

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому способу получения таблетки, содержащей кальцийсодержащее соединение, к способу, предусматривающему процесс гранулирования из расплава, в котором сахарный спирт плавится и заливает кальцийсодержащее соединение так, что, по существу, достигается достаточная маскировка мелового вкуса и, по существу, удается избежать неприятных ощущений во рту, вызванных кальцийсодержащим соединением, в то же время объем таблетки получается низким. Способ по изобретению особенно подходит для производства таблеток с высоким содержанием кальцийсодержащего соединения.

В конкретном варианте осуществления гранулят, который подходит для последующей переработки в таблетки, может быть получен способом гранулирования из расплава, выполненным в экструдере.

Уровень техники

Кальций как в виде ионизированного кальция, так и комплекса кальция жизненно важен для ряда ключевых функций в организме. Для лечения/профилактики многих заболеваний, особенно поражающих кости, используется введение достаточного количества кальцийсодержащего соединения. Обычно кальций должен вводиться перорально в относительно большом количестве, что делает особенно подходящими такие лекарственные формы, как жевательные или сосательные таблетки. Однако одна из основных проблем, связанных с этим, заключается в том, чтобы получить композиции, в достаточной степени одобряемые потребителем, что обеспечивает правильное и эффективное лечение. Эта проблема связана с неприятным вкусом и/или ощущением во рту, создаваемым кальцийсодержащими соединениями, причем этот вкус или ощущение во рту очень трудно замаскировать. Соответственно, разработка кальцийсодержащих продуктов для фармацевтического или нутрицевтического применения сосредоточена главным образом на аспекте маскировки вкуса. С этой целью был создан ряд различных способов подходящей маскировки вкуса кальцийсодержащего соединения, включая различные процессы производства, применение различных маскирующих вкус средств и их комбинаций и т.д.

Другой основной проблемой, касающейся приготовления кальцийсодержащих твердых лекарственных форм, является размер лекарственной формы. Обычно разовая доза кальция равна 500 мг (12,5 ммоль), это означает, что, если в качестве источника кальция используется карбонат кальция, разовая доза содержит 1250 мг карбоната кальция (мол. масса карбоната кальция равна 100). Кроме того, обычно, чтобы сделать таблетирование кальцийсодержащего соединения возможным, требуется добавление фармацевтически приемлемых наполнителей. Это означает, что полученная в результате таблетка, содержащая разовую дозу кальция, имеет относительно большую массу, и, соответственно, объем таблетки относительно велик. Поэтому крайне важно стремиться минимизировать размер лекарственной формы (например обычно в форме таблетки) в максимально возможной степени, чтобы прием таблетки для пациента не был неприятным. Разумеется, наибольшее значение размер таблеток имеет в случае таблеток, предназначенных для перорального приема (для глотания). С другой стороны, размер жевательных таблеток не столь важен при условии, что таблетки, содержащие соответствующую разовую дозу, могут быть произведены посредством обычного оборудования для таблетирования. Однако в случае, когда требуется разделение дозы, размер имеет критическое значение. Кроме того, жевательные таблетки не должны быть слишком твердыми, т.е. они должны иметь прочность на раздавливание, которая уравновешивает легкость жевания таблетки с твердостью, позволяющей выдерживать обычные манипуляции с таблетками. Кроме того, первоочередное значение имеют ощущения во рту и вкус, чтобы гарантировать соблюдение больным режима лечения.

Обнаружено, что конкретный способ получения материала в форме частиц, содержащего кальцийсодержащее соединение, влияет на вкус и ощущения во рту, создаваемые конечным продуктом. Таким образом, обнаружено, что, например, метод кипящего слоя позволяет получить кальцийсодержащий материал в форме частиц, который после прессования в таблетки имеет приемлемые вкус и ощущения во рту при применении. В этом случае качество кальцийсодержащего соединения, а также способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, очень важен, чтобы получить приемлемый вкус и ощущения во рту, вызываемые жевательной таблеткой (WO 00/28973). Грануляты, полученные этим способом, перерабатываются в таблетки, имеющие подходящие сенсорные свойства, т.е. приемлемые ощущения во рту и вкус. Однако такие таблетки должны обладать соответствующим малым размером, соответствующей механической стабильностью и соответствующей механической прочностью, чтобы выдержать засыпку, например, посредством дозирующей машины. Кроме того, процесс с использованием кипящего слоя часто дает очень пористый гранулят, который, в свою очередь, приводит к пористым таблеткам, т.е. такие таблетки могут быть слишком большими, чтобы соответствовать кассетам дозирующих машин.

Кроме того, метод кипящего слоя обычно не применим, например, к таблеткам, предназначенным для сосания или глотания. Причина заключается в том, что доза кальция относительно высокая, и если включить эту дозу в лекарственную форму для однократного приема (таблетку), размер таблетки становится большим, и глотать ее пациенту неудобно. Соответственно, процесс с использованием кипящего слоя особенно применим для получения жевательных таблеток, где размер имеет малое значение.

Кальцийсодержащие таблетки, пригодные для глотания (т.е. приготовленные без учета мелового

вкуса и ощущений во рту, вызываемых кальцийсодержащим соединением), могут быть приготовлены в ходе процесса, включающего в себя, например, смешивание с высокими усилиями сдвига (WO 96/09036, поданная Innothera). При использовании этого способа получается относительно плотный гранулят, который, в свою очередь, приводит к таблеткам, размер которых меньше, чем у таблеток, полученных с использованием кипящего слоя.

Проблема, к которой обращаются настоящие изобретатели, заключается в том, чтобы создать альтернативный способ, который позволяет приготовить лекарственную форму кальцийсодержащего соединения без предпочтения в форме жевательных таблеток, а также в форме таблеток, пригодных для глотания. Другими словами, известные способы подходят для применения или в приготовлении жевательных таблеток, или в приготовлении таблеток, пригодных для глотания. В отличие от этого, способ по изобретению может использоваться для получения и жевательных таблеток, и таблеток, пригодных для глотания, соответственно.

Такой процесс обладает высоким экономическим потенциалом, поскольку возможно использовать один и тот же аппарат для производства таблеток независимо от того, предназначены ли они для жевания или глотания. Соответственно одна и та же производственная линия может легко быть переключена с одного способа на другой, и нет необходимости вкладывать денежные средства в два отдельных и разных производственных аппарата.

Соответственно, существует потребность в разработке новых способов, которые позволяют приготовить лекарственные формы, подобные таблеткам, с уменьшенным размером, удобным для пациента, который их глотает, и, кроме того, могут также использоваться в приготовлении жевательных таблеток.

Кроме того, поскольку эффективная маскировка мелового вкуса и неприятного ощущения во рту, вызываемого кальцием, трудна, существует потребность в разработке способов, которые пригодны для получения приемлемого и хорошего вкуса.

Описание изобретения

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к эффективному и легкому способу получения достаточной маскировки вкуса путем подвергания композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, процессу гранулирования из расплава, т.е. процессу, в соответствии с которым частицы агломерируются с помощью расплавленного или, по меньшей мере, размягченного связующего. В конкретных вариантах осуществления связующим является сахарный спирт, в частности, такие сахарные спирты, которые обычно используются для маскировки вкуса кальцийсодержащих соединений.

Настоящее изобретение основано на данных, что гранулирование из расплава и/или экструзия композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение вместе с сахарным спиртом, дает гранулят с очень желательными характеристиками, касающимися вкуса и ощущений во рту. Во время процесса экструзии применяется нагревание, которое расплавляет или размягчает сахарный спирт, в результате чего сахарный спирт, по меньшей мере, частично покрывает частицы кальцийсодержащего соединения. При прессовании в таблетки образуется матрица из сахарного спирта. Эта матрица приводит к легкому смачиванию первичных частиц кальция при жевании таблетки. Матрица из сахарного спирта растворяется во рту при контакте со слюной. Это легкое смачивание уменьшает меловой вкус и неприятные ощущения во рту.

Кроме того, показано, что можно производить таблетки, высота которых ниже, чем у таблеток, полученных известными способами, такими как кипящий слой и смешивание с высокими усилиями сдвига. Низкая высота облегчает глотание. Сочетание малого объема и приятного ощущения во рту (менее мелового) позволило бы пациенту выбрать, жевать или глотать таблетку.

Соответственно один аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления таблетки, содержащей в качестве активного вещества кальцийсодержащее соединение, где способ предусматривает:

- i) гранулирование из расплава композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение и сахарный спирт,
- ii) необязательное добавление одного или более фармацевтически приемлемого наполнителя, и
- iii) прессование полученного таким образом гранулята в таблетки.

Хотя настоящее изобретение основано на вышеупомянутом наблюдении, основанном на применении экструдера, есть причина полагать, что тот же самый способ маскировки вкуса кальцийсодержащего соединения может быть выполнен на другом оборудовании, подходящем для гранулирования из расплава.

Подходящее оборудование включает специально разработанные смесители с высокими и низкими усилиями сдвига для гранулирования из расплава. Соответственно, настоящее изобретение не ограничено процессом гранулирования из расплава посредством экструзии, напротив, в объем настоящего изобретения входят все подходящие способы.

Кроме того, как упомянуто во введении, настоящее изобретение не ограничено приготовлением гранулятов, которые подходят для переработки в жевательные таблетки. Как продемонстрировано в примерах данного документа, настоящий способ отвечает потребности получения гранулята, который (в зависимости от конкретных ингредиентов, их качества и различных использованных параметров процес-

са) может быть пригодным для изготовления жевательных, сосательных и/или пригодных для глотания таблеток соответственно, или таблеток, обладающих одновременно всеми тремя качествами.

Конкретный аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления таблетки, содержащей в качестве активного вещества кальцийсодержащее соединение, где способ предусматривает:

- i) гранулирование из расплава композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение посредством экструзии в шнековом экструдере,
- ii) необязательное добавление одного или более фармацевтически приемлемого наполнителя, и
- iii) прессование полученного таким образом гранулята в таблетки.

Как упомянуто выше, в конкретном варианте осуществления, который приводит к получению гранулята, особенно подходящего для дальнейшей переработки в жевательные таблетки, гранулирование выполняется посредством гранулирования из расплава.

В другом конкретном варианте осуществления гранулирование из расплава приводит к таблеткам, подходящим для глотания.

В другом конкретном варианте осуществления гранулирование из расплава дает таблетки, которые пригодны и для глотания, и для жевания.

Обычно композиция содержит сахарный спирт, у которого точка плавления не превышает приблизительно 160°C.

В случае экструдера, такого как шнековый экструдер (например, одно-, двух- или трехшнекового экструдера или экструдера с планетарным механизмом (подобного непрерывного гранулятору БЦЖ Bohle)), гранулирование из расплава осуществляется путем нагревания по меньшей мере одного сегмента шнекового экструдера до температуры, превышающей точку плавления сахарного спирта. Большее количество подробностей приведено в примерах данного документа.

Используемая температура обычно превышает точку плавления используемого сахарного спирта максимум на 50°C.

В предпочтительных вариантах осуществления удобно использовать сахарный спирт, обладающий свойствами связующего, т.е. сахарный спирт, который до некоторой степени способен создавать связи между отдельными частицами композиции и затем создавать связи во время прессования в прочные таблетки. Следовательно, такие сахарные спирты со свойствами связующего облегчают процесс агломерации, а также процесс таблетирования.

Сахарный спирт, подходящий для применения в способах по изобретению, выбран из группы, состоящей из изомальта, маннита, сорбита, ксилита, инозита, эритрита, лактита, мальтита и тому подобных и их смесей. Обычно концентрация сахарного спирта в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, составляет от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас., например от приблизительно 5 до приблизительно 35% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 25% мас./мас. Как правило, в качестве связующего могут использоваться все упомянутые сахарные спирты. Однако количество, требующееся для получения соответствующего связывания, зависит от связующих свойств рассматриваемого сахарного спирта. На фиг. 8 данного документа приведено графическое представление прочности на раздавливание как функции усилия прессования для различных сахарных спиртов, и по этой фигуре видно, что сахарные спирты с менее выраженным наклоном графика требуются в большем количестве, чем спирты с более крутым наклоном графика.

В конкретных вариантах осуществления сахарный спирт является единственным связующим, используемым в композиции по изобретению, но в других вариантах осуществления сахарный спирт может использоваться в комбинации с другими связующими. Типично могут применяться другие плавкие связующие, такие как полиэтиленгликоли (PEG), PVP, НРМС, воски, жиры и липиды.

Концентрация связующего в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, может меняться в широких пределах в зависимости от конкретно используемого связующего, но в целом концентрация связующего составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 40% мас./мас., например от приблизительно 0,2 до приблизительно 35% мас./мас., от приблизительно 0,3 до приблизительно 30% мас./мас. или от приблизительно 0,4 до приблизительно 25% мас./мас. или от приблизительно 0,4 до приблизительно 24,2% мас./мас.

Независимо от того, используется ли сахарный спирт как связующее или нет, в конкретных вариантах осуществления применяется один или более сахарный спирт (например такой, как упомянутые выше). Сахарные спирты сами по себе обладают подслащивающими свойствами и способностью маскировать вкус, что делает их особенно подходящими для применения в данном контексте. Концентрация сахарного спирта в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение (или альтернативно в полученном грануляте), составляет от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас., например от приблизительно 5 до приблизительно 35% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 25% мас./мас.

Как видно из примеров, приведенных в данном документе, предпочтительно, чтобы шнековый экс-

трудер не использовал зону перемешивания. Применение перемешивания дает более прочные, но более высокие таблетки. Однако элементы винта, необходимые для перемешивания, вызывают сильное трение во время экструзии. Трение можно устранить только за счет смазывающего эффекта расплавленного сахарного спирта, что подразумевает ограничение нижнего предела количества сахарного спирта, которое может применяться.

Другой аспект изобретения относится к грануляту, полученному на стадии гранулирования по способу, описанному в данном документе, где отдельные гранулы, по меньшей мере, частично покрыты сахарным спиртом, и где пористость полученного гранулята ниже, чем гранулята, полученного с использованием кипящего слоя и/или смесителя с высокими усилиями сдвига; все остальные условия неизменны.

Таблетки, содержащие кальцийсодержащее соединение, могут состоять из кальцийсодержащего соединения самого по себе или могут также содержать один или более фармацевтически приемлемый наполнитель, такой как описано в данном документе. Если желательно получить комбинированный продукт, т.е. продукт, содержащий более одного терапевтически, профилактически и/или диагностически активного вещества, композиция может также содержать одно такое вещество или более. С этой целью нужно упомянуть, что комбинированные продукты кальция и компонента пищи, подобного витамину D, уже находятся на рынке и их эффективность в лечении доказана. Однако из-за чувствительности витамина D к влажности и окислению, витамин D обычно добавляют к грануляту перед, например, прессованием в таблетки, т.е. витамин D не подвергается стадии грануляции, предусмотренной способом по изобретению.

Кальцийсодержащее соединение.

Кальцийсодержащее соединение, содержащееся в гранулированной композиции, полученной по изобретению, является физиологически допустимым кальцийсодержащим соединением, которое терапевтически и/или профилактически активно.

Кальций как ионизированный, так и комплекс кальция, жизненно важен для ряда ключевых функций организма (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Поведение и рост клеток регулируются кальцием. В ассоциации с тропонином кальций управляет сокращением и расслаблением мышц (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Выбранные кальциевые каналы - универсальная особенность клеточной мембраны, и электрическая активность нервной ткани и выделение нейросекреторных гранул являются функциями баланса между внутриклеточным и внеклеточным уровнем кальция (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779:201-16). Секретия гормонов и активность ключевых ферментов и белков зависят от кальция. Наконец, кальций как комплекс фосфата кальция придает жесткость и прочность скелету (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Поскольку кости содержат более 99% общего кальция организма, кальций скелета также служит основным долговременным резервуаром кальция.

Соли кальция, например карбонат кальция или фосфат кальция, используются в качестве источника кальция, особенно для пациентов, страдающих от остеопороза или подвергающихся опасности его развития. Кроме того, карбонат кальция используется в качестве нейтрализующего кислоту средства в антацидных таблетках.

Выше уже упоминалось, что кальций выполняет ряд важных функций в организме млекопитающих, в частности человека. Кроме того, у многих животных моделей хроническое низкое потребление кальция приводит к остеопении. Остеопения сильнее влияет на губчатое вещество кости, чем на компактное, и остеопения не всегда полностью обратима при введении кальциевых добавок. У растущих животных сниженное потребление кальция приводит к задержке роста. Чем больше недоношенный новорожденный потребляет кальция, тем выраженнее накопление кальция в скелете, которое при достаточно большой величине может компенсировать гестационную нехватку кальция. В период роста хронический дефицит кальция приводит к рахиту. У здоровых детей пред- и постпубертатного возраста кальцийсодержащие добавки увеличивают массу костей. Чем выше потребление кальция подростками, тем больше задержка кальция, причем наибольшая задержка кальция возникает сразу после менархе. Вместе эти данные свидетельствуют, что у детей и подростков, которые считаются адекватно потребляющими кальций, пиковая масса костей может быть оптимизирована путем введения в питание препаратов кальция. Механизмы, вовлеченные в оптимизацию депонирования кальция в скелете в период роста, неизвестны. Вероятно, они представляют собой свойства, присущие процессу минерализации, которые обеспечивают оптимальную кальцификацию остеоида при высоком поступлении кальция. Факторы, отвечающие за задержку роста при дефиците кальция, тоже неизвестны, но ясно, что они вовлекают факторы роста, регулирующие размер скелета.

У взрослых препараты кальция уменьшают скорость возрастной потери костной массы (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991; 54:S274-80). Препараты кальция важны для людей, которые не могут или не хотят обеспечить оптимального потребления кальция с пищей. Кроме того, препараты кальция важны в профилактике и лечении остеопороза и так далее.

Кроме того, кальций может оказывать противоопухолевое действие на толстую кишку. Несколько предварительных исследований показали, что питание с высоким содержанием кальция или употребление препаратов кальция связано со сниженной частотой колоректального рака. Накапливается все боль-

ше данных о том, что кальций в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСА) и другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) уменьшает риск колоректального рака.

Недавние исследования показали, что кальций может ослаблять предменструальный синдром (PMS). Некоторые исследователи полагают, что нарушения в регуляции кальция являются основным фактором развития симптомов PMS. В одном исследовании за половиной женщин из группы, состоявшей из 466 женщин детородного возраста со всех концов США, наблюдали в течение трех менструальных циклов, и эти женщины получали 1200 мг препаратов кальция ежедневно на всем протяжении цикла. Заключительные результаты показали, что симптомы PMS имелись у 48% женщин, которые принимали плацебо, и только у 30% женщин, которые получали таблетки кальция.

Соли кальция, например карбонат кальция, используются в таблетках, и вследствие того, что требуется большая доза кальция, такие таблетки часто находятся в форме жевательных таблеток. Трудно приготовить, например, жевательные таблетки, содержащие соль кальция, чтобы у них был приятный вкус и приемлемые ощущения во рту без характерного доминирующего вкуса или ощущения мела.

Кальцийсодержащее соединение для применения по изобретению может являться, например, бис-глицинокальцием, ацетатом кальция, карбонатом кальция, хлоридом кальция, цитратом кальция, малатом-цитратом кальция, корнатом кальция, фторидом кальция, глюбионатом кальция, глюконатом кальция, глицерофосфатом кальция, гидрофосфатом кальция, гидроксипатитом кальция, лактатом кальция, лактобионатом кальция, лактоглюконатом кальция, фосфатом кальция, пидолатом кальция, стеаратом кальция и трикальция фосфатом. Другими источниками кальция могут быть водорастворимые соли или комплексы кальция, например альгинат кальция, кальциевая соль ЭДТА и тому подобные, или органические соединения, содержащие кальций, например органофосфаты кальция. Применение костной муки, доломита и других неочищенных источников кальция нежелательно, потому что эти источники могут содержать свинец и другие токсичные примеси. Однако такие источники могут оказаться подходящими, если они очищены до желаемой степени.

Кальцийсодержащее соединение может использоваться само по себе или в комбинации с другими кальцийсодержащими соединениями.

Особый интерес представляют бис-глицинокальций, ацетат кальция, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, малат-цитрат кальция, корнат кальция, фторид кальция, глюбионат кальция, глюконат кальция, глицерофосфат кальция, гидрофосфат кальция, гидроксипатит кальция, лактат кальция, лактобионат кальция, лактоглюконат кальция, фосфат кальция, пидолат кальция, стеарат кальция и трикальция фосфат. Могут также использоваться смеси различных кальцийсодержащих соединений. Из примеров, приведенных в данном документе, следует, что в качестве кальцийсодержащего соединения особенно подходят карбонат кальция и фосфаты кальция, и карбонат кальция, трикальция фосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)\text{OH}$) и β -трикальция фосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)$) имеют высокое содержание кальция, в то время как гидрофосфат кальция (CaHPO_4) имеет более низкое содержание кальция, но доступен в виде сортов с высокой плотностью.

Особый интерес представляют карбонат кальция и фосфат кальция.

Обычно таблетка, полученная по изобретению, содержит количество кальцийсодержащего соединения, соответствующее от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг Са, 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.

Карбонат кальция может образовывать три различные кристаллические структуры: кальцит, арагонит и ватерит. Минералогически они представляют собой особые неорганические фазы, которые отличаются расположением в кристаллической структуре атомов кальция, углерода и кислорода. Эти различные фазы влияют на форму и симметрию кристаллических форм. Например, кальцит доступен в четырех различных формах: скаленоэдрической, призматической, сферической и ромбоэдрической, и кристаллы арагонита могут быть получены в виде, например, дискретных или кластерных игольчатых форм. Другие формы также доступны, например кубические формы (Скоралит 1А + В от Scora).

Как показано в примерах, приведенных в данном документе, особенно подходящим сортом карбоната кальция является карбонат кальция, имеющий средний размер частиц 60 мкм или менее, например 50 мкм или менее, или 40 мкм или менее.

Кроме того, у представляющего интерес сорта карбоната кальция насыпная плотность составляет менее 2 г/мл.

Карбонат кальция 2064 Merck (поставляемый Merck, Darmstadt, Германия) имеет средний размер частиц 10-30 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,4-0,7 г/мл и удельную площадь поверхности 0,3 м²/г;

Карбонат кальция 2069 Merck (поставляемый Merck, Darmstadt, Германия) имеет средний размер частиц приблизительно 3,9 мкм и кажущуюся насыпную плотность 0,4-0,7 г/мл;

Скоралит 1А (поставляемый Scora Watrigant SA, Франция) имеет средний размер частиц 5-20 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,7-1,0 г/мл и удельную площадь поверхности 0,6 м²/г;

Скоралит 1В (поставляемый Scora Watrigant SA, Франция) имеет средний размер частиц 10-25 мкм,

кажущуюся насыпную плотность 0,9-1,2 г/мл и удельную площадь поверхности 0,4-0,6 м²/г;

Скоралит 1А + В (поставляемый Scora Watrigant SA, Франция) имеет средний размер частиц 7-25 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,7-1,2 г/мл и удельную площадь поверхности 0,35-0,8 м²/г;

Фармакарб LL (поставляемый Chr. Hansen, Mahawah Новый Jersie) L имеет средний размер частиц 12-16 мкм, кажущуюся насыпную плотность 1,0-1,5 г/мл и удельную площадь поверхности 0,7 м²/г;

Стуркал Н (поставляемый Specialty Minerals, Bethlehem, Пенсильвания) имеет средний размер частиц приблизительно 4 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,48-0,61 г/мл;

Стуркал F (поставляемый Specialty Minerals, Bethlehem, Пенсильвания) имеет средний размер частиц приблизительно 2,5 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,32-0,43 г/мл;

Стуркал М (поставляемый Specialty Minerals, Bethlehem, Пенсильвания) имеет средний размер частиц 7 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,7-1,0 г/мл и удельную площадь поверхности 1,5 м²/г;

Стуркал L (поставляемый Specialty Minerals, Bethlehem, Пенсильвания) имеет средний размер частиц приблизительно 7 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,78-0,96 г/мл. Стуркал L состоит из скаленоэдрических кристаллов;

Сокал P2PHV (поставляемый Solvay, Brussels, Бельгия) имеет средний размер частиц 1,5 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,28 г/мл и удельную площадь поверхности 7,0 м²/г.

Сокал P2PHV состоит из скаленоэдрических кристаллов;

Микхарт 10, SPL, 15, 40 и 65 (поставляемые Provencale, Provencale, Франция);

Микхарт 10 имеет средний размер частиц 10 мкм,

Микхарт SPL имеет средний размер частиц 20 мкм,

Микхарт 15 имеет средний размер частиц 17 мкм,

Микхарт 40 имеет средний размер частиц 30 мкм, кажущуюся насыпную плотность 1,1-1,5 г/мл;

Микхарт 65 имеет средний размер частиц 60 мкм, кажущуюся насыпную плотность 1,25-1,7 г/мл;

Хуберкал Элит 500 (поставляемый J.M. Huber Corp, США) имеет средний размер частиц 5,8 мкм и удельную площадь поверхности 1,8 м²/г;

Хуберкал Элит 500 (поставляемый J.M. Huber Corp, США) имеет средний размер частиц 8,2 мкм и удельную площадь поверхности 1,3 м²/г;

Омиапур 35 (поставляемый Omya S.A.S, Париж, Франция) имеет средний размер частиц 5-30 мкм и удельную площадь поверхности 2,9 м²/г;

Кальци Пур 250 Хэви, Кальци Пур 250 Экстра Хэви и Кальци Пур GCC HD 212 имеют средний размер частиц 10-30 мкм, кажущуюся насыпную плотность 0,9-1,2 г/мл и удельную площадь поверхности 0,7 м²/г (поставляются Particle Dynamic Inc, C-Louis, Монтана).

Фосфат кальция.

ДИ-КАФОС (CaHPO₄) (поставляемый Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Германия) имеет средний размер частиц приблизительно 70 мкм и насыпную плотность приблизительно 1,3 г/мл и поликристаллическую и пористую природу;

ДИ-САФОС РА (CaHPO₄) (поставляемый Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Германия) имеет средний размер частиц < 7 мкм и насыпную плотность приблизительно 0,9 г/мл;

ТРИ-КАФОС Р (Ca₅(PO₄)₃OH) (поставляемый Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Германия) имеет средний размер частиц < 6 мкм и насыпную плотность приблизительно 0,25 г/мл и поликристаллическую и пористую природу;

ТРИ-КАФОС S (Ca₅(PO₄)₃OH) (поставляемый Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Германия) имеет средний размер частиц приблизительно 70 мкм и насыпную плотность приблизительно 0,5 г/мл;

КАФОС DB (Ca₅(PO₄)₂) (поставляемый Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Германия) имеет средний размер частиц < 5 мкм и насыпную плотность приблизительно 0,6 г/мл;

Другие сорта также могут быть подходящими для применения по изобретению.

Содержание кальцийсодержащего соединения в таблетке, полученной по настоящему изобретению, находится в диапазоне от приблизительно 60 до приблизительно 100% мас./мас., например, от приблизительно 65 до приблизительно 98% мас./мас., от приблизительно 70 до приблизительно 95% мас./мас., от приблизительно 75 до приблизительно 95% мас./мас. или по меньшей мере приблизительно 60 мас./мас., по меньшей мере приблизительно 65% мас./мас., по меньшей мере приблизительно 70% мас./мас. или по меньшей мере приблизительно 75% мас./мас.

Обычно доза кальция для терапевтических или профилактических целей составляет от приблизительно 350 мг (например, для новорожденных) до приблизительно 1200 мг (для кормящих женщин) в сутки. Количество кальцийсодержащего соединения в таблетках может регулироваться с тем, чтобы таблетки были пригодными для введения 1-4 раза в сутки, предпочтительно один или два раза в сутки.

Как упомянуто выше, гранулят, полученный на стадии гранулирования способа по изобретению, может использоваться как таковой, но он также подходит для дальнейшей переработки в твердые лекарственные формы, например таблетки, капсулы или саше.

В примерах, приведенных в данном документе, даны указания о том, какие параметры важно учитывать и как выбрать устройство, чтобы приготовить жевательные таблетки или таблетки, пригодные

для глотания, соответственно. На основании этих указаний специалист в данной области техники будет знать, как регулировать состав композиции и различные параметры процесса, чтобы получить желаемый кальцийсодержащий продукт.

В одном аспекте изобретения гранулят, полученный на стадии гранулирования настоящего метода, предназначен для переработки в таблетки. Часто необходимо добавить один или более фармацевтически приемлемый наполнитель (например, смазывающие вещества), чтобы избежать прилипания и/или повышенной текучести полученного гранулята. Соответственно, способ может предусматривать также стадию смешивания полученного гранулята с одним или более фармацевтически приемлемым наполнителем.

Если, помимо кальцийсодержащего соединения, желательно включить другие активные вещества, способ может предусматривать также стадию добавления к полученному грануляту одного или более терапевтически, профилактически и/или диагностически активного вещества.

Такие вещества включают один или более компонент пищи, например, один или более витамин или минеральное вещество. В конкретном варианте осуществления дополнительное активное вещество является витамином D, например витамином D₃, витамином D₂ или их производными.

Витамин D или другие активные вещества.

Гранулят или таблетка, полученные по изобретению, могут дополнительно содержать терапевтически и/или профилактически активное вещество, или они могут содержать один или более компонент пищи, например один или более витамин или минеральное вещество. Особый интерес представляют, например, витамин B, витамин C, витамин D и/или витамин K, и минеральные вещества, например цинк, магний, селен и так далее.

Особый интерес представляют одно или более соединения витамина D, например витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол), включая сухой витамин D₃, 100 CWS, поставляемый Roche, и сухой витамин D₃ 100 GFP, поставляемый BASF.

Помимо влияния на гомеостаз кальция и скелета, витамин D участвует в регуляции нескольких основных систем организма.

Действие витамина D опосредовано на уровне генома комплексом, образованным 1,25-(OH)₂-витамином D, главным образом образующимся в почках, с рецептором витамина D (VDR). Последний широко распространен у многих типов клеток. Комплекс 1,25-(OH)₂-витамин D/VDR играет важную регулируемую роль в дифференцировке клеток и роль в иммунной системе. Некоторые из этих действий, вероятно, зависят от способности определенных тканей, помимо почек, местно синтезировать 1,25-(OH)₂-витамин D и действовать паракринно (Adams JS et al. *Endocrinology* 1996; 137:4514-7).

У человека дефицит витамина D приводит к рахиту у детей и остеопорозу у взрослых. Основное расстройство заключается в снижении скорости минерализации остеоида, поскольку она определяется остеобластами (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). Неясно, обусловлена ли это снижение нарушением работы зависимого от 1,25-(OH)₂-витамина D механизма остеобластов или снижением поступления кальция и фосфата на фоне мальабсорбции, или комбинацией обоих факторов. Замедление минерализации сопровождается снижением поступления кальция и фосфата, тяжелым вторичным гиперпаратиреозом с гипокальциемией и гипопаратиреозом с гипопаратиреозом и гипопаратиреозом.

Недостаточность витамина D, доклиническая фаза дефицита витамина D, тоже приводит к снижению поступлению кальция и вторичному гиперпаратиреозу, хотя и в более мягкой степени, чем это наблюдается при дефиците. Если это состояние остается хроническим, развивается остеопения. Биохимический процесс, лежащий в основе этого состояния недостаточности кальция, вероятно, представляет собой несоответствие уровня 1,25-(OH)₂-витамина D вследствие снижения количества его субстрата - 25-OHD (Francis RM et al. *Eur J Clin Invest* 1983; 13:391-6). Состояние недостаточности витамина D чаще всего обнаруживается у пожилых. С возрастом сывороточная концентрация 25-OH-витамина D снижается из-за того, что пожилые меньше подвергаются воздействию солнца, и возможно из-за того, что синтез витамина в коже уменьшается. Кроме того, в пожилом возрасте данное состояние усугубляется сниженным потреблением кальция и парадоксальным ослаблением всасывания кальция. Способствующим фактором может быть ослабление с возрастом синтеза 1,25-(OH)₂-витамина D в почках. Существует ряд исследований влияния препаратов витамина D на утрату костной ткани. Одним назначали препараты витамина D, другим - нет. Исследования показали, что, хотя препараты витамина D необходимы при дефиците и недостаточности, с точки зрения патологии скелета препараты кальция даже более важны, поскольку основным дефектом скелета является недостаток кальция. В литературе, основанной на клинические испытания, недавно появились данные, которые свидетельствуют о тенденции увеличения потребности в витамине D для пожилых пациентов (Compston JE. *BMJ* 1998; 317:1466-67). Открытое квазирандомизированное исследование ежегодных инъекций 150 000-300 000 ME витамина D (что соответствовало приблизительно 400-800 ME/сутки) показало, что у пациентов, получавших лечение, существенно снизилась общая частота переломов, но не частота переломов бедренной кости (Heikinheimo RJ et al. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:105-110).

Из вышеприведенного следует, что комбинация кальция и витамина D представляет интерес. Рекомендуемые суточные дозы (RDA) кальция и витамина D₃ следующие (European Commission. Report on

osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998):

Возрастная группа (годы)		Кальций (мг) *	Витамин D ₃ (мкг)
Новорожденные	0-0,5	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
	11-17	900-1000	0-10
Мужчины	18-24	900-1000	0-15
	25-65	700-800	0-10
	65+	700-800	10
	11-17	900-1000	0-15
Женщины	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 меняются в зависимости от страны и во многих странах пересматриваются.

Витамин D очень чувствителен к влажности и подвергается разложению. Поэтому витамин D часто вводят в защитной матрице. Соответственно, если готовятся таблетки, содержащие витамин D, крайне важно, чтобы усилие прессования, применяемое на этапе таблетирования, не снижало защитный эффект матрицы, и тем самым не ухудшало стабильность витамина D. С этой целью было доказано, что комбинация различных ингредиентов в грануляте или таблетке, полученных по изобретению, очень подходит для тех случаев, когда витамин D также включен в композицию, поскольку возможно использовать относительно низкое усилие прессования во время таблетирования и тем не менее получить таблетки с соответствующей механической прочностью (прочностью на раздавливание, хрупкостью и так далее).

Соответственно, стадия прессования выполняется с усилием прессования, которое скорректировано с учетом диаметра и желаемой высоты таблетки так, чтобы приложенное усилие прессования не превышало 50 кН, не превышало приблизительно 40 кН, не превышало приблизительно 30 кН или не превышало приблизительно 25 кН, например не превышало приблизительно 20 кН.

Конкретный вариант осуществления изобретения относится к таблетке, содержащей:

- i) кальцийсодержащее соединение в качестве активного вещества,
- ii) витамин D и
- iii) необязательно один или более фармацевтически приемлемый наполнитель.

Конкретнее, таблетка может содержать:

- i) по меньшей мере 200 мг кальцийсодержащего соединения (обычный диапазон 200-1500 мг),
- ii) по меньшей мере 5 мкг витамина D (обычный диапазон 5-100 мкг, 1 мкг = 40 МЕ) и
- iii) необязательно один или более фармацевтически приемлемый наполнитель.

Конкретный вариант осуществления изобретения относится к таблетке, содержащей:

- i) от приблизительно 50 до приблизительно 90% мас./мас. кальцийсодержащего соединения,
 - ii) от приблизительно 0,00029 до приблизительно 0,0122% мас./мас. витамина D и
 - iii) необязательно один или более фармацевтически приемлемый наполнитель
- с условием, что общее количество ингредиентов соответствует приблизительно 100% мас./мас.

В частности, таблетка может содержать:

- i) от приблизительно 50 до приблизительно 90% мас./мас. кальцийсодержащего соединения,
- ii) от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас. подсластителя,
- iii) от приблизительно 0,12 до приблизительно 4,9% мас./мас. витамина D, включая защитную матрицу,

- iv) необязательно один или более фармацевтически приемлемый наполнитель
- с условием, что общее количество ингредиентов соответствует приблизительно 100% мас./мас.

Приготовление таблеток по изобретению.

Способ по изобретению также может включать прессование гранулята, полученного, как описано в данном документе, необязательно в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым наполнителем.

В целом, таблетки могут быть получены любым подходящим способом, известным специалисту в данной области техники, при условии, что гранулят получают гранулированием из расплава. Специалисту в данной области техники будет известно, как использовать различные методы, необязательно по указаниям Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2003).

Обычно количество кальцийсодержащего соединения в таблетке составляет от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг Са, 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.

В конкретном варианте осуществления изобретения прочность таблеток на раздавливание регулируется путем балансирования по меньшей мере одного из:

- i) концентрации сорбита, присутствующего в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение,
- ii) концентрации ксилита, присутствующего в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение,
- iii) концентрации сорбита, добавленного к грануляту экстрагранулярно,
- iv) концентрации ксилита, добавленного к грануляту экстрагранулярно.

Фармацевтически приемлемые наполнители.

Предполагается, что в данном контексте термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» обозначает любое вещество, которое инертно в том смысле, что оно как таковое, по существу, не обладает терапевтическим и/или профилактическим эффектом. Фармацевтически приемлемый наполнитель может быть добавлен к активному лекарственному веществу с тем, чтобы получить фармацевтическую композицию с приемлемыми техническими свойствами.

Кальцийсодержащее соединение обычно смешивают с одним или более фармацевтически приемлемым наполнителем перед прессованием в таблетки. Такие наполнители включают обычно используемые в приготовлении твердых лекарственных форм, например наполнители, связующие, дезинтегранты, смазывающие вещества, ароматические средства, красители, включая подсластители, средства для регуляции pH, буферные средства, стабилизаторы и так далее. Ниже приведены примеры наполнителей, подходящих для применения в таблетке, полученной по настоящему изобретению.

Наполнитель	Концентрация [% композиции]
Подсластители	5-40, если присутствуют
Искусственные подсластители	0,05-0,3, если присутствуют
Ароматизаторы	0,1-3, если присутствуют
Дезинтегранты	0,5-5, если присутствуют
Скользкие и смазывающие вещества	0,1-5, если присутствуют
Наполнители/разбавители/связующие	0,1-40, если присутствуют
Пленкообразующие средства	0,1-5, если присутствуют
Добавки к пленке	0,05-5, если присутствуют

Как следует из примеров, приведенных в данном документе, применение ксилита, по-видимому, дает таблетки с низкой прочностью на раздавливание. Улучшение прочности на раздавливание может быть достигнуто путем добавления гранулята, содержащего сорбит (в особенности смеси гранулятов, каждый из которых содержит 15% сахарного спирта). Соответственно в конкретных вариантах осуществления композиция, содержащая кальцийсодержащее соединение, дополнительно содержит:

- i) сорбит и/или
- ii) ксилит.

Способ по изобретению также может включать стадию добавления к полученному грануляту (т.е. после процесса гранулирования из расплава) ксилита и/или сорбита.

Подсластители.

Примеры подходящих подсластителей включают глюкозу, эритрит, фруктозу, глицерин, глюкозу, инозит, изомальт, лактит, лактозу, мальтит, мальтозу, маннит, сорбит, сахарозу, тагатозу, трегалозу, ксилит и т.д. Сорбиты, например Неосорб P100T, Сорбидекс P166B0 и Сорбогем Файнс Кристаллический Сорбит, поставляются Roquette Freres, Cerestar и SPI Polyols Inc соответственно. Мальтисорб P90 (мальтит) поставляется Roquette Freres, Ксилит CM50, Фруктофин CM (фруктоза) и Лактит CM50 поставляются Danisco Sweeteners, Изомальт C-PF, Гайю Тагатога и Маннит поставляются Palatinit, Aria Foods и Roquette, Freres соответственно. Сорбит имеет подслащивающий эффект (по сравнению с сахарозой) 0,55; мальтит имеет подслащивающий эффект ≤ 1 ; ксилит имеет подслащивающий эффект 1, изомальт имеет подслащивающий эффект $< 0,5$ и т.д. Подслащивающий эффект может иметь значение в связи с выбором отдельных подсластителей. Таким образом, если желательно снизить массу и объем таблетки, следует выбрать подсластитель, имеющий высокий подслащивающий эффект.

Искусственные подсластители.

Ацесульфам калия, алитам, аспартам, цикламоя кислота, цикламат (например, цикламат кальция, цикламат натрия), неогесперицина дигидрохалькон, неогесперицина гидрохлорид, сахарин, соль сахарина (например, сахарин аммония, сахарин кальция, сахарин калия, сахарин натрия), сукралоза, тауматин и их смеси.

Ароматизаторы.

Апрокот, лимон, лимон/лайм, лайм, апельсин, мандарин, такие как Aprocot 501.110 AP0551, Lemon 501.051 TP0551, Lemon 501.162 AP0551, Lemon/Lime 501.053 TP0551, Lime 501.054 TP0551, Orange 501.071 AP0551, Orange TP0551, Orange 501.434 P0551, Mandarine 501.AP0551, Lemon Durarome 501.282 TDI1091, поставляемые Firmenich, Kerpen, Германия, или Juicy Lemon Flavouring T3602, поставляемый TasteTech, Bristol, Англия, или Lemon Lime Flavour Permseal 11029-31, Lemon Flavour Permaseal 12028-31, Lemon Flavour Ultradseal 96918-71, поставляемые Givaudan Schweiz AG, Kempththal, Schweiz, или Lemon Flavour Powder 605786, Lemon Flavour Powder 605897, поставляемые Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Германия.

Дезинтегранты.

Альгиновая кислота - альгинаты, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, кросповидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), производные целлюлозы, такие как низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (например, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32, поставляемые Shin-Etsu Chemical Co.) и микрокристаллическая целлюлоза, полиакрилин калия или натрия, полиакриловая кислота, поликарбофил, полиэтиленгликоль, поливинилацетат, поливинилпирролидон (например, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); карбоксиметилкрахмал натрия (например, Primogel® и Explotab®), кроскармеллоза натрия (т.е. соль сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозы; например, Ac-Di-Sol®), крахмал гликолят натрия, крахмалы (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, рисовый крахмал), желатинированный крахмал.

Специалисты в данной области техники примут во внимание, что прессуемые таблетки, желательнее, должны распадаться в пределах 30 мин, более желательнее в пределах 15 мин, наиболее желательнее в пределах 5 мин; поэтому используемый дезинтегрант предпочтительно приводит к распаду таблетки в пределах 30 мин, более предпочтительно в пределах 15 мин, наиболее предпочтительно в пределах 5 мин. Однако для таблеток, предназначенных исключительно для жевания, допустимо несколько более длительное время распада.

Шипучая добавка (например, смесь гидрокарбоната натрия (карбонатов щелочных, щелочно-земельных металлов) и лимонной кислоты (винной кислоты, фумаровой кислоты и так далее)).

Скользкие и смазывающие вещества.

В состав могут быть введены скользкие и смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, стеараты металлов, тальк, воски и глицериды с высокими температурами плавления, гидрогенизированные растительные масла, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоли и алкилсульфаты.

Подходящие смазывающие вещества включают тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла и т.п. Предпочтительно используется стеарат магния.

Наполнители/разбавители/связующие.

Декстрины, мальтодекстрины (например, Lodex® 5 и Lodex® 10), декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, эритрит, изомальт, лактит, лактоза (например, лактоза, подвергнутая распылительной сушке, α-лактоза, β-лактоза, Tabletose®, различные сорта Pharmatose®, Microtose или Fast-Floc®), мальтит, мальтоза, маннит, сорбит, сахароза, тагатоza, трегалоза, ксилит, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (например, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32, поставляемые Shin-Etsu Chemical Co.), микрокристаллическая целлюлоза (например, различные сорта Avicel®, такие как Avicel® PH101, Avicel® PH102 или Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® и Solka-Floc®), крахмалы или модифицированные крахмалы (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, рисовый крахмал, желатинированный крахмал), поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, агар (например, альгинат натрия), гидрофосфат кальция, фосфат кальция (например, основной фосфат кальция, гидрофосфат кальция), сульфат кальция, карбоксиалкилцеллюлоза, декстраты, гидроортофосфат кальция, желатин, гуммиарабик, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбонат магния, хлорид магния, метилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полисахариды, например декстран, полисахарид сои, карбонат натрия, хлорид натрия, фосфат натрия.

Поверхностно-активные вещества/усиливающие средства.

Могут использоваться такие поверхностно-активные вещества, как неионогенные (например, полисорбат 20, полисорбат 21, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 61, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81, полисорбат 85, полисорбат 120, сорбитана моноистеарат, сорбитана монолаурат, сорбитана монопальмитат, сорбитана моностеарат, сорбитана моноолеат,

сорбитана сесквиолеат, сорбитана триолеат, глицерилмоноолеат и поливиниловый спирт), анионогенные (например, докузат натрия и лаурилсульфат натрия) катионогенные (например, бензалкония хлорид, бензетония хлорид и цетримид). Жирные кислоты, жирные спирты и жирные сложные эфиры, например этилолеат, натрия олеат, лауриновая кислота, метиллаурат, олеиновая кислота, каприат натрия, диоктилсульфосукцинат кальция, диоктилсульфосукцинат калия, додецилтриметиламмония бромид, гексадецилтриметиламмония бромид, триметилтетрадециламмония бромид, простые эфиры полиоксиэтилена (полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир), додецилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, лаурат натрия, 5-метоксисалицилат натрия, салицилат натрия; соли желчных кислот, например натрия дезоксихолат, дезоксихолевая кислота, натрия холат, холевая кислота, натрия гликохолат, натрия гликодезоксихолат, натрия таурохолат, натрия тауродезоксихолат; цитоадгезивы, например лектины (например агглютинин *Lycopersicon Esculentum*, агглютинин зародышей пшеницы, агглютинин *Urtica Dioica*), N-ацилированные аминокислоты (особенно N-[8-(2-гидрокси-4-метокси)бензоил]аминокаприловая кислота (4-МОАС), 4-[4-(2-гидроксибензоил)амино]масляная кислота, натрия N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат); фосфолипиды, например гексадецилфосфохолин, димиристилфосфатидилглицерин, лизофосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, 1,2-ди(2,4-октадекаиенил)-sn-глицерин-3-фосфорилхолин и фосфатидилхолины (например, дидеканил-L-фосфатидилхолин, дилаурилфосфатидилхолин, дипальмитилфосфатидилхолин, дистеарилфосфатидилхолин), особый интерес представляет лизофосфатидилхолин; циклодекстрины, например β-циклодекстрин, диметил-β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, метилциклодекстрин; особый интерес представляет диметил-β-циклодекстрин; производные фусидовой кислоты, например тауродигидрофузидат натрия, гликодигидрофузидат натрия, фосфат-дигидрофузидат натрия; особый интерес представляет тауродигидрофузидат натрия; другие: натриевые соли, например глициризиновой кислоты, каприновой кислоты, алканы (например, аза-циклоалканы), амины и амиды (например, N-метилпирролидон, Азон), аминокислоты и соединения модифицированных аминокислот (например, ацетил-L-цистеин), многоатомные спирты (например, пропиленгликоль, гидрогели), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид), терпены (например, карвон), глициризинат аммония, гиалуроновая кислота, изопропилмиристат, н-лаурил-β-D-мальтопиранозид, сапонины, DL-октанонилкарнитина хлорид, пальмитил-DL-карнитина хлорид, DL-стеарилкарнитина хлорид, ацилкарнитины, этилендиаминдигидрохлорид, фосфатдигидрофузидат, натрий CAP; особый интерес представляет н-лаурил-β-D-мальтопиранозид, альфа 1000 пептид, пептид с мол. массой <1000, содержащий по меньшей мере 6 мол.% аспарагиновой и глутаминовой кислот, расщепленное маточное молочко пчел, пребиотики, бутират, масляная кислота, витамин D₂, витамин D₃, гидроксивитамин D₃, 1,25-дигидроксивитамин D₃, спирулина, протеогликан, гидролизат сои, лизин, молочная кислота, дифруктозы ангидрид, вилитол Са-(лактат), гидролизат казеина, в частности, казеингликомакропептид, отрицательная ионизация CaCO₃, ацетилсалициловая кислота, витамин К, креатин.

Пленкообразующие средства.

На лекарственную форму может быть нанесено покрытие. Средства, образующие гидрофильную пленку, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) (например HPMC E5, HPMC E15), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиглюкоза и мальтодекстрин, Sepifilm™ и Sepifilm™ LP, поставляемые Seppic S.A., Pharmacoat®, поставляемый Shin-Etsu Chemical Co, Opadry®, поставляемая Colorcon, и Kolicoat®, поставляемый BASF.

Добавки к пленке.

Ацетилованный моноглицерид, ацетилтрибутил, ацетилтрибутила цитрат, ацетилтриэтила цитрат, бензилбензоат, стеарат кальция, касторовое масло, цетанол, хлорбутанол, коллоидный диоксид кремния, дибутилфталат, дибутилсебагинат, диэтилоксалат, диэтилмалат, диэтилмалеат, диэтилмалонат, диэтилфумарат, диэтилфталат, диэтилсебагинат, диэтилсукцинат, диметилфталат, диоктилфталат, глицерин, глицеринтрибутират, глицеринтриацетат, глицерилбеганат, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное растительное масло, лецитин, лейцин, силикат магния, стеарат магния, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, полисорбат, силикон, стеариновая кислота, тальк, диоксид титана, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат, стеарат цинка, воск.

грануляту, содержащему витамин D и кальцийсодержащее соединение, особенно карбонат кальция или фосфат кальция или их смесь, в концентрации, составляющей по меньшей мере 60% мас./мас., например, по меньшей мере 70% мас./мас., по меньшей мере 75% мас./мас. или по меньшей мере 80% мас./мас., и сахарного спирта в концентрации приблизительно 25% мас./мас., и где кальцийсодержащий гранулят получен способом по настоящему изобретению.

Кроме того, изобретение относится к таблеткам, особенно жевательным таблеткам, содержащим один или более из вышеупомянутых гранулятов или композиций.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Материалы и методы.

Методы.

Прочность на раздавливание: согласно Ph. Eur. 2.9.8

Высота таблетки: использовали Micro 2000 (произведенный Moore & Wright (Sheffield) Ltd)

В приведенных ниже примерах использовали следующие вещества:

Скоралит 1 В мейнстрим	Scora Watrigant S.A., France	Карбонат кальция
Ксилит CM 50	Danisco Sweeteners, Kotka, Finland	Ксилит
Коллидон 30	BASF AG, Ludwigshafen, Germany	Поливинилпирролидон 30 (PVP 30)
Стеарат магния	Peter Greven Netherland C.V	Стеарат магния
Неосорб P100T	Roquette Freres, Estrem, France	Сорбит
Изомальт ST-PF	Palatinit	Изомальт
Манитол 60	Roquette Freres, Estrem, France	Маннит

Для иллюстрации изобретения предназначены следующие неограничивающие примеры. Чтобы дать специалисту в данной области техники указания о том, как выбрать параметры процесса, а также о том, как выбрать подходящие ингредиенты, а также подходящее их качество, настоящие примеры главным образом сосредоточены на относительно фиксированной композиции ингредиентов. Однако на основании содержимого данного документа специалист в данной области техники узнает, как регулировать параметры процесса, а также ингредиенты и их качество. Соответственно, настоящее изобретение не ограничено конкретными композициями, упомянутыми в примерах ниже.

Пример 1.

Гранулирование из расплава, влияние различных сахарных спиртов на размер частиц гранулята, прочность таблеток на раздавливание и высоту таблеток.

Карбонат кальция и сахарный спирт смешивали в гравитационном смесителе Bohle при 25 об./мин в течение 15 мин, размер партии составил приблизительно 2 кг. Эту смесь подвергали гранулированию из расплава, используя двухшнековый экструдер Leistritz 27GL/28D, 8,4 кВт. Используемые параметры процесса и композиции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Тип сахарного спирта	Конц. %	Подача порошка, г/мин	Скорость вращ. шнека, об./мин.	Температурный профиль, сегменты; °C						
				начало	2	3	4	5	6	конец
Сорбит	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
Изомальт	15	100	100	87	170	170	170	170	190	190
Ксилит	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
Маннит	15	100	100	87	170	170	170	170	190	190

Грануляты охлаждали при комнатной температуре и определяли их характеристики ситовым анализом. Результаты ситового анализа приведены на фиг. 1; использовали следующие сита: 1000, 500 мкм, 300, 250, 180 и 125 мкм.

Смесь, содержащую смесь 1:1 гранулятов сорбита и ксилита, получали с использованием гравитационного смесителя Egweka при 27 об./мин в течение 5 мин, размер партии составлял от 0,5 до 1 кг.

Грануляты смешивали с 0,35% мас./мас. стеарата магния с использованием гравитационного смеси-

теля Egweka при 27 об./мин в течение 5 мин, размер партии составлял от 0,5 до 2 кг. Таблетки получали с помощью ротационного пресса Korsch PH106, оборудованного измерительной аппаратурой и 14-миллиметровыми круглыми пуансонами.

Целевая масса таблетки: 1200 мг

Целевое усилие прессования: 10, 17 и 24 кН.

Матрица для таблеток, об./мин: 20

Таблетки характеризовали по прочности на раздавливание и высоте таблеток, которые измеряли через два дня после изготовления.

Результаты приведены на фиг. 2 и 3, по которым видно, что у таблеток, содержащих маннит и сорбит, прочность на раздавливание более высокая по сравнению с таблетками, содержащими ксилит. Кроме того, применение смеси сорбита и ксилита давало таблетки с прочностью на раздавливание, которая находилась между значениями этого показателя для сорбита и ксилитом, в то время как применение ксилита давало таблетки с низкой прочностью на раздавливание.

Применение изомальта приводило к увеличению высоты и прочности таблетки, причем значения этих показателей находились между соответствующими значениями для сорбита и смеси сорбит/ксилит.

Результаты свидетельствуют, что сорбит и маннит дают очень твердые таблетки (более 200 Н) даже при относительно низком усилии прессования (приблизительно 17 кН), в то время как применение ксилита дает таблетки со слишком низкой прочностью на раздавливание (ниже 50 Н при усилии прессования приблизительно 23 кН). Однако прочностью на раздавливание можно управлять путем смешивания сорбита и ксилита, это также справедливо для смесей ксилита и маннита.

Твердые таблетки вследствие своей малой высоты будут легче проглатываться, что является преимуществом для таблеток, содержащих высокое количество активных ингредиентов.

Однако в случае производства жевательных таблеток желаемы более высокие таблетки вследствие их относительно низкой твердости (и более высокой пористости). Поэтому интерес может представлять смешивание сорбита и ксилита.

В следующей табл. 2 показано соотношения между используемым сахарным спиртом и высотой и прочностью на раздавливание таблетки при использовании различного усилия прессования. Использовался показатель от 1 до 5, и в отношении высоты таблетки показатель 1 соответствовал самой низкой таблетке, а 5 - самой высокой, в то время как в отношении прочности на раздавливание показатель 1 соответствовал самой высокой прочности на раздавливание, а 5 - самой низкой.

Таблица 2

	Высота таблетки			Прочность на раздавливание		
	10 кН	17 кН	24 кН	10 кН	17 кН	24 кН
Сахарный спирт						
ксилит	3	4	4	5	5	5
сорбит	1	1	1	2	2	1
ксилит/ сорбит	2	2	3	4	4	4
маннит	4	3	2	1	1	1
изомальт	5	5	5	3	3	3

Таблица, приведенная выше, дает указания о том, как выбрать сахарный спирт, подходящий для применения в зависимости от желаемого типа лекарственной формы. Соответственно, в случае таблетки, подходящей для перорального приема и предназначенной для глотания, важно получить таблетки как можно меньшего размера, и в то же время они должны иметь достаточную прочность, чтобы выдержать обычные манипуляции с таблетками. Кроме того, из-за ощущения во рту и вкуса таблеток, они не должны распадаться во рту, т.е. у них не должно быть слишком низкой прочности на раздавливание. Из таблицы видно, что сахарные спирты, например сорбит и маннит, подходят для этого применения с использованием для приготовления гранулята двухшнекового аппарата. В отличие от этого, в случае жевательных таблеток, по-видимому, предпочтительны такие сахарные спирты, как изомальт и комбинация ксилита и сорбита, при условии, что вкус и ощущения во рту приемлемы.

Из фиг. 1, показывающей распределение размера частиц (psd), ясно, что гранулят, включающий изомальт, содержит более грубые частицы (более 1000 мкм), чем другие три сахарных спирта.

На основании предварительного сенсорного теста, не будучи связанным теорией, можно предположить, что частицы карбоната кальция частично заключены в гранулят сахарного спирта. Это означает, что процесс гранулирования из расплава и последующий процесс таблетирования создают матрицу из сахарного спирта, содержащую карбонат кальция.

Пример 2.

Гранулирование из расплава, воздействие различных концентраций сахарных спиртов на размер частиц гранулята, прочность на раздавливание таблетки и высоту таблетки.

Грануляты и таблетки были получены и охарактеризованы согласно примеру 1. Используемые параметры процесса и композиции приведены в табл. 3.

Таблица 3

Тип сахарного спирта	Конц. %	Подача порошка, г/мин	Скорость вращ. шнека, об./мин.	Температурный профиль, сегменты; °C						
				Начало	2	3	4	5	6	конец
сорбит	10	100	100	60	120	120	120	120	150	150
сорбит	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
ксилит	10	100	100	60	120	120	120	120	150	150
ксилит	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
ксилит	20	100	100	60	120	120	120	120	150	150

Смеси, содержащие грануляты смеси 1:1 сорбита (10% мас./мас.) и ксилита (10% мас./мас.) и смеси 1:1 сорбита (15% мас./мас.) и ксилита (15% мас./мас.), получали при помощи гравитационного смесителя Erweka при 27 об./мин в течение 5 мин, размер партии составлял от 0,5 до 1 кг.

Результаты приведены ниже на фиг. 4 и 5 и в табл. 4.

Анализ результатов, полученных при использовании ксилита, сорбита и смеси сорбит/ксилит, и стандартных партий (кипящий слой и смеситель с высокими усилиями сдвига), показал, что

все концентрации ксилита дают таблетки со слабыми прочностями на раздавливание, хотя повышение концентрации приводит к увеличению прочности таблетки на раздавливание;

увеличение концентрации сорбита увеличивает прочность таблетки на раздавливание;

усилие прессования, превышающее 17 кН, дает высокую прочность таблетки на раздавливание;

смеси 1:1 15% сорбита и 15% ксилита дают промежуточную прочность таблетки на раздавливание. Это влияние менее заметно для смесей 1:1 10% сорбита и 10% ксилита;

применение сахарных спиртов в качестве связующего при гранулировании из расплава дает таблетки со значительно более низкой высотой и повышенной прочностью на раздавливание, чем эти показатели у таблеток на основе гранулятов, полученных с использованием влажного гранулирования в кипящем слое и смешивания с высокими усилиями сдвига. Кроме того, при процессе гранулирования из расплава требуется намного более низкая концентрация сахарных спиртов, чем при процессе с использованием кипящего слоя или смесителя с высоким усилиями сдвига;

повышенная концентрация сахарного спирта уменьшает высоту таблетки. Однако для ксилита эта закономерность менее выражена;

повышенная концентрация сахарного спирта увеличивает размер частиц гранулята (фиг. 8).

В заключение необходимо отметить, что процесс по настоящему изобретению позволяет получить гранулят, который подходит для применения в приготовлении таблеток, особенно жевательных таблеток, которые также пригодны для глотания. Прежде всего, возможно получить уменьшенный размер таблетки по сравнению с влажными способами гранулирования, например, процессом в кипящем слое (см., например, WO 02/23973) и процессом смешения с высокими усилиями сдвига (FR 2724844, выданный Inno-thera), что делает таблетку более удобной для жевания или позволяет пациенту проглотить таблетку. Уменьшение размера получено без увеличения твердости таблетки. Напротив, твердость (выраженная как прочность на раздавливание) немного уменьшилась, за исключением таблеток на основе 15% сорбита, т.е. такие таблетки также намного легче жевать.

Таблица 4

	Высота таблетки			Прочность на раздавливание		
	10 кН	17 кН	24 кН	10 кН	17 кН	24 кН
Сахарный спирт						
Сорбит 10%	3	2	2	4	4	4
Сорбит 15%	1	1	1	1	1	2
Ксилит 10%	7	7	7	9	9	9
Ксилит 15%	4	5	5	8	8	8
Ксилит 20%	6	6	6	6	6	6
Сорбит/ксилит 10%	5	4	4	7	7	7
Сорбит/ксилит 15%	2	3	3	5	5	5
Кипящий слой Сорбит 23,86%	9	9	9	2	2	1
Высокое усилие сдвига Сорбит 23,86%	8	8	8	3	3	3

Пример 3.

Гранулирование из расплава, воздействие смешивания на размере частиц гранулята, прочность таблетки на раздавливание и высоту таблетки.

Грануляты и таблетки получали, используя двухшнековый экструдер Leistritz 27GL/28D с введенной зоной перемешивания и без таковой. Характеристики таблеток определяли согласно примеру 1. Используемые параметры процесса и композиции приведены в табл. 5.

Таблица 5

Тип сахарного спирта	Конц. %	Подача порошка, г/мин	Перемешивание	Матрицедержатель	Скорость вращ. шнека, об./мин	Температурный профиль, сегменты; °C						
						начало	2	3	4	5	6	конец
Ксилит	15	100	-	-	100	60	120	120	120	120	150	150
Ксилит	15	40	+	-	100	90	120	150	150	150	120	110

Результаты показаны на фиг. 6 и 7.

Анализ воздействия перемешивания показал, что перемешивание дает таблетки с увеличенной прочностью на раздавливание; перемешивание увеличивает высоту таблетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ приготовления таблетки, содержащей в качестве активного вещества кальцийсодержащее соединение, где способ включает в себя:

- гранулирование из расплава композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение и сахарный спирт, при температуре, при которой сахарный спирт плавится или размягчается,
- необязательное добавление одного или более фармацевтически приемлемого наполнителя и
- прессование полученного таким образом гранулята в таблетки.

2. Способ по п.1, где гранулирование из расплава выполняется путем экструзии в шнековом экструдере.

3. Способ по п.1 или 2, где концентрация кальцийсодержащего соединения в таблетке равна по меньшей мере 60% мас./мас.

4. Способ по любому из пп.2, 3, где гранулирование из расплава производится путем нагревания по меньшей мере одного сегмента шнекового экструдера до температуры, превышающей точку плавления сахарного спирта.

5. Способ по п.4, где температура превышает точку плавления используемого сахарного спирта не более чем на 50°C.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где сахарный спирт обладает свойствами связующего.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где гранулирование из расплава выполняется с использованием сахарного спирта, выбранного из группы, состоящей из изомальта, маннита, сорбита, ксилита, инозита, эритрита, лактита, мальтита и их смесей.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где концентрация сахарного спирта на стадии гранулирования из расплава составляет от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас., например от приблизительно 5 до приблизительно 35% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30%

мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 25% мас./мас. от общей массы композиции, подвергнутой гранулированию из расплава.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где в композицию, содержащую кальцийсодержащее соединение, включено плавкое связующее.

10. Способ по п.9, где в композицию, содержащую кальцийсодержащее соединение, включено водорастворимое связующее.

11. Способ по п.10, где связующее выбрано из группы, состоящей из декстринов, мальтодекстринов (например, Lodex® 5 и Lodex® 10), декстрозы, фруктозы, глюкозы, инозита, эритрита, изомальта, лактата, лактозы (например, лактозы, подвергнутой распылительной сушке, α -лактозы, β -лактозы, Tabletose®, различных сортов Pharmatose®, Microtose или Fast-Floc®), мальтита, мальтозы, маннита, сорбита, сахарозы, тагатозы, трегалозы, ксилита, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (например, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32, поставляемых Shin-Etsu Chemical Co.), микрокристаллической целлюлозы (например, различных сортов Avicel®, таких как Avicel® PH101, Avicel® PH102 или Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® и Solka-Floc®), крахмалов или модифицированных крахмалов (например, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, рисового крахмала, желатинированного крахмала), поливинилпирролидона, сополимера поливинилпирролидона/винилацетата, агара (например, альгината натрия), карбоксиалкилцеллюлозы, декстратов, желатина, гуммиарабика, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, полисахаридов, например декстрана, полисахарида сои.

12. Способ по любому из пп.10-11, где в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, концентрация связующего составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 40% мас./мас.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение, концентрация сахарного спирта составляет от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас., например от приблизительно 5 до приблизительно 35% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 30% мас./мас., от приблизительно 10 до приблизительно 25% мас./мас.

14. Способ по любому из пп.2-13, где шнековый экструдер является двухшнековым экструдером.

15. Способ по любому из пп.2-14, где у шнекового экструдера нет зоны перемешивания.

16. Способ по любому из пп.2-15, где шнековый экструдер оборудован матрицедержателем.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно предусматривающий стадию добавления к полученному грануляту одного или более вещества, активного терапевтически, профилактически и/или диагностически.

18. Способ по п.17, где добавленное активное вещество является одним или более компонентом пищи, таким как один или более витамин или минеральное вещество.

19. Способ по п.17 или 18, где активное вещество является витамином D, например витамином D₃ или витамином D₂ или их производными.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композиция, содержащая кальцийсодержащее соединение, дополнительно содержит сорбит.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композиция, содержащая кальцийсодержащее соединение, дополнительно содержит ксилит.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий стадию добавления к полученному грануляту ксилита.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий стадию добавления к полученному грануляту сорбита.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где количество кальцийсодержащего соединения в таблетке составляет от приблизительно 100 до приблизительно 1000 мг Са, 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.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий в себя стадию добавления сорбита и/или ксилита.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где прочность таблеток на раздавливание регулируется путем балансировки по меньшей мере одного из:

i) концентрации сорбита, присутствующего в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение,

ii) концентрации ксилита, присутствующего в композиции, содержащей кальцийсодержащее соединение,

iii) концентрации сорбита, добавленного к грануляту экстрагранулярно,

iv) концентрации ксилита, добавленного к грануляту экстрагранулярно.

27. Гранулят, полученный как определено на стадии i) по любому из пп.1, 26, где отдельные гранулы, по меньшей мере, частично покрыты сахарным спиртом и где концентрация сахарного спирта составляет от приблизительно 5 до приблизительно 40% мас./мас., концентрация кальцийсодержащего со-

единения составляет по меньшей мере 60% мас./мас. и пористость гранулята не превышает 20%.

28. Применение гранулированной из расплава композиции, полученной как определено на стадии i) по п.1, в качестве гранулята для приготовления фармацевтической композиции.

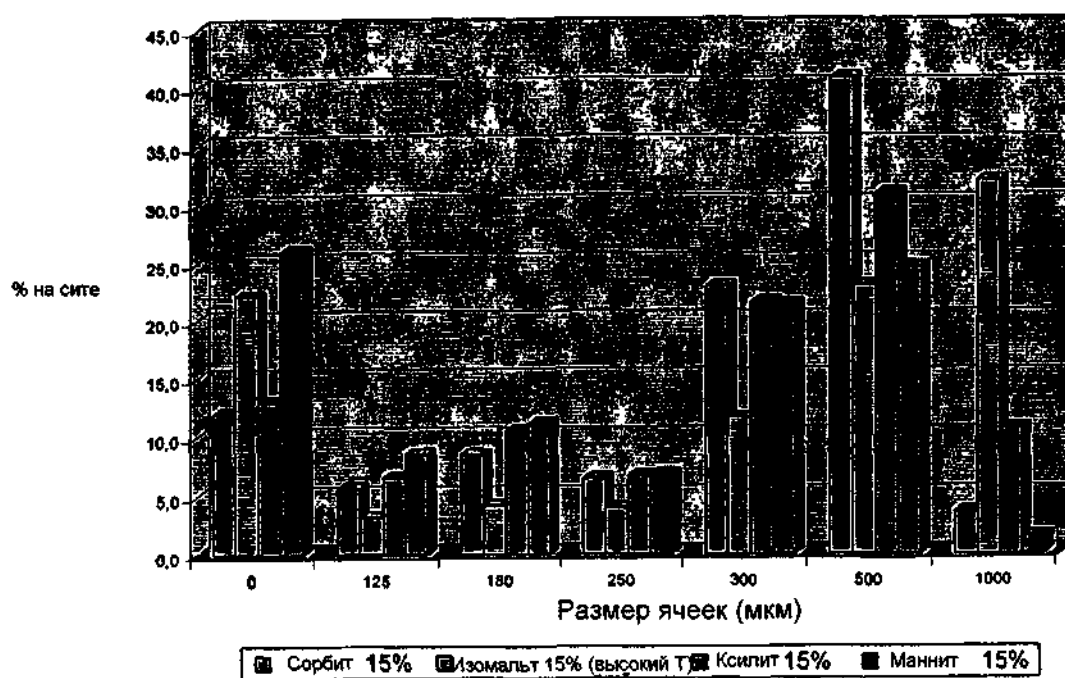
29. Применение по п.28, где фармацевтическая композиция является лекарственной формой.

30. Применение по п.29, где лекарственная форма является таблетками.

31. Применение по любому из пп.27-30, где композиция содержит по меньшей мере 60% мас./мас. кальцийсодержащего соединения.

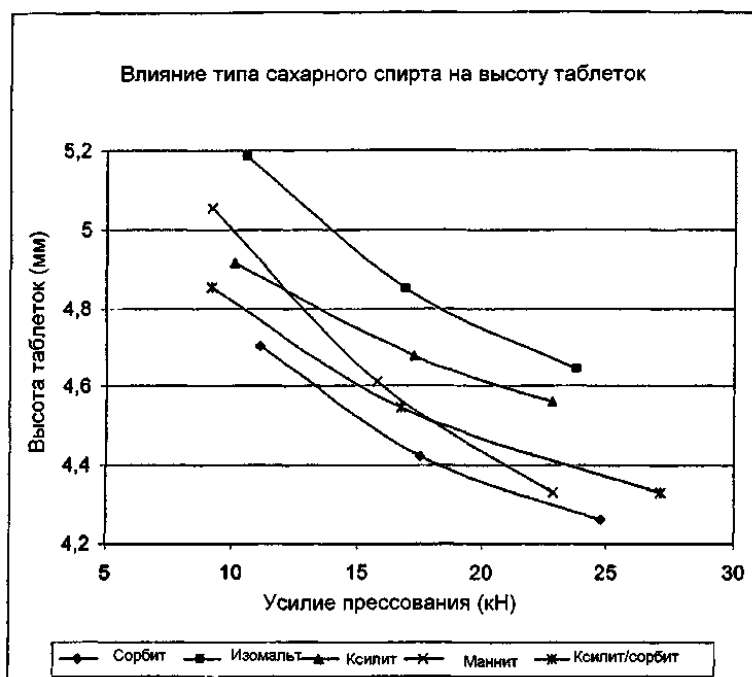
32. Применение по п.30 или 31, где композиция находится в форме жевательной таблетки.

Влияние сахарных спиртов на распределение размеров частиц



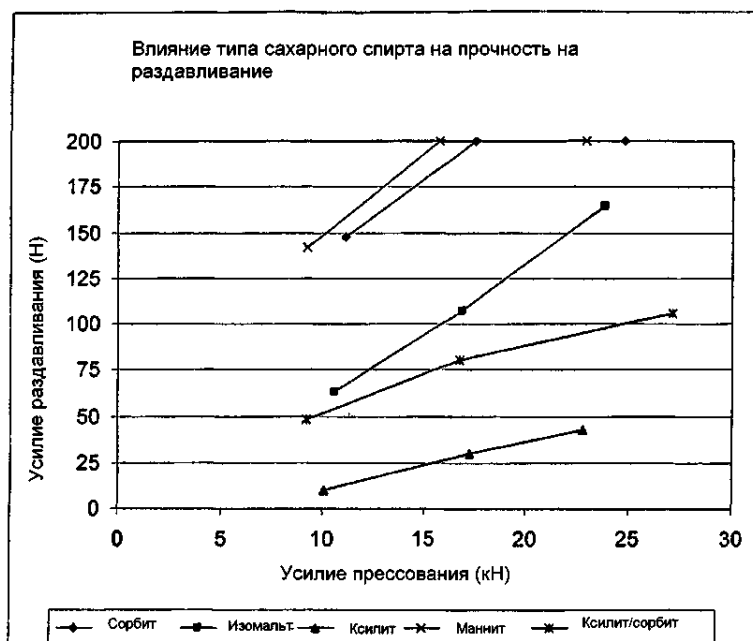
Ситовый анализ из примера 1

Фиг. 1

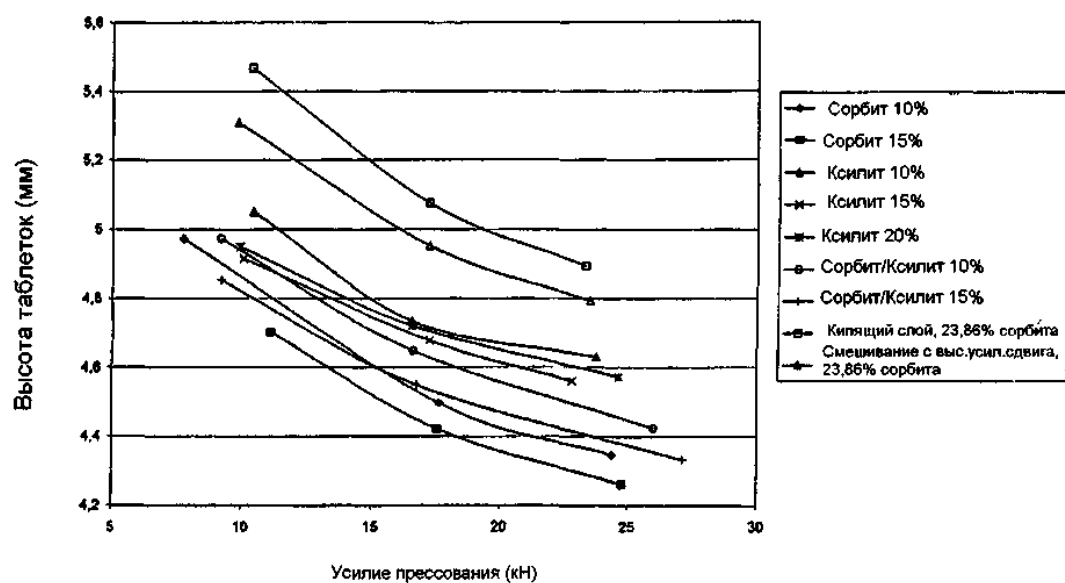


Высота таблеток, функция усилия прессования и типа сахарного спирта (данные из примера 1)

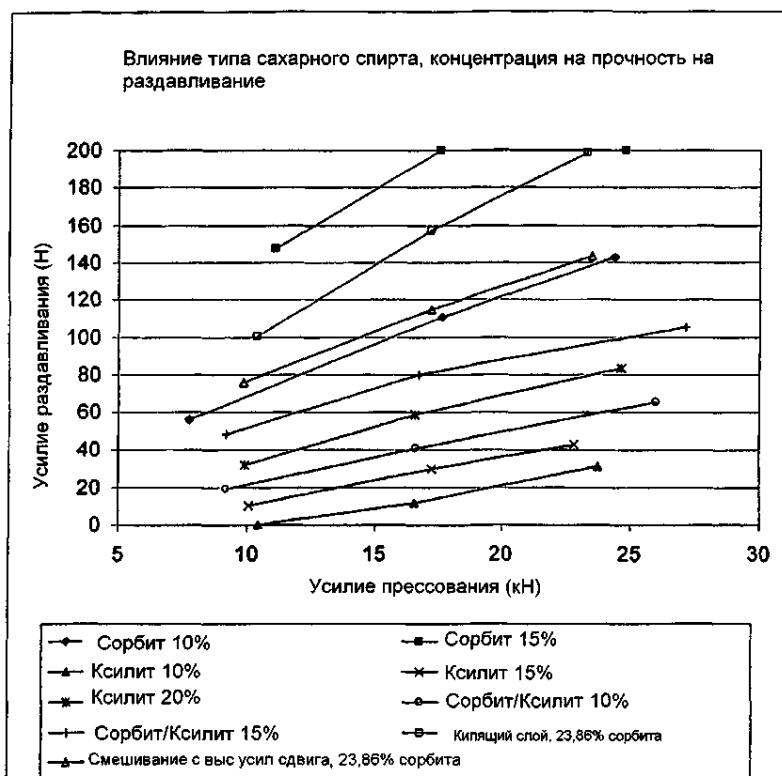
Фиг. 2



Прочность таблеток на раздавливание, функция усилия прессования и типа сахарного спирта (данные из примера 1)
Фиг. 3

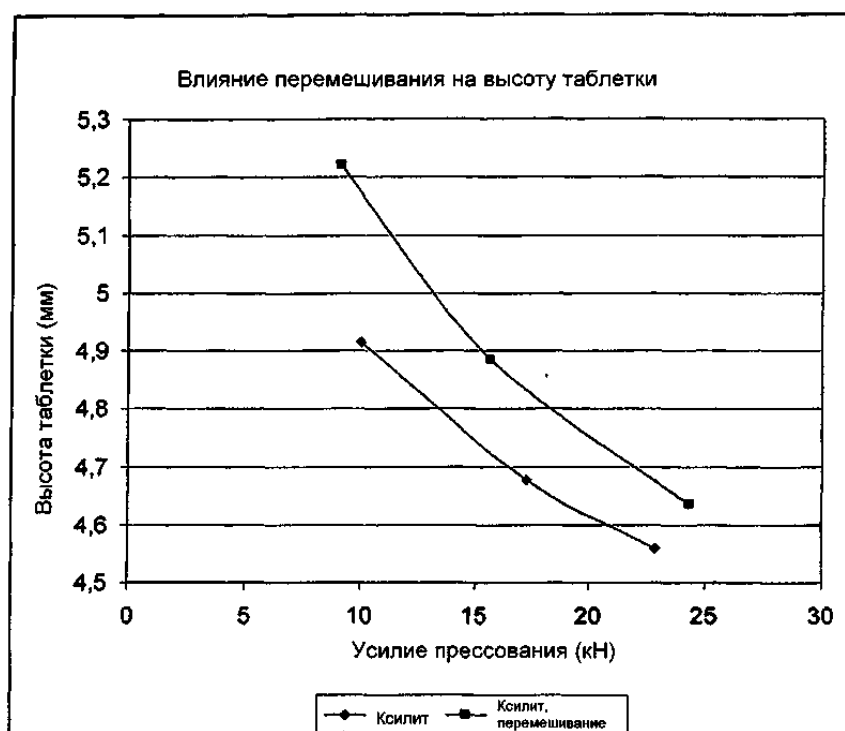


Высота таблеток, функция усилия прессования и типа сахарного спирта (данные из примера 2)
Влияние типа и концентрации сахарного спирта на высоту таблеток
Фиг. 4



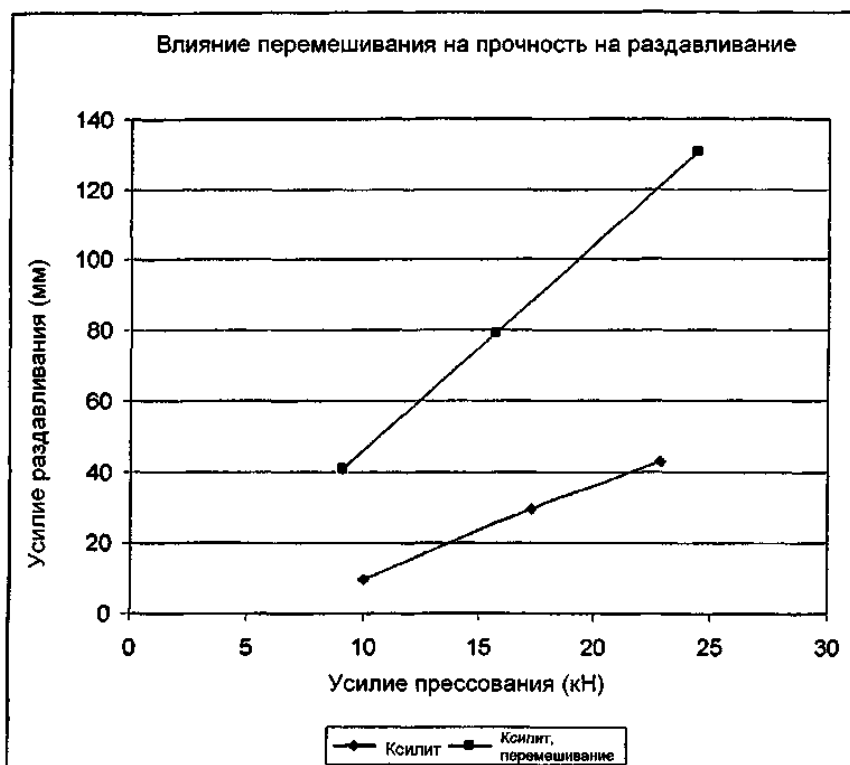
Прочность таблеток на раздавливание, функция усилия прессования и типа сахарного спирта
(данные из примера 2)

Фиг. 5

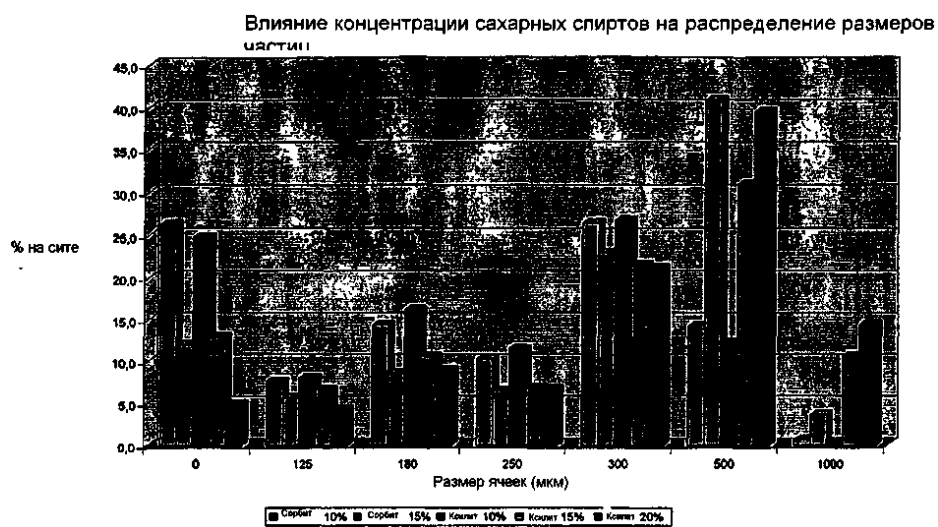


Высота таблетки, эффект перемешивания (данные из примера 3)

Фиг. 6

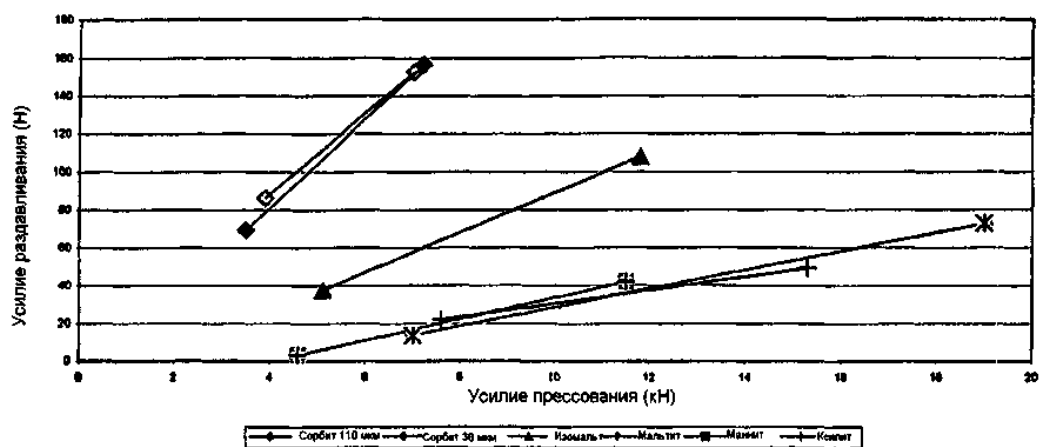


Прочность таблетки на раздавливание, эффект перемешивания (данные из примера 3)
Фиг. 7



Ситовый анализ из примера 2
Фиг. 8

Свойства уплотнения сахарных спиртов



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6