59, 33/06, 47/10,**
47/44, A 61P 3/14, 19/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000021176, 21.07.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 30.07.1997 IT FI97A000184

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP98/04567, 19980721

(72) Винахідник(и):

Валлері Мауріціо , ІТ,
Тосетті Алессандро , ІТ

(73) Власник(и):

МЕНАРІНІ ІНТЕРНЕТНЛ ОПЕРЕЙШНС
ЛЮКСЕМБУРГ С.А., LU

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДИТЬ ВІТАМІН D ТА КАЛЬЦІЙ, ЇХНЕ
ОДЕРЖАННЯ ТА ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції,
до складу якої входять вітамін D, кальцій та
зв'язувальний агент, який вибирають з групи, до
складу якої входять пропіленгліколь,

поліетиленгліколь, який має молекулярну масу у
межах від 300 до 1500, вазелінове масло та
силіконове масло, придатної для лікування
харчового дефіциту кальцію та вітаміну D у літніх
людей.

U A 6 1 9 6 8 C 2

U A 6 1 9 6 8 C 2

Опис винаходу

Цей винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять вітамін D та сіль кальцію, способу одержання згаданих композицій та їхнього застосування для лікування патологічних форм, при яких має місце розрідження кісткової тканини у літніх людей, наприклад, остеопорозу, а також для запобігання хворобам, пов'язаним з метаболізмом кальцію у літніх людей, таким, наприклад, наслідком яких є переломи проксимального відділу стегнової кістки або інші переломи, не пов'язані з хребтом.

Застосування вітаміну D та солей кальцію, окремо або у поєднанні, для лікування різних хвороб, до яких належать хвороби, пов'язані з метаболізмом кальцію у літніх людей, є добре відомим з рівня техніки. Наприклад, у FR 2724844 йдеться про існування терапевтичного зв'язку між вітаміном D та солями кальцію при лікуванні остеопорозу.

Проте наявні на сьогоднішній день фармацевтичні лікарські форми на основі кальцію і вітаміну D все ще мають ряд недоліків, з огляду на які ці фармацевтичні лікарські форми не можуть бути визнані як абсолютно прийнятні.

Такими недоліками, що їх позбутися є задачею цього винаходу, є, зокрема, такі:

- a) неоднорідність розподілу вітаміну D3 у кінцевій суміші;
- b) низька плинність порошку солі кальцію, що її застосовують; та, у разі присутності.
- c) швидкість утворення суспензії, що має бути одержана, як та коли це потрібно.

Фактично для виготовлення відомих лікарських форм вітамін D, як правило, застосовують у так званій "вкритій оболонкою" формі, оскільки вона забезпечує більшу стійкість, аніж просто кристалічна форма.

Проте "вкрита оболонкою" форма має недолік, який полягає в тому, що вона складається з маленьких гранул, які мають високу густину та є дуже гладкими, через що їхнє розподілення по кінцевій суміші стає ще більш проблематичним - воно і без того є ускладненим, з огляду на невелику кількість вітаміну, що використовується, у порівнянні до кількості інших складових фармацевтичних композицій, які є предметом цього винаходу.

Крім того, сіль кальцію, яку використовують для одержання препаратів такого типу, як правило зазнає гранулювання (вологого або сухого) для подолання проблем, зумовлених поганою плинністю, якою вона характеризується у своїй найбільш широко застосовуваній формі, тобто у формі тонкоподрібненого порошку, і яка робить її непридатною для обробки за допомогою звичайних високопродуктивних машин. Проте ці гранули (у тому числі виготовлені з використанням спеціальних наповнювачів для сприяння розпаду) характеризуються низькою швидкістю розпаду, тоді як ця швидкість є дуже важливою для фармацевтичного препарату у пакетиках, як для забезпечення високого рівня біодоступності, так і для одержання суспензії, що може бути приготовлена як та коли це потрібно, в якій згадана сіль була б у тонкоподрібненій формі, для уповільнення осадження згаданої суспензії та запобігання ефекту "піскування", який спостерігається у разі використання суспензій з гранулами такого типу.

Таким чином, існує очевидна потреба у нових фармацевтичних лікарських формах, що містять вітамін D і кальцій, які б характеризувалися великою дозою кальцію в однорідній суміші з дуже низькими дозами вітаміну D (наприклад, 1-2г кальцію на 500-1000 міжнародних одиниць (МО) вітаміну D), високим рівнем стійкості, високим рівнем біодоступності, були б придатними для обробки за допомогою високопродуктивних машин, та не спричиняли б незручностей при прийманні пацієнтом.

Фармацевтична композиція, запропонована цим винаходом, уможливіє подолання згаданих проблем завдяки "гранулюванню" солі кальцію у кількості 1-2г кальцію на 500-1000 міжнародних одиниць (МО) вітаміну D у присутності пропіленгліколю або поліетиленгліколю, що має молекулярну масу від 300 до 1500 (у випадку лікарських форм, що для них передбачається подальший розпад

у воді), або (у випадку фармацевтичних лікарських форм, що для них не передбачається подальший розпад) з вазеліновим або силіконовим маслом.

Несподівано додавання солі кальцію до згаданих гліколів забезпечує можливість досягнення потрібного позитивного ефекту:

a) Рівномірний розподіл гліколю по гранулах кальцію, а також по іншим складовим лікарської форми, забезпечує ефект "зв'язування" маленьких гранул вкритого оболонкою вітаміну D₃. Завдяки цьому забезпечується утримування частинок вітаміну у системі, уможливіючи рівномірний розподіл;

b) Таке незвичайне гранулювання солі кальцію, що його здійснюють у присутності згаданої речовини, модифікує плинність як раз настільки, щоб одержати суміш з такими характеристиками однорідності та плинності, які забезпечують можливість її обробки за допомогою високопродуктивних машин;

c) Водночас це модифікування плинності солі кальцію не стає перешкодою її повному диспергуванню при утворенні водної суспензії, коли це буде необхідно.

Крім того, слід зважити на зволоження, якого зазнає фосфат кальцію під впливом пропіленгліколю. Завдяки ефекту зволоження утворення дисперсії відбувається швидше, аніж без його застосування.

Особлива перевага, згідно з цим винаходом, віддається пропіленгліколю. У зв'язку з цим слід відзначити, що добре відомий кислий смак пропіленгліколю або дещо гіркий смак поліетиленгліколів низької молекулярної маси може легко маскуватись звичайними наповнювачами та підсолджуючими речовинами, щоб не спричиняти незручностей при прийманні пацієнтом фармацевтичної композиції.

Зв'язувальними речовинами для фармацевтичних лікарських форм, що не повинні диспергуватись у воді, речовинами, що виявились надзвичайно придатними, і, відповідно, становлять предмет цього винаходу, є вазелінове та силіконове масло. Ці складові фактично уможливили досягнення такого ж самого ефекту

агрегування, що і наповнювачі, згадані раніше, та аналогічний розподіл діючих речовин.

3-посеред різноманітних форм вітаміну D, які використовують для лікарських форм за цим винаходом, перевага віддається вітаміну D₃, вітаміну D₂ та їхнім сумішам.

Сіль кальцію, яку використовують за цим винаходом, вибирають, наприклад, з групи, яка включає фосфат, гліцерофосфат, карбонат, бікарбонат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат та хлорид.

Особлива перевага віддається фосфату кальцію, і найбільша перевага віддається триосновному фосфату.

Як правило, кількість фосфату кальцію становить від 30% (мас.) до 80% (мас.) від загальної маси композиції.

Фармацевтичні композиції, запропоновані згідно з цим винаходом, містять також звичайні зволожувальні речовини (наприклад, пальмітат цукрози); зріджувальні речовини (наприклад, колоїдний діоксид кремнію); суспендувальні речовини (наприклад, целюлоза, карбоксиметильована целюлоза, натрійкарбоксиметильована целюлоза); органолептичні коректори (наприклад, харчові коригенти смаку або запаху, лимонна кислота); підсолоджувальні речовини (наприклад, маніт, сорбіт, солі сахарину, аспартам тощо); та барвник (наприклад, E110). Слід відзначити, що фармацевтичні композиції, запропоновані цим винаходом, є непридатними для дерматологічного застосування (наприклад, у формі кремів).

У випадку пакетиків - лікарської форми, що їй віддається перевага, фармацевтична композиція містить пропілен або поліетиленгліколь у кількості від 5% (мас.) до 15% (мас.) від загальної маси згаданої лікарської форми.

Нижче наведені приклади цього винаходу, які не мають розглядатися як такі, що обмежують його обсяг:

Приклад 1

Партія для 6000 пакетиків

Пальмітат цукрози, лимонну кислоту та натрійсахарин просівають через сито з 0,5мм прозорами.

Пропіленгліколь розподіляють у фосфаті кальцію за допомогою високошвидкісного гранулятора шляхом використання таких параметрів процесу:

2 хвилини з мішалкою при частоті обертання 80об/хв. та відключеною рубильною машиною, з наступними 2 хвилинами з мішалкою при частоті обертання 160об/хв. та рубильною машиною при частоті обертання 1500об/хв.

До одержаної суміші додають колоїдний діоксид кремнію, 25% від потрібної кількості маніту, лимонну кислоту та натрійсахарин.

Вищезгадані складові перемішують впродовж 6 хвилин мішалкою при частоті обертання 80об/хв. та рубильною машиною при частоті обертання 1500об/хв. до одержання однорідної композиції.

Окремо, у кубовому змішувачі при частоті обертання 25об/хв. впродовж 15 хвилин одержують премікс, що містить пальмітат цукрози, мікрокристалічну целюлозу та карбоксиметильовану целюлозу, лимонний коригент смаку або запаху, E110, решту маніту та вітамін D₃.

Одержану таким чином суміш переносять до гранулятора та змішують з рештою препарату з застосуванням таких параметрів:

1 хвилина з мішалкою при частоті обертання 140об/хв. та рубильною машиною при частоті обертання 1500об/хв., з наступними 30 секундами з мішалкою при частоті обертання 140 об/хв. та відключеною рубильною машиною.

Одержаний таким чином гранулят уміщують у пакетики, які, отже, містять препарат, що має такий склад:

Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200мг Ca⁺⁺) - 3100г

Холекальциферол (вітамін D₃) 100000МО/г (що відповідає 800МО) - 0,008г

Пропіленгліколь - 0,800г

E110 - 0,002г

Колоїдний діоксид кремнію - 0,120г

Лимонний коригент смаку або запаху - 0,100г

Мікрокристалічна целюлоза-МСС - 0,200г

Натрійсахарин - 0,015г

Безводна лимонна кислота - 0,165г

Монопальмітат цукрози - 0,120г

Маніт, за потребою, до - 7000г

Подібним же чином, але з застосуванням поліетиленгліколю замість пропіленгліколю, можна одержати пакетики, які вміщують препарат, який має такий склад:

Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200мг Ca⁺⁺) - 3100г

Холекальциферол (вітамін D₃) 100000МО/г (що відповідає 800МО) - 0,008г

Поліетиленгліколь 400 - 0,800 г

E110 - 0,002г

Колоїдний діоксид кремнію - 0,120г

Лимонний коригент смаку або запаху - 0,100г

Мікрокристалічна целюлоза-МСС - 0,200г

Натрійсахарин - 0,015г

Безводна лимонна кислота - 0,165г

Монопальмітат цукрози - 0,120г

Маніт, за потребою, до - 7000г

Приклад 2 (таблетки)

Препарат для 20000 таблеток

Вазелінове масло розподіляють у фосфаті кальцію за допомогою високошвидкісного гранулятора шляхом встановлення таких параметрів процесу:

2 хвилини з мішалкою при частоті обертання 80об/хв. та відключеною рубильною машиною, з наступними 2 хвилинами з мішалкою при частоті обертання 160об/хв. та рубильною машиною при частоті обертання 1500об/хв.

Колоїдний діоксид кремнію, карбоксиметильовану целюлозу, натрійсахарин та апельсиновий коригент смаку або запаху просівають через сито з 0,5мм прозорами.

До вищезгаданих складових додають вітамін D₃, і одержаний продукт перемішують за допомогою кубового змішувача при частоті обертання 25об/хв. впродовж 5 хвилин.

Після цього додають сорбіт, все змішують у кубовому змішувачі впродовж 10 хвилин при частоті обертання 25об/хв.

Цей премікс переносять до гранулятора та змішують з рештою препарату шляхом встановлення таких технологічних параметрів:

1 хвилина з мішалкою при частоті обертання 140об/хв. та рубильною машиною при частоті обертання 1500об/хв., з подальшими 30 секундами з мішалкою при частоті обертання 140об/хв. та відключеною рубильною машиною.

Одержаний таким чином гранулят пресують з одержанням таблеток необхідної маси та такого складу:

Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200 мг Ca⁺⁺) - 3100г

Холекальциферол (вітамін D₃) 100000МО/г (що відповідає 800МО) - 0,008г

Вазелінове масло - 0,500г

Натрійкарбоксиметильована целюлоза - 0,050г

Натрійсахарин - 0,015г

Апельсиновий коригент смаку або запаху - 0,100г

Сорбіт, за потребою, до - 4400г

Подібним же чином, але з застосуванням силіконового масла замість вазелінового масла, можна одержати таблетки, які мають такий склад:

Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200мг Ca⁺⁺) - 3100г

Холекальциферол (вітамін D₃) 100000МО/г (що відповідає 800МО) - 0,008г

Силіконове масло - 0,500г

Натрійкарбоксиметильована целюлоза - 0,050г

Натрійсахарин - 0,015г

Апельсиновий коригент смаку або запаху - 0,100г

Сорбіт, за потребою, до - 4400г

Фармацевтичні композиції, які становлять предмет цього винаходу, було одержано з метою їхнього застосування для лікування харчового дефіциту кальцію та вітаміну D у літніх людей, для зменшення розрідження кісткової тканини, пов'язаного з віком, а також для запобігання переломам проксимального відділу стегнової кістки та іншим переломам, не пов'язаним з хребтом. Ці фармацевтичні композиції можуть також застосовуватись для запобігання остеопорозу, що спричиняється тривалим лікуванням за допомогою кортикостероїдних препаратів.

Скорочення "МО", яке було застосовано у цьому описі, означає міжнародні одиниці і відповідає кількості, яка має активність 0,0025 γ вітаміну D₃.

Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, що містить як активні інгредієнти вітамін D у поєднанні з сіллю кальцію, яка відрізняється тим, що містить зв'язувальну речовину, вибрану з групи, що включає пропіленгліколь, поліетиленгліколь, що має молекулярну масу у межах від 300 до 1500, вазелінове масло та силіконове масло, а також тим, що вітамін D є присутнім у кількості 500-1000 міжнародних одиниць (МО) вітаміну D на 1-2 г кальцію.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що згадана сіль кальцію вибрана з групи, що включає фосфат, гліцерофосфат, карбонат, бікарбонат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат та хлорид.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що згадана сіль кальцію є фосфатом кальцію.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що згаданий фосфат кальцію складає 30-80% (мас.) від загальної маси композиції.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій застосовуваним вітаміном D є вітамін D₂ (ергокальциферол), вітамін D₃, (холекальциферол) або їх суміш.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, в якій згаданим застосовуваним вітаміном є вітамін D₃.

7. Фармацевтична композиція за п. 1 у формі гранулята у пакетику, яка містить пропіленгліколь або поліетиленгліколь у кількості від 5% (мас.) до 15% (мас.) від загальної маси композиції.

8. Фармацевтична композиція за п. 1 у формі таблетки, яка містить вазелінове масло або силіконове масло.

9. Фармацевтична композиція за п. 7, яка характеризується таким складом:

Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200 мг Ca⁺⁺)

3,100 г

	Холекальциферол (вітамін D ₃) 100000 МО/г (що відповідає 800 МО)	0,008 г
	Пропіленгліколь	0,800 г
5	E110	0,002 г
	Колоїдний діоксид кремнію	0,120 г
	Лимонний коригент смаку або запаху	0,100 г
	Мікрокристалічна целюлоза (МСС)	0,200 г
	Натрійсахарин	0,015 г
10	Безводна лимонна кислота	0,165 г
	Монопальмітат цукрози	0,120 г
	Маніт	решта до 7,000 г.

10. Фармацевтична композиція за п. 7, яка характеризується таким складом:

15	Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200 мг Ca ⁺⁺)	3,100 г
	Холекальциферол (вітамін D ₃) 100000 МО/г (що відповідає 800 МО)	0,008 г
	Пропіленгліколь 400	0,800 г
20	E110	0,002 г
	Колоїдний діоксид кремнію	0,120 г
	Лимонний коригент смаку або запаху	0,100 г
	Мікрокристалічна целюлоза (МСС)	0,200 г
	Натрійсахарин	0,015 г
25	Безводна лимонна кислота	0,165 г
	Монопальмітат цукрози	0,120 г
	Маніт	решта до 7,000 г.

11. Фармацевтична композиція за п. 8, яка характеризується таким складом:

30	Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200 мг Ca ⁺⁺)	3,100 г
	Холекальциферол (вітамін D ₃) 100000 МО/г (що відповідає 800 МО)	0,008 г
	Вазелінове масло	0,500 г
	Натрійкарбоксиметилцелюлоза	0,050 г
35	Натрійсахарин	0,015 г
	Апельсиновий коригент смаку або запаху	0,100 г
	Сорбіт	решта до 4,400 г.

12. Фармацевтична композиція за п. 8, яка характеризується таким складом:

40	Триосновний фосфат кальцію (що відповідає 1200 мг Ca ⁺⁺)	3,100 г
	Холекальциферол (вітамін D ₃) 100000 МО/г (що відповідає 800 МО)	0,008 г
	Силіконове масло	0,500 г
	Натрійкарбоксиметилцелюлоза	0,050 г
45	Натрійсахарин	0,015 г
	Апельсиновий коригент смаку або запаху	0,100 г
	Сорбіт	решта до 4,400 г.

13. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 9 або 10, який відрізняється тим, що включає такі етапи:

- 50 а) у грануляторі у солі кальцію розподіляють зв'язувальну речовину, якою є пропіленгліколь або низькомолекулярні поліетиленгліколи;
- б) додають колоїдний діоксид кремнію, приблизно 25% маніту, лимонну кислоту та натрійсахарин, та перемішують;
- 55 в) додають одержану окремо суміш, що містить пальмітат цукрози, суспендувальну речовину, коригент смаку або запаху, барвник, решту маніту та вітамін D₃, та перемішують із сумішшю, одержаною на етапі б);
- д) розподіляють одержаний таким чином гранулят по пакетиках.

14. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 11 або 12, який відрізняється тим, що включає такі етапи:

- 60 а) у грануляторі у солі кальцію розподіляють зв'язувальну речовину, якою є вазелінове масло або силіконове масло;
- б) до суміші заздалегідь просіяних колоїдного діоксиду кремнію, карбоксиметилцелюлози та натрійсахарину почергово додають вітамін D₃ та сорбіт, з перемішуванням кожного разу перед уведенням наступної складової, одержану суміш засипають до гранулятора та перемішують;
- в) гранулят пресують в таблетки.

65 15. Композиція за п. 1 для застосування при лікування харчового дефіциту кальцію та вітаміну D у літніх

людей, для зменшення розрідження кісткової тканини, пов'язаного з віком, а також для запобігання переломам стегнової кістки та іншим переломам, не пов'язаним з хребтом.

5 16. Композиція за п. 1 для застосування з метою запобігання остеопорозу, що спричиняється лікуванням кортикостероїдними препаратами.

17. Спосіб лікування харчового дефіциту кальцію та вітаміну D у літніх людей, зменшення розрідження кісткової тканини, пов'язаного з віком, а також запобігання переломам стегнової кістки та іншим переломам, не пов'язаним з хребтом, який включає введення пацієнту композиції за п.15 у терапевтично ефективних кількостях.

10 18. Спосіб запобігання остеопорозу, що спричиняється лікуванням кортикостероїдними препаратами, який включає введення пацієнту композиції за п.16 у терапевтично ефективних кількостях.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U
A
6
1
9
6
8
C
2

U
A
6
1
9
6
8
C
2