



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010107185/13**, **30.07.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2007 EP 07015044.6

(43) Дата публикации заявки: **10.09.2011** Бюл. № 25

(45) Опубликовано: **10.01.2013** Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2003005923 A1**, **09.01.2003**. **RU 2189227 C2**, **20.09.2002**. **WO 2005117841 A1**, **15.12.2005**. **АНТИПОВ С.Т., КРЕТОВ И.Т., ОСТРИКОВ А.Н. и др. Машины и аппараты пищевых производств, в 2 кн. кн.1: Учеб. для вузов. / Под ред. акад. РАСХН Панфилова В.А. - М.: Высш. шк., 2001, с.438-440. RU 2189281 C2**, **20.09.2002**.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **01.03.2010**

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/006283 (30.07.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/015880 (05.02.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"**

(72) Автор(ы):

**БРИС Кэтлин Роза Франсуа Альберт (ВЕ),
МЕУС Лисбет Мария Фернанде (ВЕ)**

(73) Патентообладатель(и):

КАРДЖИЛЛ, ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) ДЕКСТРОЗА ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

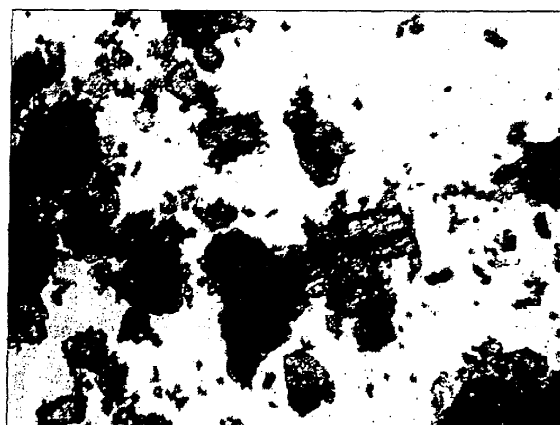
(57) Реферат:

Изобретение относится к композиции для прямого прессования, способу получения такой композиции для прямого прессования с использованием прессования и последующей грануляции, и способам получения фармацевтических композиций или композиций пищевых продуктов в форме таблетки из декстрозы для прямого прессования.

Дополнительно изобретение относится к фармацевтическим композициям или композициям пищевых продуктов, содержащим композицию декстрозы для прямого прессования, и применению композиции декстрозы для прямого прессования для получения фармацевтических композиций и композиций пищевых продуктов. Способ сухой грануляции для получения

композиции декстрозы для прямого прессования включает получение исходной композиции декстрозы в порошкообразной форме, где исходная композиция декстрозы содержит 50-100% по массе декстрозы, компактирование исходной композиции декстрозы роликовым компактированием при использовании роликового компактора, с получением хлопьев или брикетированием при использовании однопуансонного таблеточного пресса или роторного таблеточного пресса, с получением брикетов, размол хлопьев или

брикетов, с получением гранул и просеивание гранул, с получением композиции декстрозы для прямого прессования с заданным распределением размера гранул. Изобретение позволяет получить композицию декстрозы с превосходной сыпучестью, прочностью таблеток, подходящую для использования в качестве ингредиента в фармацевтических композициях или композициях пищевого продукта, получаемую простым, рентабельным и воспроизводимым способом. 9 н. и 3 з.п. ф-лы, 2 табл., 3 ил., 1 пр.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A23G 3/00 (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010107185/13, 30.07.2008**(24) Effective date for property rights:
30.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2007 EP 07015044.6(43) Application published: **10.09.2011 Bull. 25**(45) Date of publication: **10.01.2013 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **01.03.2010**(86) PCT application:
EP 2008/006283 (30.07.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/015880 (05.02.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**BRIS Kehltn Roza Fransua Al'bert (BE),
MEUS Lisbet Marija Fernande (BE)**

(73) Proprietor(s):

KARDZhILL, INKORPOREJTED (US)**(54) DEXTROSE FOR DIRECT PRESSING**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

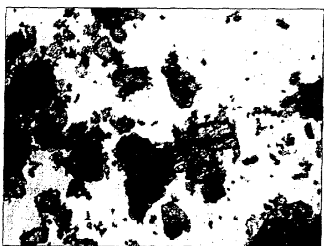
SUBSTANCE: invention relates to a composition for direct pressing, to a method for production of the said composition for direct pressing by way of compression and subsequent granulation and to methods for production of pharmaceutical pressing or food product compositions in the form of dextrose pellet for direct pressing. Additionally the invention relates to pharmaceutical compositions or food product compositions containing dextrose composition for direct pressing and to application of dextrose composition for direct pressing for production of pharmaceutical compositions or food product compositions. The dry granulation method for production of dextrose composition for direct pressing involves production of the initial dextrose composition in a powder form where the initial

dextrose composition contains 50-100 wt % of dextrose, the initial dextrose composition compaction (by way of rolling compaction using a rolling compactor to produce flakes or by way of briquetting using a one-hole tablet press or a rotary tablet press to produce briquettes), the flakes or briquettes milling to produce granules and the granules sieving to produce dextrose composition for direct pressing with preset distribution of granules size.

EFFECT: invention allows to produce a dextrose composition with excellent flowability and tablets strength that is suitable for usage as an ingredient in pharmaceutical compositions or food product compositions and is produced by a simple, cost effective and reproducible method.

12 cl, 3 dwg, 2 tbl, 1 ex

RU 2 4 7 1 3 5 6 C 2



Фиг. 1

RU 2 4 7 1 3 5 6 C 2

Настоящее изобретение относится к композиции для прямого прессования, способу получения такой композиции для прямого прессования, с использованием прессования и последующей грануляции, и способам получения фармацевтических композиций или композиций пищевых продуктов в форме таблетки из декстрозы для прямого
5 прессования. Дополнительно настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям или композициям пищевых продуктов, содержащим композицию декстрозы для прямого прессования, и применению композиции декстрозы для прямого прессования для получения фармацевтических композиций и композиций
10 пищевых продуктов.

Прессованные таблетки представляют самую популярную дозированную форму, около половины всех лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, составляют
15 прессованные таблетки. В настоящее время существует три основных способа коммерческого получения прессованных таблеток. Эти способы представляют собой прямое прессование, сухое гранулирование, с последующим прессованием, и влажное гранулирование, с последующей сушкой и прессованием.

Способ прямого прессования включает прямое компактирование смеси активного ингредиента(ов) и одного или нескольких инертных материалов, называемых
20 эксципиентами, при использовании таблеточного пресса. Данный способ предлагает преимущества не только в отношении небольшого количества стадий получения, но и множества технологических ограничений. Например, прямое прессование используют только в случае достаточной гомогенности смеси, полученной простым смешиванием, удовлетворительных свойств сыпучести смеси и возможности прямого прессования
25 ингредиентов смеси.

В случаях, когда не может быть использовано прямое прессование из-за природы используемых активных веществ или других ингредиентов, что часто случается, используют способ, называемый грануляцией. Грануляция представляет собой способ,
30 при котором первоначальным частицам порошка придают форму более крупных структурных единиц, называемых гранулами. Грануляция позволяет предотвратить расслаивание составляющих порошкообразной смеси, улучшить свойства сыпучести порошкообразной смеси и улучшить характеристики компактирования порошкообразной смеси.

Способы грануляции могут быть поделены на два основных типа, а именно влажные способы, при которых используют влагу, и сухие способы, при которых
35 влагу не используют. Самой часто используемой является влажная грануляция, содержащая множество стадий, включая: агломерирование сухих первоначальных частиц порошка активных ингредиентов и эксципиентов в присутствии
40 грануляционной жидкости при перемешивании, с использованием миксеров с низким сдвиговым усилием или высоким сдвиговым усилием, или псевдооживленного слоя, влажного просеивания для удаления больших комков, сушки гранулята и измельчения или просеивания высушенного гранулята, с получением гранулята с гранулами,
45 имеющими заданное распределение размера. Затем полученный гранулят может быть таблетирован, капсулирован или заполнен в саше.

При сухих способах грануляции первоначальные частицы порошка агрегируют при высоком давлении. Для сухой грануляции в фармацевтике широко используются два
50 способа. Получают как большие таблетки (известные как «брикеты») при использовании таблеточного пресса усиленного прессования (способ известный, как «брикетирование»), так и так называемые «хлопья», компактированием порошка между двумя вальцами (способ, известный как «роликовое компактирование»). В

обоих случаях промежуточные продукты измельчают с использованием подходящей технологии измельчения, с получением грануляционного материала, который, как правило, просеивают для отделения фракции заданного размера. Способ сухой грануляции по существу используют для активных ингредиентов, которые не могут быть подвергнуты достаточному прессованию после влажной грануляции, или таких, которые чувствительны к влаге или термолабильны.

Для сухой грануляции необходимо два различных аппарата: первый аппарат для компактирования сухого порошка в брикеты («компактор») и второй аппарат для размолва полученных брикетов в гранулы («гранулятор»). В коммерчески доступных роликовых компакторах процесс роликового брикетирования и грануляции, то есть измельчение брикетов в гранулы, как правило, комбинируют в одном компакторе/грануляторе, общеизвестном, как «роликовый компактор».

Прессованные таблетки, полученные указанными выше способами, как правило, состоят из пищевых ингредиентов (в случае прессованных пищевых таблеток) или одного или более активных ингредиентов (в случае прессованных фармацевтических таблеток) и нескольких инертных материалов, называемых эксципиентами.

Множество эксципиентов для таблеток, используемых в настоящее время для получения таблеток, как правило, классифицируют согласно их функции, а именно, (i) разбавители (также называемые наполняющими агентами и наполнителями), например лактоза или сорбит, которые обеспечивают количество материала, которое может быть правильно отформовано в прессованные таблетки, (ii) связующие агенты, например метилцеллюлоза, которые удерживают ингредиенты вместе в прессованной таблетке, (iii) лубриканты, например стеарат магния или полиэтиленгликоль, которые улучшают удаление прессованных таблеток из матрицы и пуансона таблеточного пресса, (iv) дезинтегранты, например крахмал или целлюлоза, которые способствуют разрушению таблетки при ее помещении в жидкую среду, и (v) другие вещества, такие как эмульгаторы и поверхностно-активные вещества.

Как указано выше, при использовании способов прямого прессования выбор эксципиентов очень важен. В частности, активные ингредиенты и эксципиенты должны быть «прессуемы напрямую», то есть должны иметь хорошие свойства сыпучести и характеристики прессования для получения прочных таблеток.

Эксципиенты, подходящие для прямого прессования, хорошо известны в данной области и включают, например, различные сахара, такие как лактоза и сахароза, и сахарные спирты, такие как сорбит и маннит.

Декстроза (D-глюкоза) в порошкообразной форме является одним из сахаров, который используют в качестве разбавителя в таблетках, полученных прямым прессованием. Традиционно описаны три кристаллические формы. Они представляют собой (i) моногидрат α декстрозы, который традиционно получают медленной кристаллизацией и охлаждением перенасыщенных сиропов с высоким содержанием глюкозы, полученной за счет гидролиза крахмала, (ii) безводная α декстроза, которую, как правило, получают растворением кристаллов моногидрата α декстрозы в воде при температуре 60°C-65°C, например в автоклаве под высоким вакуумом и в тщательно контролируемых условиях, и (iii) безводная β декстроза, которую, как правило, получают кристаллизацией при высокой температуре.

Однако указанные выше монокристаллические формы декстрозы не обладают достаточной прессуемостью. Общепринято, что получение декстрозы в порошкообразной форме с достаточной прессуемостью и подходящей для получения таблеток с заданными свойствами требует смешивания моногидрата α декстрозы с

добавками, такими как мальтоза, мальтодекстрины или другие полисахариды с высокой степенью полимеризации (СП), или получения смешанных композиций безводной α и β форм декстрозы, например распыление глюкозного сиропа с высоким содержанием сухих веществ.

В US 2005/020284 A1 описана фармацевтическая композиция в форме жевательной таблетки для подавления желудочно-кишечного рефлюкса, содержащая альгиновую кислоту и ее соль, водорастворимый предшественник радикала карбоната, соль кальция, первый сыпучий подсластитель и связующий агент. В способе используют подходящую соль кальция для таблетирования карбоната кальция гранулированием сыпучим подсластителем, который может представлять собой декстрозу. Однако количество сыпучего подсластителя составляет менее чем 50% по массе.

В US-A-4072535 описан свободно-сыпучий связующе-дезинтегрирующий порошкообразный материал, по существу состоящий из предварительно компактированного порошкообразного крахмала. Согласно указанному документу способ сухой грануляции может быть использован для получения композиции крахмала для прямого прессования.

В US 4327077 описано, что моногидрат декстрозы может быть использован в качестве вспомогательного средства для прямого прессования в прессованных жевательных антацидных таблетках. В таких антацидных таблетках моногидрат декстрозы действует в качестве связующего агента для комбинированных частиц перекристаллизованного жирового материала, такого как шоколад, и антацид. Согласно US 4327077, декстроза, используемая в моногидратной форме, может представлять собой один из указанных выше, коммерчески доступных препаратов декстрозы для прямого прессования. Однако известно, что такие декстрозные препараты содержат 5%-6% мальтозы, мальтотриозы и мальтодекстрина с высокой степенью DP и, как правило, их получают распылением глюкозного сиропа с декстрозным эквивалентом (DE) в пределах от 93% до 99%.

Дополнительно в US 2002/0122823 A1 описаны таблетки, которые могут быть разжеваны или разрушены в ротовой полости, содержащие фармацевтически активный ингредиент и матрицу, включающую моногидрат глюкозы и сукралозу, для прямого прессования, где таблетка по существу свободна от жира, и матрица по существу свободна от несахаридных водорастворимых полимерных связующих агентов. Однако способ получения «моногидрата декстрозы для прямого прессования» не описан. В US 2002/0122823 A1 описано только, что декстроза для прямого прессования представляет собой декстрозу в моногидратной форме со средним размером частиц 100-500 мкм, где указанный средний размер частиц оказывает воздействие на рецептурный состав при адекватной сыпучести и сжимаемости.

Другой препарат декстрозы в порошкообразной форме с высокой прессуемостью, высоким содержанием декстрозы и высокой чистотой, подходящий для получения таблеток прямым прессованием, известен из US 6451122 B1. Декстроза, описанная в нем, представляет собой безводную декстрозу, отличающуюся тем, что содержание декстрозы составляет по меньшей мере 99%, содержание безводной α кристаллической формы составляет по меньшей мере 95%, содержание воды максимально равно 1%, прессуемость, определенная тестом А, по меньшей мере равна 80 N, и средний диаметр находится в пределах от 150 мкм до 200 мкм. Такую порошкообразную декстрозу получают весьма сложным способом, включающим обработку исходной декстрозы, то есть порошкообразной декстрозы с высоким содержанием декстрозы, а по

существо ее α формы, которая может быть получена кристаллизацией или распылением с использованием процесса сухой грануляции при использовании в качестве связующего агента воды или глюкозного сиропа.

На основании изложенного выше, все еще сохраняется необходимость в композиции декстрозы с превосходной сыпучестью, прочностью таблеток на истирание и/или прессуемостью, подходящей для использования в качестве ингредиента в фармацевтических композициях или композициях пищевого продукта, получаемой простым, рентабельным и воспроизводимым способом.

Данная задача решается с помощью композиции декстрозы для прямого прессования, полученной при использовании способа сухой грануляции согласно первому аспекту настоящего изобретения. Данный способ включает стадии: (a) получения исходной композиции декстрозы в порошкообразной форме, (b) компактирования исходной композиции декстрозы (i) роликовым компактированием при использовании роликового компактора, с получением хлопьев, или (ii) брикетированием при использовании однопуансонного таблеточного пресса или роторного таблеточного пресса, с получением брикетов, (c) размола хлопьев или брикетов, полученных на стадии (b), с получением гранул, и (d) просеивания гранул, с получением композиции декстрозы для прямого прессования с заданным распределением размера гранул.

Неожиданно было обнаружено, что прессование традиционного коммерчески доступного моногидрата декстрозы при использовании роликового компактирования или брикетирования, с последующим гранулированием, ведет к получению гранулята декстрозы, который очень хорошо подходит для применения, например, в саше и капсулах, и для формирования таблеток. В частности, композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению дает возможность получения таблетки с более высокой прочностью по сравнению с традиционно используемой декстрозой. В свою очередь, это позволяет вводить более активный ингредиент(ы), сохраняя при этом определенную прочность таблетки. Также это делает возможным получение таблеток более малых размеров и более удобных для введения или потребления, при этом обеспечивая конкретную и достаточную дозу активного ингредиента. Дополнительно, композиция декстрозы для прямого прессования дает возможность получить таблетки с определенной прочностью при использовании меньших усилий при прессовании. Дополнительно при прессовании композиции декстрозы для прямого прессования в таблетку не наблюдается разрушения прессованной порошковой заготовки. Наконец, истираемость таблеток, полученных при использовании композиции декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению, ниже и, следовательно, они более устойчивы при транспортировке и устойчивы к истиранию при технологической обработке.

Используемая исходная композиция декстрозы по настоящему изобретению содержит по меньшей мере 50% по массе декстрозы, предпочтительно по меньшей мере 60%, 70% или 80% по массе декстрозы, более предпочтительно по меньшей мере 90% по массе декстрозы и еще более предпочтительно от 95% до 100% по массе декстрозы. Наиболее предпочтительно исходная композиция декстрозы содержит по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% по массе декстрозы. Декстро́за, содержащаяся в исходной композиции декстрозы, как правило, представляет собой моногидрат α декстрозы или смесь моногидрата α декстрозы и безводной α декстрозы и/или безводной β декстрозы, что приводит к содержанию влаги в композиции декстрозы для прямого прессования по меньшей мере 2%,

предпочтительно 4%, более предпочтительно 7% или еще более предпочтительно 7-12%, или вплоть до 10-12%. Предпочтительно декстроза представляет собой моногидрат α декстрозы. Согласно Европейской Фармакопее моногидрат декстрозы содержит 7-9,5% воды и согласно Фармакопее США содержит 7,5-9,5% воды.

5 Вещества, которые могут быть включены в исходную композицию декстрозы, могут включать, например, традиционные общеизвестные эксципиенты, такие как разбавители (наполняющие агенты или наполнители), связующие агенты, лубриканты, дезинтегранты (разрыхлители) и другие соединения. Например, может присутствовать
10 лубрикант, такой как стеарат магния и другие, относящиеся к стеаратам, стеариновая кислота, полиэтилен гликоль, фумарат стеарил натрия, гидрогенизированное касторовое или растительное масло, тальк или их смеси, с общим содержанием 0,01-10% по массе от общей массы композиции. Примеры других эксципиентов хорошо известны в данной области и/или приведены ниже.

15 Согласно настоящему изобретению дополнительные ингредиенты, если присутствуют, гомогенно смешаны с получением гомогенной исходной композиции декстрозы, которая по существу компактирована. Для смешивания ингредиентов в порошкообразной форме до получения однородной массы может быть использован
20 любой традиционный миксер, такой как смеситель ленточного типа или блендер, такой как блендер с двойным корпусом.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения стадию (b) компактирования исходной композиции декстрозы проводят при использовании
25 роликового компактирования с использованием по меньшей мере двух валцов для компактирования, с получением так называемых хлопьев (тип брикета). Два компактирующих вальца вращаются в противоположном направлении с прохождением в промежутке между ними исходной композиции декстрозы. Прилагаемое давление усиливает силу сцепления между твердыми поверхностями
30 частиц порошка исходной композиции декстрозы и ведет к получению хлопьев. Давление валцов, промежуток между вальцами и скорость вращения валцов легко могут быть выбраны специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение, с получением заданных характеристик хлопьев, таких как прочность и истираемость, и заданных свойств полученных гранул после измельчения и
35 просеивания хлопьев, таких как размер распределения частиц и сыпучесть. Давление валцов является самым значимым параметром роликового компактирования, предпочтительно находится в пределах от 30 до 150 бар, более предпочтительно в пределах от 40 до 120 бар, и наиболее предпочтительно в пределах от 50 до 100 бар.
40 Предпочтительный промежуток между вальцами составляет от 0,5 до 5 мм, более предпочтительно 0,5-3,0 мм и наиболее предпочтительно 1-2 мм. Подходящая скорость вращения валцов с сохранением мощности на выходе материала для получения хлопьев и гранул в соответствии с заданными свойствами составляет от 2 до 15 оборотов в минуту, предпочтительно 3-10 оборотов в минуту, наиболее
45 предпочтительно 4-8 оборотов в минуту.

Стадия компактирования исходной композиции декстрозы при использовании роликового компактирования может быть проведена с использованием любого коммерчески доступного роликового компактора, например, с гладкими роликами
50 или профилирующими роликами, с вертикальным, горизонтальным или диагональным расположением роликов, роликов с системой охлаждения и системой подачи, с одним или с множеством шнеков, необязательно оснащенного вакуумной системой. Предпочтительным для использования подходящим компактором по

настоящему изобретению является компактор роликового типа WP 120 V от Pharma of Alexanderwerk. Могут быть использованы другие подходящие компакторы, хорошо известные в данной области, например, доступные от Fitzpatrick Co. (Соединенные Штаты Америки), Vector Co. (Соединенные Штаты Америки), RIVA S.A. (Аргентина),
 5 Freund Industrial Co. (Соединенные Штаты Америки), Gerteis AG (Германия) и Hutt GmbH (Германия).

В качестве альтернативы, прессование также может быть проведено при использовании способа, называемого «брикетированием», поскольку хорошо
 10 известно, что в соответствующих условиях конечный продукт брикетирования больше продукта, полученного при роликовом компактировании. Брикетирование включает прессование исходной композиции сухой декстрозы в таблетки большого размера или «брикеты» при использовании традиционных таблеточных прессов или, что более
 15 обычно, специально сконструированных таблеточных прессов, например однопуансонный таблеточный пресс или роторный таблеточный пресс, в частности роторный таблеточный пресс усиленного прессования.

После компактирования полученные хлопья или брикеты измельчают, с получением гранул, и просеивают для уменьшения размера. Грануляция может быть
 20 проведена при использовании одностадийного или многостадийного процесса грануляции. Другими словами, хлопья или брикеты могут быть сначала измельчены на более мелкие частицы, называемые гранулами, которые затем просеивают, с получением композиции декстрозы для прямого прессования в форму гранул с заданным распределением размера частиц, где стадии измельчения хлопьев или
 25 брикетов и просеивания полученных в результате гранул могут быть повторены один или более раз. Предпочтительно грануляция хлопьев и брикетов включает измельчение и просеивание хлопьев или брикетов, с последующим повторным измельчением, повторным просеиванием гранул один или два раза. Измельчение
 30 может быть проведено при использовании любой традиционной мельницы, такой как мельница с пирамидальными дробильными элементами, вальцовая мельница или традиционно используемая для измельчения полученных роликовым
 35 компактированием хлопьев вибрационная мельница. Для измельчения брикетов по существу подходит молотковая дробилка. Для просеивания может быть использовано сито или грохот с определенным размером ячеек. В случае хлопьев, для измельчения и
 40 просеивания, как правило, используют вибрационную мельницу, снабженную грохотом. Как указано выше, множество коммерчески доступных роликовых компакторов сконструировано таким образом, что имеет интегрированные системы
 45 грануляции для измельчения и просеивания хлопьев, и, следовательно, наиболее удобны при применении для целей настоящего изобретения.

В зависимости от количества стадий измельчения и просеивания используют одно или более сит с различными размерами ячеек, где размер ячеек уменьшается от
 50 первого или верхнего сита к последнему или нижнему ситу. Специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение, легко сможет эмпирически определить подходящий размер ячеек для каждого используемого сита в зависимости от конкретного требуемого распределения размера гранул для целей настоящего изобретения, таких как получение таблеток или применение в саше или капсулах. Как
 правило, для получения композиции декстрозы для прямого прессования с наиболее подходящими свойствами прессования предпочтительный размер ячеек последнего сита, соответствующего единственному ситу в одностадийном способе грануляции, составляет от 0,1 до 1,8 мм, предпочтительно 0,4-1,8 мм. Для получения гранул,

подходящих для наполнения в саше или капсулы, размер ячеек последнего сита составляет от 0,4 до 1,8 мм, предпочтительно 0,5-1,5 мм, более предпочтительно 0,7-1,5 мм. В случае, когда гранулы прессуют в таблетки, размер ячеек последнего сита составляет предпочтительно от 0,1 до 0,8 мм, более предпочтительно 0,2-0,7 мм, наиболее предпочтительно 0,40-0,6 мм. В случае, когда используют более чем одно сито, начальное или первое сито предпочтительно имеет размер ячеек от 1,0 до 4,0 мм, предпочтительно 1,0-3,0 мм, более предпочтительно 2,0-3,0 мм.

Предпочтительно, мелкую фракцию, полученную компактированием, измельчением и/или просеиванием, дополнительно просеивают. Затем мелкая фракция может быть подвергнута рециркуляции в роликовом компакторе для повторного прессования. Как правило, частицы менее 100 мкм просеивают с использованием сита с размером ячеек 100 мкм. Следует отметить, что если способ включает стадию отделения мелкой фракции, нижний предел размера гранул определяют размером ячеек сита, используемого для просеивания мелкой фракции, и верхний предел размера гранул определяют размером ячеек указанного выше последнего сита.

Композиция декстрозы для прямого прессования, полученная способом по первому аспекту настоящего изобретения, совместно с одним или более активными ингредиентами и необязательно одним или более дополнительными веществами, может быть затем инкапсулирована, с получением капсул, используя любой известный способ, такой как использование традиционной машины для инкапсуляции, или заполнена в саше. В частности, композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению может быть отформована в таблетки прямым прессованием с использованием таблеточного пресса, как дополнительно объяснено ниже.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу прямого прессования для получения фармацевтической композиции в форме таблеток. Данный способ включает стадии: (а) получения композиции декстрозы для прямого прессования с помощью способа по первому аспекту настоящего изобретения, (b) смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более активными ингредиентами, с получением смеси, и (с) прессования смеси в форму таблетки.

Для прессования смеси в форму таблетки может быть использована любая известная машина для прессования таблеток, такая как машина с единичным прессом, машина с множеством роторных прессов или эксцентриковый пресс. Предпочтительно используют роторный таблеточный пресс, который непрерывно вращает часть матричного стола из положения заполнения в положение компактирования. Частицы компактируют между верхним и нижним пуансоном в положения удаления, в которых полученная в результате таблетка выталкивается из полости матрицы нижним пуансоном.

Используемый в данном описании термин «активный ингредиент» относится к любому химическому соединению или композиции с фармацевтическим воздействием, а именно с терапевтическим или профилактическим воздействием и, следовательно, в объеме могут входить, например, анальгетики, противоотечные, отхаркивающие, антигистаминные, противокашлевые, антацидные, защищающие слизистую оболочку желудка, диуретики, бронходилататоры, снотворное, витамины, слабительное, антибиотики, спазмолитические и тому подобное.

Необязательно композицию декстрозы для прямого прессования дополнительно смешивают с одним или более эксципиентами, хорошо известными в данной области, такими как разбавитель (также называемый наполняющим агентом или

наполнителем), с получением материала, который может быть точно отформован в прессованные таблетки; для дополнительного повышения когезивных свойств композиции декстрозы для прямого прессования могут быть добавлены связующие агенты, для предотвращения слипания прессованных таблеток с матрицей и пуансонами пресса могут быть использованы лубриканты, для облегчения разрушения или разрыхления прессованных таблеток, после применения могут быть использованы дезинтегранты, и другие соединения, такие как консерванты, ароматизаторы, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и красители. Примеры разбавителей включают лактозу, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, ксилит, крахмал, производные крахмала, фруктозу, карбонат кальция, фосфат кальция, натрия кальция фосфат, и сахарозу. Традиционные связующие агенты включают гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, глицерин и их смеси. Подходящие дезинтегранты включают модифицированные или немодифицированные крахмалы, глины, перекрестносшитый поливинилпирролидон, модифицированные или немодифицированные целлюлозы, камеди или альгинаты. Примеры лубрикантов включают стеарат магния и другие, относящиеся к стеаратам, стеариновую кислоту, фумарат стеарил натрия, гидрогенизированное касторовое или растительное масло, тальк и полиэтилен гликоль.

Активный ингредиент(ы) и эксципиент(ы) может составлять вплоть до 80% по массе смеси, предпочтительно вплоть до 50% смеси. Активный ингредиент может составлять от 1 до 80% по массе, предпочтительно 1-50% по массе, и один или более эксципиентов может составлять от 0 до 79% по массе, предпочтительно 0-49% по массе смеси.

Подходящее эффективное количество конкретного активного ингредиента(ов) зависит от желаемого терапевтического ответа при введении и может быть легко определено специалистом в данной области, принимая во внимание биодоступность активного ингредиента, схемы применения, возраст, пол и массу пациента и другие факторы, известные в данной области. Как правило, не требуется, чтобы эксципиент(ы) присутствовал в таких больших количествах как от 79% по массе до 49% по массе за счет превосходных свойств смеси, таких как прессуемость, сыпучесть и истираемость, обусловленных использованием композиции декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению. Следовательно, количество одного или более эксципиентов предпочтительно составляет 40%, 30%, 20%, более предпочтительно 10% или менее и наиболее предпочтительно 0-5% по массе смеси.

После прессования смеси в форму таблеток на полученную таблетку может быть нанесено покрытие, а именно если активный ингредиент имеет неприятный вкус. Технологии нанесения покрытия на таблетки, такого как сахарное покрытие и пленочное покрытие, хорошо известны в данной области.

Используемый в данном описании термин «форма таблетки» включает любую таблетку, а именно таблетки в любой форме по форме и с любыми физическими, химическими или сенсорными свойствами, и таблетки для любого способа введения, показаний и форме назначений. Таблетки, полученные по настоящему изобретению, могут быть, например, таблетками для рассасывания, разжевывания, растворения или проглатывания. Предпочтительно таблетка представляет собой жевательную таблетку. Жевательная таблетка по настоящему изобретению представляет собой мягкую таблетку, где разжевывание помогает разрушить частицы таблетки и выделять активный ингредиент во рту перед проглатыванием. Дозированная форма в

виде жевательной таблетки может представлять собой мягкие пилюли, таблетки, жевательную резинку и в последнее время «жевательные пастилки». Прочность таблеток и истираемость являются очень важными свойствами жевательных таблеток, содержащих активный ингредиент(ы) и обладающих заданными жевательными свойствами. Декстроза для прямого прессования по существу подходит для решения этой проблемы.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу прямого прессования для получения композиции пищевого продукта в форме таблетки. Способ включает стадии: (а) получения композиции декстрозы для прямого прессования с помощью способа по первому аспекту настоящего изобретения, (б) смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более пищевыми ингредиентами, с получением смеси, и (с) прессования смеси в форму таблетки.

Используемый данным описанием термин «пищевой ингредиент» относится к любому химическому соединению или композиции, используемых в пищевых продуктах для людей или кормовых продуктах для животных. Предпочтительно пищевой ингредиент представляет собой ингредиент, разрешенный для потребления человеком Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA). Пищевые ингредиенты для применения по настоящему изобретению включают, например, пищевые добавки, сахарную пудру, сорбит, маннит, крахмал, производные крахмала, гидрогенизированный гидролизат крахмала, изомальт, изомальтулозу, полидекстрозу или другие известные сладкие материалы и другие вещества, такие как ароматизаторы, красители, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы и тому подобное.

Предпочтительно, смесь содержит по меньшей мере 20% по массе композиции декстрозы для прямого прессования, а именно по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по массе. В смеси содержание одного или более пищевых ингредиентов может составлять от 1 до 80% по массе, а именно 1-50% по массе. Предпочтительно нижний предел содержания одного или более пищевых ингредиентов составляет 5%, 10%, 20% или 30% по массе смеси. Верхний предел предпочтительно составляет 10%, 20%, 30% или 40% по массе смеси. Содержание указанных выше других веществ, совпадающих с определением пищевого ингредиента в контексте настоящего изобретения, составляет менее чем 10%, предпочтительно менее чем 5%, более предпочтительно менее чем 2% по массе от общей массы смеси.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции в форме таблетки путем сухой грануляции с последующим прессованием. Данный способ включает стадии:

(а) получения композиции декстрозы для прямого прессования с помощью способа по первому аспекту настоящего изобретения, где исходная композиция декстрозы, используемая в способе по первому аспекту настоящего изобретения, содержит по меньшей мере 50% по массе декстрозы, 1-50% по массе активного ингредиента и 0-49% по массе одного или более эксципиентов, и (б) прессования композиции декстрозы для прямого прессования в форму таблетки.

Активный ингредиент(ы) и эксципиент(ы) включены в исходную композицию декстрозы, как определено в данном описании согласно способу по второму аспекту настоящего изобретения. Подходящее эффективное количество для конкретного активного ингредиента зависит от нескольких факторов, как описано выше, и может быть легко определено специалистом в данной области. Предпочтительно содержание одного или более эксципиентов составляет 40% или менее, более предпочтительно 30%

или менее, еще более предпочтительно 20% или менее и еще более предпочтительно 10% или менее и наиболее предпочтительно 0-5% по массе от общей массы исходной композиции декстрозы.

5 Согласно варианту способа по четвертому аспекту настоящего изобретения композиция декстрозы для прямого прессования может быть смешана с одним или более эксципиентами перед таблетированием. Конкретные примеры необязательно используемых эксципиентов указаны выше. Эксципиент(ы) предпочтительно
10 добавляют в количестве менее чем или равном 40%, 30%, 20%, более предпочтительно менее чем или равном 10% и наиболее предпочтительно 0-5% по массе от общей массы смеси, прессуемой в форму таблеток.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к композиции декстрозы для прямого прессования. Композиция декстрозы для прямого прессования содержит по
15 меньшей мере 95% по массе декстрозы и имеет содержание влаги по меньшей мере 2%, предпочтительно по меньшей мере 7% и более предпочтительно вплоть до 12% (по массе; вода). Следовательно, композиция декстрозы может иметь содержание влаги предпочтительно от 7 до 12%. В противоположность предшествующему уровню техники в настоящем изобретении используют в качестве исходного материала
20 композицию, содержащую моногидрат декстрозы или смеси, состоящие из значительной части моногидрата декстрозы (предпочтительно, выше 50% моногидрата декстрозы). В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения декстроза представляет собой моногидрат декстрозы. Как правило, такую композицию декстрозы для прессования получают способом сухой грануляции по первому аспекту настоящего изобретения. Композиция декстрозы для прямого
25 прессования по настоящему изобретению имеет подходящий профиль растворения и высокую сыпучесть, что делает ее в высокой степени подходящей для применения в саше или в качестве наполнителя для капсул. Дополнительно композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению демонстрирует повышенную
30 насыпную плотность и улучшенную сыпучесть и, следовательно, обеспечивает относительно однородную грануляцию по объему, удовлетворяющую инкапсулированию. Кроме того, композиция декстрозы для прямого прессования имеет высокую прессуемость и, следовательно, по существу подходит для
35 таблетирования.

Композиция декстрозы для прямого прессования имеет средний диаметр частиц, ссылка на ISO 9276 часть II, составляющий 100-800 мкм. Для применения в таблетках
40 средний диаметр частиц предпочтительно находится в пределах от 150 до 300 мкм, более предпочтительно в пределах от 200 до 250 мкм. Такой размер частиц подходит для придания композиции адекватной сыпучести и сжимаемости. Для применения в саше или капсулах средний диаметр частиц больше, например, 300-700 мкм. Дополнительно композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению предпочтительно имеет соотношение по Хауснеру (Hausner), являющееся
45 индикатором сыпучести, соответствующее соотношению насыпной плотности после утряски к насыпной плотности, составляющее 1,00-1,25, как правило, 1,03-1,20, а именно 1,05-1,20. Соотношение по Хауснеру определяют, как описано в примерах ниже.

50 Композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению содержит по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% по массе декстрозы и проходит сквозь сито с размером ячеек 500 мкм, отличается любым из следующих параметров:

насыпной плотностью 550-750 г/л, предпочтительно 600-700 г/л, более предпочтительно 630-670 г/л, насыпной плотностью после утряски 700-800 г/л, предпочтительно 740-780 г/л, индексом сжимаемости 11-17%, предпочтительно 13,0-15,5%, и соотношением по Хауснеру 1,12-1,22, предпочтительно 1,14-1,20.

Дополнительно таблетка, полученная из такой композиции декстрозы для прямого прессования, имеет предел прочности на растяжение при усиллии сжатия 10,0 кН в пределах от 0,5 до 2,5 Н/мм², предпочтительно 1,0-2,0 Н/мм², предел прочности на растяжение при усиллии сжатия 20,0 кН в пределах от 1,5 до 4,0 Н/мм², предпочтительно 2,0-3,5 Н/мм², предел прочности на растяжение при усиллии сжатия 30,0 кН в пределах от 2,5 до 5,0 Н/мм², предпочтительно 3,0-4,5 Н/мм², и/или истираемость менее 1% при усиллии сжатия 20 кН или выше, более предпочтительно истираемость менее 1% при усиллии сжатия 10 кН или выше. Все приведенные параметры определены, как описано в примерах ниже.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей композицию декстрозы для прямого прессования по пятому аспекту настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция содержит композицию декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению, один или более активных ингредиентов и необязательно один или более эксципиентов. Предпочтительно фармацевтическая композиция представляет собой твердую дозированную форму, такую как капсулы, таблетки, саше, пилюли, пастилки и тому подобное.

Капсулы, содержащие гранулированную композицию декстрозы для прямого прессования, включают любые капсулы, известные в данной области, такие как желатиновые капсулы. Способы инкапсулирования композиции декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению хорошо известные в данной области и включают, например, инкапсулирование с использованием инкапсулятора Höfliner and Kary или Bosel GKF. Гранулированная композиция декстрозы для прямого прессования по настоящему изобретению может быть заполнена в тело дозированной формы в виде капсулы трамбовкой или дозировкой, и затем капсула может быть укупорена крышечкой.

К таблеткам относят, как описано во втором аспекте настоящего изобретения. Предпочтительными таблетками являются жевательные таблетки. Предпочтительные показатели предела прочности на растяжение и истираемость определяют, как описано выше, согласно пятому аспекту настоящего изобретения. Прочность полученных в результате таблеток в очень высокой степени зависит от прилагаемого усилия прессования. Следовательно, если желательно получить более мягкие таблетки, прилагаемое усилие прессования снижают. Саше представляет дополнительную предпочтительную форму фармацевтической композиции, которая содержит порошкообразную композицию декстрозы для прямого прессования, активный ингредиент(ы) и необязательно один или более дополнительных ингредиентов.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к композиции пищевого продукта, содержащей композицию декстрозы для прямого прессования по пятому аспекту настоящего изобретения.

Предпочтительно композиция пищевого продукта представляет собой жевательную композицию пищевого продукта. Жевательная композиция пищевого продукта представляет собой композицию, где разжевывание помогает разрушить композицию пищевого продукта для выделения его отдельных составляющих перед проглатыванием. Предпочтительно композиция пищевого продукта представлена в

форме таблеток, пастилок, леденцов и подобного. Предпочтительно таблетка представляет собой таблетку в форме кондитерского изделия. Дополнительно таблетка предпочтительно представляет собой таблетку в форме жевательного кондитерского изделия, как указано выше. По существу предпочтительной для применения по настоящему изобретению является таблетка в форме жевательного кондитерского изделия. Примером такой таблетки является таблетка на основе шоколада.

В последнем аспекте настоящее изобретение относится к применению композиции декстрозы для прямого прессования по пятому аспекту настоящего изобретения для получения фармацевтической композиции или композиции пищевого продукта, соответственно, где фармацевтическая композиция и композиция пищевого продукта предпочтительно представлены в форме, как определено выше в шестом и седьмом аспекте настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими чертежами и примерами.

Чертежи

На фиг.1 показано изображение под микроскопом чистой декстрозы перед RC (верхнее изображение) и декстрозы после RC (<500 мкм) (нижнее изображение).

На фиг.2 показана диаграмма профиля прессования таблеток из чистой декстрозы перед RC (●) и RC декстрозы (<500 мкм) (■).

На фиг.3 показана диаграмма истираемости, как функция усилия прессования таблеток из чистой декстрозы перед RC (●) и RC декстрозы (<500 мкм) (■). Сплошная горизонтальная линия определяет ограничение истираемости согласно Европейской фармакопее V, USP 29/NF 24.

Примеры

В следующих примерах чистую декстрозу и смесь декстрозы с витамином С подвергают обработке роликовым компактированием (RC), с последующей грануляцией, и полученные в результате RC гранулы сравнивают с чистой декстрозой, не подвергшейся роликовому компактированию, по распределению размера частиц, структуре, плотности и сыпучести. Дополнительно прессованные таблетки, полученные из данных композиций, сравнивают друг с другом по прочности и сыпучести.

Полученные результаты показывают, что роликовое компактирование, как чистой декстрозы, так и смеси декстрозы с витамином С, приводит в результате к получению гранул с улучшенной сыпучестью и более высокой прессуемостью декстрозы перед RC. Таблетки, полученные из таких гранул, демонстрируют значительное повышение прочности, улучшенную, низкую истираемость и отсутствие расслаивания.

1. Экспериментальные методики

1.1 Материалы

а) Сырье

Используют следующее сырье:

1) C*PharmDex 02011 (моногидрат α декстрозы фармацевтической степени, доступный от Cargill);

2) Витамин С тонкого помола (непрессуемый, доступный от BASF).

б) Образцы композиций декстрозы

Используют следующие образцы композиций декстрозы:

1) Чистая декстроза (C*PharmDex 02011);

2) 70 масс.% декстрозы (C*PharmDex 02011)+30 масс.% витамина С.

1.2 Получение гранул и таблеток

Для роликового компактирования образцов композиций декстрозы используют роликовый компактор типа WP 120 V Pharma от Alexanderwerk. Данный роликовый компактор снабжен системой с винтом горизонтальной подачи с вакуумной установкой, с вертикально расположенными роликами и встроенным двухстадийным гранулятором тонкого помола.

Порошкообразные образцы композиций декстрозы винтовым питателем и вакуумной горизонтальной питательной системой подают в расположенные вертикально компактирующие ролики, с получением хлопьев определенного размера. Полученные хлопья транспортируют в двухстадийную грануляционную систему, состоящую из верхнего и нижнего сита, соответственно, с получением гранул. Для получения заданного распределения размера полученных гранул размер сита подбирают, как описано ниже.

Используемое во всех экспериментах верхнее сито, имеющее размер ячеек 2,5 мм, и нижнее сито, имеющее размер ячеек 1,6 мм и 0,8 мм, соответственно, используют для получения гранул, используемых в саше или капсулах. Для получения гранул, подходящих для получения прессованных таблеток, используют нижнее сито с размером ячеек 1,0 или 0,8 мм. Перед таблетированием гранул проводят дополнительную стадию грануляции при использовании гранулятора типа AR 400 E от Erweka GmbH (Германия), снабженного ситом 500 мкм, с получением гранул уменьшенного размера, которые наиболее подходят для получения таблеток.

После последней грануляции порошкообразных образцов композиций декстрозы и перед определением свойств гранул количество мелкой фракции снижают максимально возможно, используя сита 100 мкм, установленные на вибровстряхиватель для сит «Tritsch», в течение 10 минут с амплитудой 2 мм.

Параметры, используемые при компактировании и грануляции, приведены в таблице 1 (десктр.=декстроза; SF-SP=скорость винтового питателя; CR-SP=скорость роликов для компактирования; HPR=гидравлическое давление; FSIZE=размер хлопьев; GR-SP=скорость грануляционной системы; MS-US: размер ячеек верхнего сита; MS-LS=размер ячеек нижнего сита).

Таблица 1 Условия роликового компактирования и грануляции							
	Роликовое компактирование				Грануляция		
	SF-SP (об/мин)	CR-SP (об/мин)	HPR (бар)	FSIZE (мм)	GR-SP (об/мин)	MS-US (мм)	MS-LS (мм)
Декс. (для гранул)	50	5	100	2	60	2,5	1,6/1,8*
Декс. (для таблеток)	50	5	50	3	60	2,5	1,0
Декс.+вит.С	35	7,5	75	1	60	2,5	0,8

*гранулы для использования, например, в саше или капсулах.

Затем полученные гранулы прессуют в таблетки с использованием трехпуансонного роторного пресса типа PH 100-PMA 3 от Korsch GmbH (Германия). Полученные таблетки круглые с плоской гранью и площадью поверхности 1 см² и массой 350 мг.

1.3 Методы оценки свойств гранул и таблеток

Гранулы характеризуются распределением размера, микроскопической структурой, плотностью и сыпучестью. Используют следующие методы измерения.

Распределение размера. Распределение размера определяют согласно Европейской фармакопее V Метод тестирования 2.9.31 при использовании измерителя частиц

рассеянием лазерного света типа Helos KF-Rodos T4.1, от Sympatec GmbH (Германия).
Размер частиц анализируют лазерной дифракцией.

Структура. Используют микроскоп Zeiss с 10X увеличением изображения чистой декстрозы перед и после роликового компактирования.

Насыпная плотность. Насыпную плотность измеряют согласно Европейской фармакопее V Метод тестирования 2.9.15 - *Объем материала в сухом неуплотненном состоянии*.

Насыпная плотность после утряски. Насыпную плотность после утряски определяют согласно Европейской фармакопее V Метод тестирования 2.9.15 - *Объем материала в сухом неуплотненном состоянии*, с использованием Stampfvolumeter, model STAV2003, от JEL AG (Германия).

Сыпучесть. Сыпучесть измеряют согласно Европейской фармакопее V Метод тестирования 2.9.36 - *Индекс прессования или соотношение по Хауснеру*.

Таблетки характеризуются прочностью и истираемостью. Для анализа каждого усилия прессования на прочность используют 20 таблеток и на истирание 19 таблеток и рассчитывают средние показатели. Используют следующие методы измерения.

Прочность. Прочность, то есть поперечный предел прочности при сжатии, определяют с использованием традиционного тестера для определения прочности в фармацевтике (тестер прочности модель ТВН-WS 50, доступный от Erweka GmbH (Германия)). Для сравнения показателей таблеток различного размера прочность на разрыв унифицируют для площади разрыва. Унифицированный показатель выражают, как Н/мм², указанный выше как предел прочности при растяжении (Ts), и рассчитывают следующим образом:

$$T_s = 2N / \pi TD,$$

где N означает прочность, T означает толщину и D означает диаметр таблетки. Для анализа каждого усилия прессования на прочность (N), толщину (T) и диаметр используют 20 таблеток.

Истираемость. Измерения истираемости проводят согласно Европейской фармакопее V Метод тестирования 2.9.7 - *Истираемость непокрытых таблеток*.

2. Результаты

2.1 Свойства гранул

а) Распределение размера частиц

Чистая декстроза перед РС имеет средний диаметр частиц 176 мкм. В противоположность декстроза, используемая для получения таблеток, которую просеивают через сито 500 мкм (РС декстроза (<500 мкм)), демонстрирует больший средний диаметр частиц 227 мкм. РС декстроза, просеянная через сито 0,8 мм или сито 1,6 мм при последней грануляции (РС декстроза (<1600 мкм) и РС декстроза (<800 мкм)), используемая для саше или капсул, демонстрируют средний диаметр частиц 602 мкм и 402 мкм, соответственно.

Добавление 30 масс.% витамина С в чистую декстрозу, с последующим проведением РС и просеиванием через сито 800 мкм (70 масс.% декстроза+30 масс.% витамин С (<800 мкм)) приводит к почти аналогичному распределению размера частиц по сравнению с РС декстрозой (<800 мкм). Аналогичные результаты получены для такого же РС образца композиций декстрозы, которые, однако, просеивают через сито 0,5 мм во время последней грануляции вместо сита 0,8 мм.

б) Структура

Как видно на изображениях под микроскопом, приведенных на фиг.1, роликовое компактирование приводит к значительному изменению структуры декстрозы перед

(верхнее изображение под микроскопом) и после (нижнее изображение под микроскопом) роликового компактирования и просеивания через сито 500 мкм по показателям поверхности, объема, формы и размера. Существенное изменение структуры оказывает воздействие как на свойства гранул, полученных после RC, так и полученных из них таблеток.

с) Плотность и сыпучесть

Насыпную плотность, насыпную плотность после утряски, индекс сжимаемости и соотношение по Хауснеру определяют для RC декстрозы, просеянной через сита 1,6 мм, 0,8 мм и 0,5 мм, и для образцов составных композиций декстрозы с 30 масс.% витамина С, просеянных через сита 0,8 мм и 0,5 мм, соответственно. Результаты приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2 Свойства плотности и сыпучести образцов композиций декстрозы перед и после RC					
	Насыпная плотность (г/л)	Насыпная плотность после утряски (г/л)	Индекс сжимаемости (%)	Соотношение по Хауснеру	Оценка сыпучести
Чистая декстроза					
После RC (<1,6 мм)	819	853	4	1,04	Превосходная
После RC (<800 мкм)	709	804	12	1,13	Хорошая
После RC (<500 мкм)	650	761	15	1,17	Хорошая
Перед RC	553	690	20	1,25	Удовлетворительная
Составная декстроза					
После RC 70 масс.% + 30 масс.% вит. С(<800 мкм)	747	813	9	1,10	Превосходная
После RC 70 масс.% + 30 масс.% вит. С(<500 мкм)	728	823	12	1,13	Хорошая

Было обнаружено, что роликовое компактирование чистой декстрозы ведет к сильному увеличению насыпной плотности и насыпной плотности после утряски. Было обнаружено, что как индекс сжимаемости, так и соотношение по Хауснеру значительно снижается по сравнению с чистой декстрозой перед RC. Низкие показатели индекса сжимаемости и соотношения по Хауснеру указывают на хорошую сыпучесть. В соответствии с полученными результатами сыпучесть RC декстрозы лучше по сравнению с исходной декстрозой. Дополнительно было обнаружено, что у гранул более мелкий размер частиц, более низкая плотность и сыпучесть. Аналогичные результаты были получены для составных гранул из декстрозы и витамина С.

2.2 Свойства таблеток

а) Прочность

Было обнаружено, что профиль прессования, то есть предел прочности на растяжение, как функция усилия прессования таблеток, полученных из RC декстрозы (<500 мкм), значительно выше профиля прессования таблеток, полученных из не RC декстрозы (фиг.2).

У таблетки из декстрозы перед RC появляется расслаивание (дефект таблеток), что в результате приводит к получению большого количества «неправильных» таблеток при усилии сжатия 15 кН или выше, что, следовательно, демонстрирует снижение прочности таблеток. RC декстроза (<500 мкм) не демонстрирует расслаивания и не ведет к получению дефектных таблеток. Предел прочности при растяжении таблеток, полученных из RC декстрозы, по меньшей мере двукратно превышает предел прочности у таблеток, полученных из не RC декстрозы. Следовательно, RC

порошкообразная декстроза по настоящему изобретению представляет собой порошкообразную декстрозу для прямого прессования с более высокой прессуемостью по сравнению с исходной порошкообразной декстрозой перед РС. Аналогичные результаты были получены для таблеток, полученных из РС 70 масс.% декстроза + 30 масс.% витамин С (<500 мкм) (результаты не показаны).

б) Истираемость

На фиг.3 приведены результаты измерений истираемости таблеток, полученных из не РС декстрозы и РС декстрозы. Таблетки из РС декстрозы демонстрируют хорошие показатели истираемости при усилии сжатия около 15 кН или выше. Согласно Европейской фармакопее V истираемость не покрытых 350 мг таблеток может быть ниже 1%. При усилии сжатия 15 кН или выше истираемость таблеток имеет предел ниже 1% и, следовательно, соответствует фармакопее. В противоположность, таблетки, полученные из не РС декстрозы, не опускаются ниже предела 1%. Действительно, даже при усилии сжатия около 15 кН и выше показатели истираемости таблеток не могут быть измерены, поскольку таблетки разрушаются после проведения теста на истираемость. Следовательно, истираемость таблеток, полученных с использованием РС декстрозы, ниже, и, следовательно, они более устойчивы при транспортировке и устойчивы к истиранию при технологической обработке.

Формула изобретения

1. Способ сухой грануляции для получения композиции декстрозы для прямого прессования, включающий стадии:

получения исходной композиции декстрозы в порошкообразной форме, где исходная композиция декстрозы содержит 50-100% по массе декстрозы, компактирования исходной композиции декстрозы роликовым компактированием при использовании роликового компактора с получением хлопьев или брикетированием при использовании однопуансонного таблеточного пресса или роторного таблеточного пресса с получением брикетов, размола хлопьев или брикетов с получением гранул и просеивания гранул с получением композиции декстрозы для прямого прессования с заданным распределением размера гранул.

2. Способ сухой грануляции по п.1, где давление роликов находится в пределах от 30 до 150 бар.

3. Способ сухой грануляции по п.1 или 2, где промежуток между роликами находится в пределах от 0,5 до 5 мм.

4. Способ прямого прессования для получения фармацевтической композиции в форме таблеток, включающий стадии:

получения композиции декстрозы для прямого прессования согласно способу по любому из пп.1-3,

смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более активными ингредиентами, с получением смеси и

прессования смеси в форму таблетки, необязательно дополнительно включая стадию смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более эксипиентами.

5. Способ прямого прессования для получения композиции пищевого продукта в форме таблетки, включающий стадии:

получения композиции декстрозы для прямого прессования с помощью способа по

любому из пп.1-3,

смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более пищевыми ингредиентами с получением смеси и прессования смеси в форму таблетки.

6. Способ получения фармацевтической композиции в форме таблетки путем сухой грануляции с последующим прессованием, включающий стадии:

получения композиции декстрозы для прямого прессования с помощью способа по любому из пп.1-3, где исходная композиция декстрозы содержит по меньшей мере 20% по массе декстрозы, 1-80% по массе активного ингредиента и 0-79% по массе одного или более эксципиентов,

прессования композиции декстрозы для прямого прессования в форму таблетки, необязательно дополнительно включая стадию смешивания композиции декстрозы для прямого прессования с одним или более эксципиентами.

7. Композиция декстрозы для прямого прессования, содержащая по меньшей мере 95% по массе декстрозы, с содержанием влаги по меньшей мере 2%, предпочтительно по меньшей мере 7%, более предпочтительно вплоть до 12%, отличающаяся тем, что имеет насыпную плотность 550-750 г/л и имеет индекс сжимаемости 11-17%.

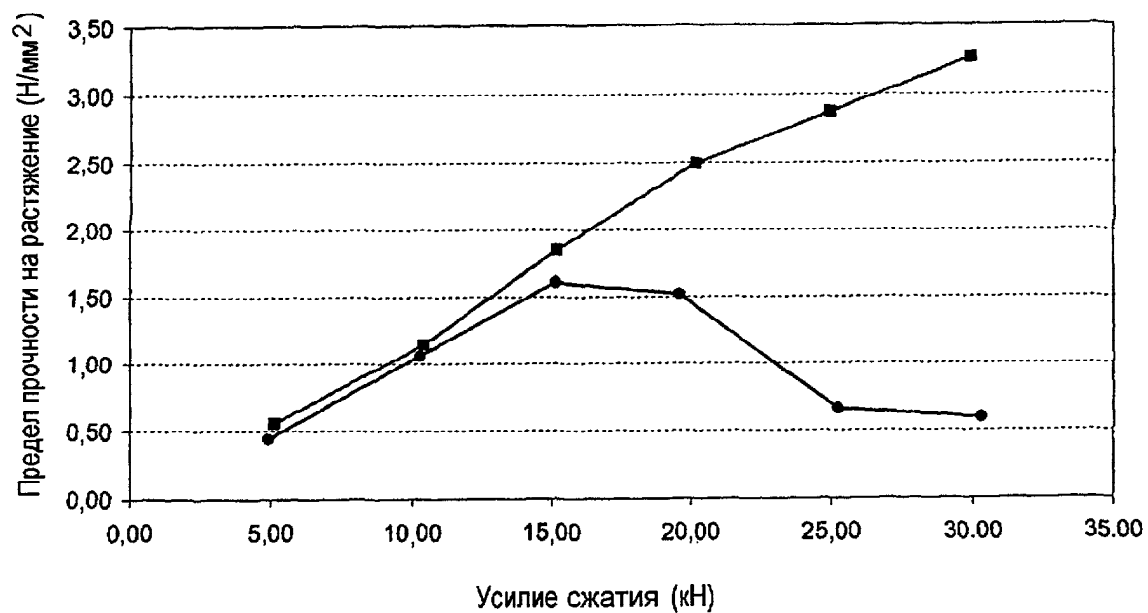
8. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию декстрозы для прямого прессования по п.7, где фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой твердую дозированную форму.

9. Таблетка, включающая композицию декстрозы для прямого прессования по п.7 и отличающаяся тем, что имеет предел прочности на растяжение при усилии сжатия 20,0 кН от 1,5 до 4,0 Н/мм².

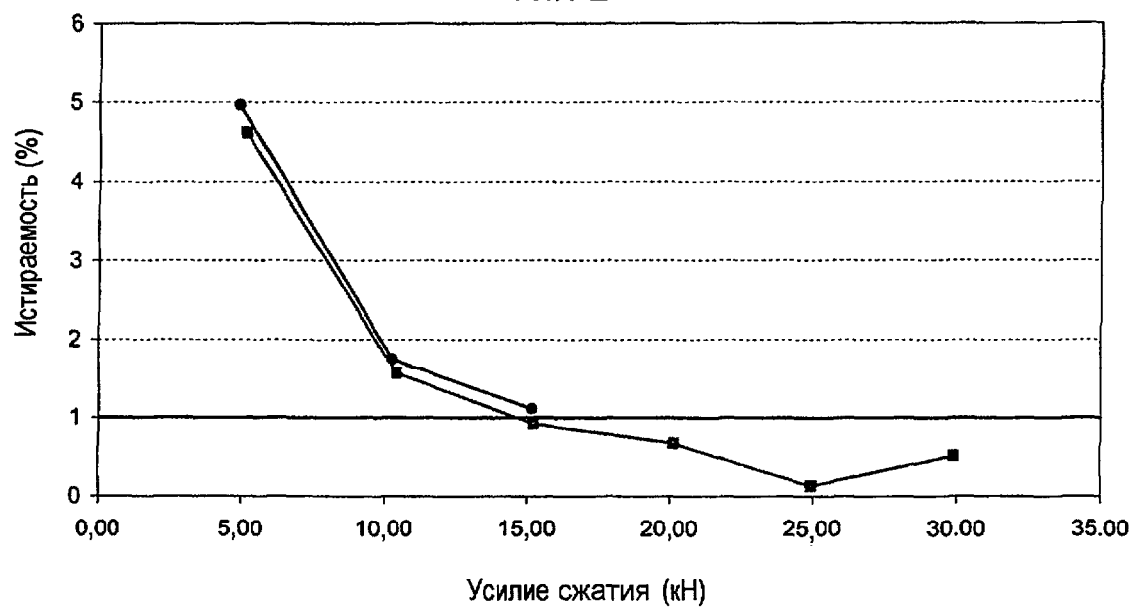
10. Композиция пищевого продукта, содержащая композицию декстрозы для прямого прессования по п.7.

11. Композиция пищевого продукта по п.10, где композиция пищевого продукта находится в форме таблеток, пастилок и леденцов.

12. Применение композиции декстрозы для прямого прессования по п.7 для получения фармацевтической или пищевой композиции.



Фиг. 2



Фиг. 3