



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75561 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/20МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ШВИДКОРОЗЧИННА ТАБЛЕТКА ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

1

(21) 2000020919
(22) 21.08.1998
(24) 15.05.2006
(86) PCT/US98/17405, 21.08.1998
(31) 60/056,899
(32) 22.08.1997
(33) US
(31) 60/087,662
(32) 02.06.1998
(33) US
(46) 15.05.2006, Бюл. №5, 2006р.
(72) Дажи Брюс, US, Мета Нареш І., US, Найак Пріяшрі, IN
(73) СМІТКЛАЙН БІЧЕМ КОРПОРЕЙШН, US
(56) US 4017598
(57) 1. Швидкорозчинна таблетка для орального прийому, що містить суміш метилцелюлози із наповнювачем, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, а наповнювачем є їстівна сіль кальцію, яка присутня у кількості більше ніж 3 мас. %.
2. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що їстівною сіллю кальцію є вторинний кислий дигідрат фосфату кальцію, безводний фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію або їх суміш.
3. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зв'язувальний агент.
4. Таблетка за п.3, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, акація, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль в звичайному стані.
5. Таблетка за п.4, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон.
6. Таблетка за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить дезінтегрувальний агент.
7. Таблетка за п.6, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, натрієва карбоксиметилцелюлоза, натрієва кроскармелоза, карбоксиметилцелюлоза, камедь, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди річкового дерева, карайя, пектин та кросповідон.
8. Таблетка за п.7, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

2

9. Таблетка за п.8, яка **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.
10. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.
11. Таблетка за п.10, яка **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію або лаурилсульфат магнію.
12. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змашувальний агент.
13. Таблетка за п.12, яка **відрізняється** тим, що змашувальним агентом є стеарат магнію, стеарат натрію, колоїдний діоксид кремнію, силоїд, стеаринова кислота або тальк.
14. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.
15. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить додаткові наповнювачі та розчинники у співвідношеннях, які складають:
лаурилсульфат натрію: крохмальний гліколят натрію: трьохосновний фосфат кальцію: полівінілпіролідон: стеарат магнію = 0,40:3,5:21,6:6,4:1,0, або
лаурилсульфат натрію: крохмальний гліколят натрію: безводний фосфат кальцію: полівінілпіролідон: стеарат магнію = 0,40:3,5:21,6:6,4:1,0.
16. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза присутня у кількості від 450 до 550мг.
17. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза присутня у кількості від 200 до 300мг.
18. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що містить інтрагранулярний та екстрагранулярний компоненти.
19. Таблетка за п.18, яка **відрізняється** тим, що інтрагранулярний компонент містить метилцелюлозу, їстівну сіль кальцію та зв'язувальний агент.
20. Таблетка за п.19, яка **відрізняється** тим, що інтрагранулярним зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, акація, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль в звичайному стані.
21. Таблетка за п.20, яка **відрізняється** тим, що інтрагранулярним зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон.

(13) C2
(11) 75561
(19) UA

22. Таблетка за п.19, яка **відрізняється** тим, що інтрагранулярний компонент додатково містить зволожувальний агент.
23. Таблетка за п.22, яка **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.
24. Таблетка за п.18, яка **відрізняється** тим, що інтрагранулярний компонент додатково містить дезінтегрувальний агент.
25. Таблетка за п.24, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, натрієва карбоксиметилцелюлоза, натрієва кроскармелоза, карбоксиметилцелюлоза, вігум, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайя, пектин або кросповідон.
26. Таблетка за п.19, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза присутня у кількості від 450 до 550мг.
27. Таблетка за п.18, яка **відрізняється** тим, що екстрагранулярний компонент містить дезінтегрувальний агент та змащувальний агент.
28. Таблетка за п.27, яка **відрізняється** тим, що екстрагранулярним дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, натрієва карбоксиметилцелюлоза, натрієва кроскармелоза, карбоксиметилцелюлоза, вігум, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайя, пектин або кросповідон.
29. Таблетка за п.27, яка **відрізняється** тим, що змащувальним агентом є стеарат магнію, стеарат натрію, колоїдний діоксид кремнію, силоїд, стеаринова кислота або тальк.
30. Таблетка за п.29, яка **відрізняється** тим, що змащувальним агентом є стеарат магнію.
31. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що містить ущільнену суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, та їстівну сіль кальцію, що вибрана з групи, яка складається з двоосновного дигідрату фосфорнокислого кальцію, безводного фосфату кальцію, трикальційфосфату або їх суміші.
32. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зв'язувальний агент.
33. Таблетка за п.32, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.
34. Таблетка за п.33, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон.
35. Таблетка за п.34, яка **відрізняється** тим, що полівінілпіролідон присутній у кількості від приблизно 4 до приблизно 6,5 мас. %.
36. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить дезінтегрувальний агент.
37. Таблетка за п.36, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайя, пектин або кросповідон.
38. Таблетка за п.37, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

39. Таблетка за п.38, яка **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.
40. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.
41. Таблетка за п.40, яка **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.
42. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змащувальний агент.
43. Таблетка за п.42, яка **відрізняється** тим, що змащувальним агентом є стеарат магнію.
44. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 2000 сантипуаз.
45. Таблетка за п.44, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 3000 сантипуаз.
46. Таблетка за п.45, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.
47. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію є двоосновним дигідратом фосфорнокислого кальцію та присутня у співвідношенні метилцелюлози до кальцію від приблизно 2 до приблизно 4:1.
48. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію є безводним фосфатом кальцію та присутня у співвідношенні метилцелюлози до кальцію від приблизно 2 до приблизно 4:1.
49. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію є трикальційфосфатом та присутня у співвідношенні метилцелюлози до трикальційфосфату від приблизно 2 до приблизно 4:1.
50. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що додатково містить додаткові наповнювачі та розріджувачі у співвідношеннях, які складають: лаурилсульфат натрію: Explotab: трьохосновний фосфат кальцію: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0 або лаурилсульфат натрію : Explotab : безводний фосфат кальцію : Povidone 29K/32 : стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0.
51. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає 450-550мг.
52. Таблетка за п.31, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає 200-300 мг.
53. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить пресовану суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 3000 сантипуаз, дикальційортофосфат, лаурилсульфат натрію, повідон, крохмальний гліколят натрію та стеарат магнію.
54. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить ущільнену суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, та їстівну сіль кальцію, де співвідношення метилцелюлози та солі кальцію складає від приблизно 2:1 до приблизно 4:1.
55. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.
56. Таблетка за п.55, яка **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.
57. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що співвідношення метилцелюлози та солі кальцію складає від приблизно 2:6 до приблизно 3,1:1.
58. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію є двоосновним дигідратом

фосфорнокислого кальцію, безводним фосфатом кальцію, трикальційфосфатом або їх сумішшю.

59. Таблетка за п.57, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зв'язувальний агент.

60. Таблетка за п.59, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.

61. Таблетка за п.60, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент є полівінілпіролідон.

62. Таблетка за п.61, яка **відрізняється** тим, що полівінілпіролідон присутній у кількості від приблизно 4 до приблизно 6,5 мас. %.

63. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить дезінтегрувальний агент.

64. Таблетка за п.63, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин або кросповідон.

65. Таблетка за п.64, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

66. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змашувальний агент.

67. Таблетка за п.66, яка **відрізняється** тим, що змашувальним агентом є стеарат магнію.

68. Таблетка за п.54, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 2000 сантипуаз.

69. Таблетка за п.68, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 3000 сантипуаз.

70. Таблетка за п.69, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.

71. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить ущільнену суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, при цьому метилцелюлоза присутня у кількості від приблизно 450мг до приблизно 550мг, істівну сіль кальцію, зв'язувальний агент.

72. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що істівна сіль кальцію вибрана з групи, яка складається з двоосновного дигідрату фосфорнокислого кальцію, безводного фосфату кальцію, трикальційфосфату та їх суміші.

73. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент присутній у кількості від приблизно 4 до приблизно 6,5 мас. %.

74. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.

75. Таблетка за п.74, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон.

76. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить інтрагранулярний дезінтегрувальний агент.

77. Таблетка за п.76, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин або кросповідон.

78. Таблетка за п.77, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

79. Таблетка за п.78, яка **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.

80. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.

81. Таблетка за п.80, яка **відрізняється** тим, що зволожувальний агент вибраний з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію або лаурилсульфату магнію.

82. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змашувальний агент.

83. Таблетка за п.82, яка **відрізняється** тим, що змашувальний агент вибраний з групи, яка складається з стеарату магнію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти або тальку.

84. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.

85. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що додатково містить додаткові наповнювачі та розріджувачі у співвідношеннях, які складають: лаурилсульфат натрію : крохмальний гліколят натрію : трьохосновний фосфат кальцію: Povidone 29K/32 : стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0, або лаурилсульфат натрію : крохмальний гліколят натрію : безводний фосфат кальцію : Povidone 29K/32 : стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0.

86. Таблетка за п.71, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить екстрагранулярний компонент, який є дезінтегрувальним агентом.

87. Таблетка за п.86, яка **відрізняється** тим, що екстрагранулярний дезінтегрувальний компонент вибрано із групи, яка складається з крохмального гліколяту натрію, натрієвої карбоксиметилцелюлози, натрієвої кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, вігуму, альгінату, агару, гуару, трагаканту, плодів ріжкового дерева, карайї, пектину або кросповідону.

88. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить ущільнену суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, при цьому метилцелюлоза присутня у кількості від приблизно 200мг до приблизно 300мг, істівну сіль кальцію, зв'язувальний агент.

89. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить ущільнену суміш метилцелюлози, яка має в'язкість більше за 1000 сантипуаз, при цьому метилцелюлоза є єдиним активним інгредієнтом, істівну сіль кальцію, зв'язувальний агент.

90. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що істівна сіль кальцію вибрана з групи, яка складається з двоосновного дигідрату фосфорнокислого кальцію, безводного фосфату кальцію, трикальційфосфату та їх суміші.

91. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.
92. Таблетка за п.91, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон.
93. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що додатково містить інтрагранулярний дезінтегрувальний агент.
94. Таблетка за п.93, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин або кросповідон.
95. Таблетка за п.94, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.
96. Таблетка за п.95, яка **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.
97. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.
98. Таблетка за п.97, яка **відрізняється** тим, що зволожувальний агент вибраний з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію або лаурилсульфату магнію.
99. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить екстрагранулярний змашувальний агент.
100. Таблетка за п.99, яка **відрізняється** тим, що змашувальний агент вибраний з групи, яка складається з стеарату магнію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти або тальку.
101. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.
102. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза присутня у кількості від приблизно 450 мг до приблизно 550 мг.
103. Таблетка за п.89, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза присутня у кількості від приблизно 200 мг до приблизно 300 мг.
104. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить метилцелюлозу, розріджувач, дезінтегрувальний агент та зв'язувальний агент, при цьому розріджувач, дезінтегрувальний агент та зв'язувальний агент є окремими інгредієнтами.
105. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза є інтрагранулярною метилцелюлозою.
106. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що розріджувачем є їстівна сіль кальцію.
107. Таблетка за п.106, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію вибрана з групи, що складається з двоосновного фосфатного дигідрату кальцію, фосфатного ангідриду кальцію, триосновного фосфату кальцію та будь-якої їх суміші.
108. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є інтрагранулярний дезінтегрант.

109. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що маса дезінтегрувального агенту складає від 3 до 8 мас. % від маси таблетки.
110. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, що складається з крохмального гліколяту натрію, натрієвої карбоксиметилцелюлози, натрієвої кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, вігуму, альгінату, агару, трагаканту, плодів ріжкового дерева, карайї, пектину, кросповідону та будь-якої їх суміші.
111. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що маса зв'язувального агента складає від 4 до 6,5 мас. % від маси таблетки.
112. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, що складається з полівінілпіролідону, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, акації, желатину, трагаканту, крохмалю у гелеподібному стані, крохмалю у звичайному стані та будь-якої їх суміші.
113. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.
114. Таблетка за п.113, яка **відрізняється** тим, що зволожувальний агент вибраний з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, лаурилсульфату магнію та будь-якої їх суміші.
115. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змашувальний агент.
116. Таблетка за п.115, яка **відрізняється** тим, що змашувальний агент вибраний з групи, що складається з стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти, тальку та будь-якої їх суміші.
117. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить другий розріджувач, що є інгредієнтом, окремим від першого розріджувача.
118. Таблетка за п.117, яка **відрізняється** тим, що другий розріджувач вибраний з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, кукурудзяного крохмалю, крохмалю у гелеподібному стані та будь-якої їх суміші.
119. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 1000 сантипуаз.
120. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 2000 сантипуаз.
121. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 3000 сантипуаз.
122. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше 4000 сантипуаз.
123. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді від 25 до 30 хвилин.
124. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді від 15 до 24 хвилин.
125. Таблетка за п.104, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді менше ніж за 15 хвилин.
126. Таблетка за п.125, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає від 450 до 550мг.
127. Таблетка за п.125, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає приблизно 500мг.

128. Таблетка за п.125, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає від 200 до 300мг.

129. Таблетка за п.125, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає приблизно 250мг.

130. Таблетка за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона містить метилцелюлозу, при цьому метилцелюлоза є єдиним активним інгредієнтом, розріджувач та дезінтегрувальний агент, при цьому розріджувач та дезінтегрувальний агент є окремими інгредієнтами.

131. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза є гранульованою.

132. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що таблетка призначена для лікування запору.

133. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза є інтрагранулярною метилцелюлозою.

134. Таблетка за п.133, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є інтрагранулярний дезінтегрант.

135. Таблетка за п.134, яка **відрізняється** тим, що маса дезінтегрувального агента складає від 3 до 8мас.% від маси таблетки.

136. Таблетка за п.134, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, що складається з крохмального гліколяту натрію, натрієвої карбоксиметилцелюлози, натрієвої кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, вігуму, альгіна-ту, агару, трагаканту, плодів ріжкового дерева, карайї, пектину, кросповідону та будь-якої їх суміші.

137. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є інтрагранулярний дезінтегрант.

138. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що маса дезінтегрувального агента складає від 3 до 8мас.% від маси таблетки.

139. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибраний з групи, що складається з крохмального гліколяту натрію, натрієвої карбоксиметилцелюлози, натрієвої кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, вігуму, альгіна-ту, агару, трагаканту, плодів ріжкового дерева, карайї, пектину, кросповідону та будь-якої їх суміші.

140. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що розріджувачем є їстівна сіль кальцію.

141. Таблетка за п.140, яка **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію вибрана з групи, що складається з двоосновного фосфатного дигідрату кальцію, фосфатного ангідриду кальцію, триосновного фосфату кальцію та будь-якої їх суміші.

142. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зв'язувальний агент.

143. Таблетка за п.142, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент є інтрагранулярним зв'язувальним агентом.

144. Таблетка за п.142, яка **відрізняється** тим, що маса зв'язувального агента складає від 4 до 6,5мас.% від маси таблетки.

145. Таблетка за п.142, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний з групи, що складається з полівінілпіролідону, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, акації, желатину, трагаканту, крохмалю у гелеподібному стані,

крохмалю у звичайному стані та будь-якої їх суміші.

146. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить зволожувальний агент.

147. Таблетка за п.146, яка **відрізняється** тим, що зволожувальний агент вибраний з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, лаурилсульфату магнію та будь-якої їх суміші.

148. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить змащувальний агент.

149. Таблетка за п.148, яка **відрізняється** тим, що змащувальний агент вибраний з групи, що складається з стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти, тальку та будь-якої їх суміші.

150. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить другий розріджувач, що є інгредієнтом, окремим від першого розріджувача.

151. Таблетка за п.150, яка **відрізняється** тим, що другий розріджувач вибраний з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, кукурудзяного крохмалю, крохмалю у гелеподібному стані та будь-якої їх суміші.

152. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 1000 сантипуаз.

153. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 2000 сантипуаз.

154. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 3000 сантипуаз.

155. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що метилцелюлоза має в'язкість більше за 4000 сантипуаз.

156. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді від 25 до 30 хвилин.

157. Таблетка за п.156, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає від 450 до 550 мг.

158. Таблетка за п.156, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає приблизно 500мг.

159. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді від 15 до 24 хвилин.

160. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона розчиняється у воді менше ніж за 15 хвилин.

161. Таблетка за п.160, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає від 200 до 300мг.

162. Таблетка за п.160, яка **відрізняється** тим, що маса метилцелюлози складає приблизно 250мг.

163. Таблетка за п.130, яка **відрізняється** тим, що вона є проносним засобом.

164. Спосіб виготовлення фармацевтичної таблетки, що включає змішування інгредієнтів, який **відрізняється** тим, що:

а) змішують грануляти, які містять метилцелюлозу з високою в'язкістю, що складає більше 3000 сантипуаз, зволожувальний агент, повідон або крохмальний гліколят натрію, їстівну сіль кальцію; та

б) перемішують разом екстрагранульовану суміш їстівної солі кальцію, зволожувального агента; змащувального агента; повідону або крохмального гліколяту натрію або їх суміші; та

в) ущільнюють грануляти, отримані на стадії (б), з екстрагранульованою сумішшю, отриманою на стадії (а); та

г) ущільнюють до таблетки.

165. Спосіб виготовлення фармацевтичного грануляту, який **відрізняється** тим, що змішують метилцелюлозу з високою в'язкістю, яка складає більше за 3000 сантипуаз, з щонайменше одним зволожувальним агентом, зв'язувальним агентом або дезінтегрувальним агентом, або їх сумішшю, та їстівною сіллю кальцію до утворення грануляту.

166. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що додатково включає перемішування із змащувальним агентом, при цьому змащувальний агент вибраний з групи, яка складається з стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти або тальку.

167. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію або лаурилсульфат магнію.

168. Спосіб за п.167, який **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.

169. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, натрієва карбоксиметилцелюлоза, натрієва кроскармелоза, карбоксиметилцелюлоза, вігум, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайя, пектин або кросповідон.

170. Спосіб за п.169, який **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

171. Спосіб за п.170, який **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.

172. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, акація, желатин, трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.

173. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що як їстівну сіль кальцію використовують вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат, фосфат кальцію безводний, трьохосновний фосфат кальцію або їх суміш.

174. Спосіб за п.165, який **відрізняється** тим, що гранулят змішують з екстрагранулярною сумішшю, що складається з щонайменше одного із зволожувального агента, змащувального агента, зв'язувального агента, дезінтегрувального агента або з їх сумішшю, та ущільнюють.

175. Спосіб за п.174, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярним дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, натрієва карбоксиметилцелюлоза, натрієва кроскармелоза, карбоксиметилцелюлоза, вігум, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайя, пектин або кросповідон.

176. Спосіб за п.174, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярним зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію або лаурилсульфат магнію.

177. Спосіб за п.174, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярним змащувальним агентом є стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат натрію, колоїдний діоксид кремнію, силоїд стеаринова кислота або тальк.

178. Спосіб за п.174, який **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибирають з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин,

трагакант, крохмаль у гелеподібному стані або крохмаль у звичайному стані.

179. Спосіб приготування грануляту, який **відрізняється** тим, що:

а) перемішують разом метилцелюлозу з високою в'язкістю, що складає більше за 3000 сантипуаз, зволожувальний агент та їстівну сіль кальцію; та
б) додають до суміші, отриманої на стадії (а) водний розчин полівінілпіролідону або розпилюють на отриману на стадії (а) суміш водний розчин полівінілпіролідону, отримуючи гранулят.

180. Спосіб за п.179, який **відрізняється** тим, що їстівна сіль кальцію є двоосновним дигідратом фосфорнокислого кальцію, безводним фосфатом кальцію, трикальційфосфатом або їх сумішшю.

181. Спосіб за п.179, який **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.

182. Спосіб за п.179, який **відрізняється** тим, що гранулят додатково містить дезінтегрант.

183. Спосіб за п.182, який **відрізняється** тим, що дезінтегрувальний агент вибирають з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин або кросповідон.

184. Спосіб за п.183, який **відрізняється** тим, що дезінтегрантом є крохмальний гліколят натрію.

185. Спосіб за п.182, який **відрізняється** тим, що гранулят перемішують з другим зволожувальним агентом та другим дезінтегрантом та ущільнюють.

186. Спосіб за п.185, який **відрізняється** тим, що другим зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.

187. Спосіб за п.185, який **відрізняється** тим, що другим дезінтегрантом є крохмальний гліколят натрію.

188. Спосіб за п.179, який **відрізняється** тим, що гранулят додатково містить розріджувач.

189. Спосіб за п.188, який **відрізняється** тим, що розріджувачем є мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль або крохмаль 1500.

190. Спосіб приготування фармацевтичного грануляту, який **відрізняється** тим, що перемішують разом метилцелюлозу з високою в'язкістю, що складає більше 3000 сантипуаз у кількості від приблизно 450 мг до приблизно 550 мг зі зволожувальним агентом, та їстівною сіллю кальцію з утворенням грануляту.

191. Спосіб за п.190, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють перемішування з змащувальним агентом, при цьому змащувальний агент вибирають з групи, яка складається з стеарату магнію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти або тальку.

192. Спосіб за п.191, який **відрізняється** тим, що змащувальним агентом є стеарат магнію.

193. Спосіб за п.191, який **відрізняється** тим, що додатково містить зволожувальний агент, при цьому зволожувальний агент вибирають з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію або лаурилсульфату магнію.

194. Спосіб за п.193, який **відрізняється** тим, що зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.

195. Спосіб за п.190, який **відрізняється** тим, що істивну сіль кальцію вибирають з групи яка включає двоосновний дигідрат фосфорнокислого кальцію, безводний фосфат кальцію, трикальційфосфат або їх суміш.

196. Спосіб за п.190, який **відрізняється** тим, що гранулят перемішують з екстрагранулярною сумішшю, яку вибирають з групи, що складається з принаймні одного зволожувального агента, змащувального агента, дезінтегрувального агента та їх суміші; та ущільнюють.

197. Спосіб за п.196, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярний дезінтегрувальний агент вибирають з групи, яка містить крохмальний гліколят натрію, натрієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву кроскармелозу, карбоксиметилцелюлозу, вігум, альгінат, агар, гуар, трагакант, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин або кросповідон.

198. Спосіб за п.197, який **відрізняється** тим, що дезінтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію.

199. Спосіб за п.198, який **відрізняється** тим, що крохмальний гліколят натрію присутній у кількості від 3 до 8 мас. %.

200. Спосіб за п.196, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярний зволожувальний агент вибирають з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію або лаурилсульфату магнію.

201. Спосіб за п.196, який **відрізняється** тим, що екстрагранулярний змащувальний агент вибирають з групи, яка складається з стеарату магнію, стеарату натрію, колоїдного діоксиду кремнію, колоїдного діоксиду кремнію, силоїду, стеаринової кислоти або тальку.

202. Спосіб зняття запору у ссавців, які цього потребують, який **відрізняється** тим, що вони приймають ефективну кількість таблеток за будь-яким із пп.1-163.

203. Спосіб за п.202, який **відрізняється** тим, що ссавцем є людина.

204. Спосіб змащення випорожнення у ссавця, що потребує цього, який **відрізняється** тим, що вводять до згаданого ссавця таблетки за будь-яким із пп.1-163.

205. Спосіб за п.204, який **відрізняється** тим, що ссавцем є людина.

Даний винахід стосується поліпшеного способу виготовлення пресованих таблеток, які містять метилцелюлозу і відповідають вимогам стандартів дезінтегрованості за фармакопеею США.

Історія застосування ефірів целюлози, таких як метилцелюлоза і карбоксиметилцелюлоза, свідчить про те, що ці агенти є ефективними при використанні їх як проносного засобу із об'ємним ефектом. Механізм їх дії включає як збільшення вмісту води в екскрементах, так і об'єму самих екскрементів, а також змащування екскрементів, що полегшує звільнення від запору.

Ефіри целюлози вводились як проносний засіб, який збільшується в об'ємі, в дозованих формах, що включають таблетки, суспензії та порошки, які збільшуються в об'ємі, причому останні застосовують як без цукру, так і в складі композицій, які містять велику кількість цукру.

Ефіри целюлози, які вводять у формі суспензій у воді, можуть містити у великих концентраціях цукрозу та інші смакові добавки. В таких композиціях цукор конкурує з ефіром целюлози щодо поглинання води, а це перешкоджає ефіру целюлози пройти достатню гідратацію для утворення гелю. Перевагами використання композицій у формі суспензій є те, що ефір целюлози диспергується в достатній мірі, щоб уникнути будь-якого значного здуття в травному тракті. Однак ці суспензії є в'язкими, напівжелеподібними та візуально непривабливими для споживача. Іншим недоліком є неприємний присмак таких суспензій через відчуття слизу в роті та їх надмірна солодкість. Таким чином, ці дозовані форми не набули значної прихильності з боку споживачів.

Порошки ефірів целюлози із об'ємним ефектом часто демонструють набухання окремих частинок та утворення гелю, тому вони залишаються в нерозчиненому стані при проходженні крізь травний тракт. Крім того, введення порошоків з об'єм-

ним ефектом викликало спазми, нудоту та блювання у деяких пацієнтів. Таким чином, порошки, які збільшуються в об'ємі, не є кращою дозованою формою для ефірів целюлози.

Однак були одержані порошки з об'ємним ефектом, з приємним смаком та привабливим зовнішнім виглядом шляхом додавання води або іншого водною розчинника до сухої порошкоподібної суміші водорозчинного ефіру целюлози та дезінтегрувального агента/підсолоджуючого компонента, звичайно цукру. Ця технологія викладена в [патенті ЮАР №841044], опублікованому 26 вересня 1984р. Недолік цих композицій, стосується того, що їх поживна цінність становить приблизно 400 калорій на дозу, в першу чергу внаслідок великого вмісту цукру. Така висока калорійність є неприйнятною для звичайних споживачів або користувачів, які страждають від розладів, пов'язаних з рівнем цукру в крові, включаючи діабетиків. Люди похилого віку є звичайно тим прошарком населення, який страждає від запорів, і вони частіше використовують проносні засоби, крім того, вони також часто страждають від розладів, пов'язаних з рівнем цукру в крові. Споживання цукру у великій кількості може негативним чином посилити розлади, пов'язані з рівнем цукру в крові.

Як альтернатива порошкам з великим вмістом цукру, які збільшуються в об'ємі, були запропоновані ефіри целюлози в цукровій оболонці. Такі композиції мають:

1) менший вміст цукру, такого як натуральний цукор або комбінації цукрів, таких як тверді частинки цукрози, глюкози, фруктози або кукурудзяного сиропу;

2) меншу поживну цінність та

3) вони добре диспергуються в холодних водних розчинниках.

Проносний засіб, який набухає і містить метилцелюлозу як активний інгредієнт, Citrucel® Orange

Flavor вперше було випущено на ринок в 1986р. Цей продукт містить 15г цукрози в дозі для дорослих, яка складає 19г, що відповідає дозі метилцелюлози, яка дорівнює 2г. Для зниження вмісту цукру в цьому продукті в 1988р. була розроблена та випущена композиція на основі натуральних смакових добавок з меншою поживною цінністю, яка містить лише 1г цукрози. Додатковий патентний захист цього продукту направлено на одержання порошку, який не містить цукру та практично зовсім не є калорійним. Продукт, до складу якого входить підсолджувач, що не містить цукру, агент, що сприяє розпаду, інші наповнювачі та смакові добавки, було випущено на ринок в 1991р. під маркою Sugar Free Citrucel® Orange Flavor.

В цій галузі техніки все ще залишається потреба в розробці здатної до швидкого розпаду твердої дозованої форми агента, що збільшується в об'ємі, переважно метилцелюлози, яку можна легко одержувати та транспортувати, яка не містить цукру та яку можна легко вводити споживачеві, що страждає на розлади, пов'язані з рівнем цукру в крові, або, наприклад, діабетикам.

Даний винахід стосується поліпшеного способу виготовлення швидко розчинних таблеток на основі метилцелюлози, які відповідають стандартам дезинтегрованості за фармакопеею США. Метилцелюлозу пресують в таблетки, які містять істивну сіль кальцію в кращих співвідношеннях за масою. Краще, коли таблетки швидко розпадаються *in vitro* в 0,1 N соляній кислоті та воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Загалом вважається, що ефіри целюлози у формі таблеток не можуть швидко розчинятись в травному тракті через те, що ефіри целюлози є дуже гігроскопічними. Кажуть, що верхня частина таблетки утворює гелеподібний гідрат, який утримує таблетку від розпаду та значно затримує гідратацію нижньої частини таблетки. Даний винахід вирішує цю проблему, яка є загально визнаною в цій галузі техніки, і включає отримання нової композиції та спосіб одержання, згідно з яким одержують швидко розчинну таблетку на основі метилцелюлози. Таблетки одержують згідно з новим способом, який включає метод вологої грануляції при сильному зусиллі зсуву з подальшим висушуванням в псевдоспринжованому шарі, подрібненням, змішуванням з іншими інгредієнтами та пресуванням.

Даний винахід стосується таблетки на основі метилцелюлози, яка містить метилцелюлозу з в'язкістю >1000 сантипуаз і принаймні один наповнювач, вибраний з істивної солі кальцію. Зрозуміло, що композиція буде також включати розріджувачі та наповнювачі, добре відомі підготовленому фахівцю.

Композиції таблетки, згідно з винаходом, мають переваги над іншими дозованими формами метилцелюлози завдяки зручності їх введення та швидкому розпаду. На відміну від цього за допомогою звичайного пристрою для визначення розчинності було встановлено, що таблетки з метилцелюлози, одержані у вигляді композиції, що включає 100 масових відсотків метилцелюлози у формі капсульованої таблетки вагою 0,5г, не розпадаються в 0,1N HCl навіть за дві години. Дані

таблетки повинні розчинятись в 0,1N HCl приблизно через 20-30 хвилин, краще - приблизно за 10-19 хвилин, а ще краще - менш, ніж за 10 хвилин, а у воді таблетки повинні розчинятись приблизно за 25-30 хвилин, краще - приблизно за 15-24 хвилин, а ще краще - менш, ніж за 15 хвилин.

Встановлено, що метилцелюлоза з малою молекулярною вагою (м.в.) є менш ефективною для використання її як проносного засобу і, таким чином - менш придатною для застосування в композиціях швидко розчинних таблеток. Метилцелюлоза з більшою молекулярною вагою є, таким чином, як придатною, так і необхідною для використання в даному винаході. Волокна повинні мати в'язкість, достатню для утворення гелю та утримувати воду в кишечнику для забезпечення достатнього набухання екскрементів та їх пом'якшення, оскільки це є умовою використання вказаних волокон як проносного засобу.

Шляхом застосування методів тестування для метилцелюлози в стандартних умовах, які можна знайти в Фармакопії США XXII, с.894, спосіб визначення уявної в'язкості метилцелюлози [USP XXII, р. 894, Apparent Viscosity method for Methylcellulose], або в Довіднику по фармацевтичним носіям, APhA [Handbook of Pharmaceutical Excipients, AphA], було встановлено, що краща метилцелюлоза для даного застосування повинна мати в'язкість >1000 сантипуаз (спз), краще >2000 сантипуаз, ще краще >3000 сантипуаз, а найкраще >4000 сантипуаз. Метилцелюлоза з більшою молекулярною вагою, ніж вказана вище, є також придатною, однак комерційна доступність метилцелюлози такого ґатунку є обмеженою. В даний час верхня межа комерційної доступності становить приблизно 6000спз, що знаходиться в межах цього винаходу. Доступним в даний час продуктом метилцелюлози для застосування в даному винаході є Methocel A4M, що виробляється компанією Дау Хемікал Компані в м. Мідленд, штат Мічиган (Dow Chemical Company, Midland, Michigan) під маркою Dow Methocel A4M з в'язкістю приблизно від 3000 до 5600спз, що становить від 75% до 140% від в'язкості, яка є придатною для даного застосування.

Деякі з додаткових розріджувачів або наповнювачів придатних для застосування в даній композиції є, переважно, агентами набухання і можуть включати, не обмежуючись цим, мікрокристалічну целюлозу різних ґатунків, таку як Avicel PH101, Avicel PH102 та Avicel PH200, кукурудзяний крохмал (Corn крохмаль), або Крохмаль 1500.

Істивні кальцієві солі, придатні для даного застосування, включають, але цим не обмежують: дигідрат вторинного кислого фосфату кальцію, безводний фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію, або їх суміш. Кращою істивною сіллю кальцію є вторинний кислий фосфат кальцію у формі дигідратної солі, крім того, така сіль проявляє добру здатність до пресування.

Якщо додають мікрокристалічну целюлозу, вона переважно повинна мати розмір часток приблизно від 50 до 180 мікронів, краще - приблизно 50. Avicel PH101 має середній розмір частинок приблизно 50 мікронів; Avicel PH102 має середній розмір частинок приблизно 100 мікронів; та Avicel

RH200 має середній розмір частинок приблизно 190 мікронів. Кращою мікрокристалічною целюлозою є Avicel RH101. Слід відзначити, що співвідношення метилцелюлози до їстівної солі кальцію і додаткових розріджувачів буде залежати від вибраного розріджувача, причому точність визначення необхідних співвідношень знаходиться в межах обсягу знань фахівця в даній галузі.

Придатні співвідношення для певних розріджувачів наведені нижче:

Для метилцелюлози: вторинного кислого фосфату кальцію, дигідрату - приблизно від 2 до 4:1, краще - приблизно від 2,6-3,1:1.

Для метилцелюлози: фосфату кальцію, безводного, приблизно від 2 до 4:1, краще, приблизно від 3,1:1.

Для метилцелюлози: трьохосновного фосфату кальцію, WG® - приблизно від 2 до 4:1, краще - приблизно від 3,1:1.

Для метилцелюлози: мікрокристалічної целюлози - приблизно від 2:1 до 14:1. Для Avicel RH101 - переважно приблизно від 2,2-13,5:1; для Avicel RH102 - приблизно від 2,4-8,3:1; та для Avicel RH200 - приблизно від 2,4-4:1.

Для метилцелюлози: кукурудзяного крохмалю (Corn крохмаль) - приблизно від 7,5 до 15, краще - приблизно від 13,5:1.

Для метилцелюлози: Крохмаль 1500, приблизно від 2,0 до 5,0:1, краще - приблизно від 2,4:1.

Для метилцелюлози: Explotab - приблизно від 5 до 25:1, краще - приблизно від 8,1 до 21,3:1.

Зрозуміло, що при використанні їстівних солей кальцію, композиція повинна також містити інгредієнт, який утримує гранули разом, тобто зв'язувальний агент. Кращим зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон (ПВП) або наведені нижче альтернативні агенти.

Додатково до вищенаведених їстівної(их) солі(ей) кальцію, розріджувачів або наповнювачів, застосування яких не є обов'язковим, та зв'язувального(их) агента(ів), композиція може також містити, але не обмежуючись цим, додаткові компоненти, такі як зволожувальний агент, дезинтегрувальні (супер)агенти(и), вторинний(и) зв'язувальний(и) агент(и), барвник(и) або агент(и) для забарвлення, та змащувачі, які переважно використовують для приготування таблетки, яка добре зволожується, швидко розчинюється в 0,1 N соляній кислоті та воді і відповідає стандартам випробовувань фармакопії США для метилцелюлози.

Кращим зволожувальним агентом є лаурилсульфат натрію.

Кращим змащувачем є стеарат магнію.

Кращим зв'язувальним агентом є полівінілпіролідон або ПВП, такий як Povidone 29K/32. Краще, коли ПВП присутній в кількості приблизно від 4 до 6,5% по масі.

Кращим дезинтегрувальним агентом є крохмальний гліколят натрію, такий як Explotab®. Краще, коли крохмальний гліколят натрію присутній в кількості приблизно від 3 до 8% ваг./ваг.

Запропоновані співвідношення у масових відсотках різних композицій різноманітних наповнювачів та розріджувачів, які будуть вводити в композиції та використовуватись в комбінації,

наведені нижче. Хоча не всі з цих співвідношень включають їстівні солі кальцію, вони є лише ілюстративними для даного винаходу, і підготовлений фахівець легко зрозуміє, як одержати композицію продукту даного винаходу з додаванням їстівних солей кальцію.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат: Povidone 29K/32:стеарат магнію =0,38-0,40:3,5-7,9:20,6-24,8:4,0-6,5:0,5-1,0.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: трьохосновний фосфат кальцію WG® : Povidone 29K/32:стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: фосфат кальцію, безводний: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,40:3,5:21,6:6,4:1,0.

Метилцелюлоза: лаурилсульфат натрію (ЛСН) - приблизно від 60 до 170:1, краще - приблизно від 155:1-170:1.

Метилцелюлоза: Povidone, краще ПВП 29K/32 - приблизно від 8 до 22:1, краще - приблизно від 10,4:1-16,7:1.

Метилцелюлоза: стеарат магнію - приблизно від 50 до 150:1, краще - приблизно від 58-132:1.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: Avicel RH101®: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,35-0,46:3,05-6,17:4,38-27,13:4,38-6,66:0,76-1,14.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: Avicel RH102®: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,35-0,46:4,9-6,17:9,21-25,53:4,38-6,66:0,76-1,14.

Лаурилсульфат натрію: Avicel RH200®: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,38-0,42:19,27-25,53:5,99-6,66:0,94-1,04.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: кукурудзяний крохмаль: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,36-0,38:3,66-7,07:4,35-4,68:4,35-4,68:0,88-0,95.

Лаурилсульфат натрію: Explotab: Крохмаль-1500®: Povidone 29K/32: стеарат магнію =0,36-0,38:3,66-7,07:24,05-25,89:4,35-4,68:0,88-0,95.

Не бажаючи бути обмеженими вказаними вище наповнювачами, також можна бути використати і вказані нижче альтернативні агенти.

Альтернативні змащувачі, окрім стеарату магнію, включають, але цим не обмежують: стеарат кальцію, стеарат натрію, Cab-O-Sil, Syloid, стеаринову кислоту і тальк.

Альтернативні зв'язувальні агенти, окрім ПВП, включають, але цим не обмежують: гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, акацію, желатин, трагакант, крохмаль, заздалегідь переведений в гелеподібний стан, та крохмаль в звичайному стані.

Альтернативні агенти, що сприяють розпаду, окрім Explotab®, включають, але цим не обмежують: натрієву карбоксиметилцелюлозу, Ac-di-sol®, карбоксиметилцелюлозу, камедь, альгінати, агар, гуар, трагакант, плоди рожкового дерева, карайю, пектин та кросповідон.

Альтернативні зволожувальні агенти, окрім лаурилсульфату натрію, включають, але цим не обмежують, лаурилсульфат магнію.

Всі ці композиції можна приготувати з цукром або без нього. Композиція без цукру має перевагу, яка полягає в тому, що її можна без побоювань вводити споживачам, які страждають на розлади, пов'язані з рівнем цукру в крові, або діабетикам,

які потребують таких препаратів.

Іншою перевагою даного винаходу є те, що композиції містять кальцій, такий як дигідрат вторинного кислого фосфату кальцію. Ці композиції, наприклад, включають приблизно 80мг/дозу, при умові 0,5мг/таблетка X 2таблетки/дозу метилцелюлози. При потребі кількість кальцію в цих таблетках можна збільшити для підвищення терапевтичної цінності для споживача.

Кількість метилцелюлози, що присутня в кожній дозі, а також кількість доз проносного засобу, який приймають за день, залежить від віку, статі, ваги тіла пацієнта, серйозності проблем колірного конкретного пацієнта, порад лікаря-куратора при його наявності, особливостей смаку та звичок пацієнта. Таким чином, таблетки, згідно з винаходом, можна приймати шляхом введення однієї дози, яка може складатись з таблетки, що містить настільки велику кількість метилцелюлози, як 500-1000мг, або введенням цілого ряду менших доз, які містять настільки малу кількість, як 250мг метилцелюлози на таблетку. Для досягнення ефекту найкраще, коли кожна таблетка буде містити приблизно 500мг метилцелюлози, а пацієнт може приймати 1 - 2 таблетки за дозу. Таке дозування, яке складає 1000мг, буде забезпечувати оптимальну ефективність процесу спорожнення. Таким чином, краще, коли вміст метилцелюлози в таблетці переважно знаходиться в межах від 450мг до 550мг, краще - приблизно 500мг; або альтернативно -приблизно від 200мг до 300мг для меншої таблетки, краще - приблизно 250мг; або навіть в прирощенні для таблетки з вмістом метилцелюлози приблизно 125мг, тобто від 75 до 175мг.

Хоча краще, коли пресовані таблетки не мають покриття, але якщо в цьому є потреба, їх можна покрити будь-яким придатним покривним агентом, відомим в цій галузі техніки. Зручними покривними агентами є такі агенти, які використовуються для забезпечення миттєвого вивільнення і добре розчиняються в шлунковому соці. Такі покривні агенти добре відомі фахівцям в цій галузі техніки і включають, але цим не обмежують: гідроксипропілметилцелюлозу або метилцелюлозу, або 20% маси покривного агента Opadry II, Orange зі смаком апельсина у воді. Як можна буде побачити в робочих прикладах, можливі різні комбінації інтра- та екстрагранульованих сумішей з використанням наведених інгредієнтів. Загалом метилцелюлозу з високою в'язкістю, таку як Methocel A4M, гранулюють спершу зі зв'язувальним агентом, таким як повідон, зволожувальним агентом, таким як лаурилсульфат натрію, та придатним барвником для одержання інтрагранульованої суміші, яку потім гранулюють. Ці гранульовані компоненти потім

змішують з додатковими зволожувальними та де-зінтегровувальними агентами і нарешті перемішують зі змащувачем. Одержану гранульовану суміш потім перемішують і пресують в таблетки згідно з даним винаходом.

Таким чином, в одному аспекті даний винахід стосується способу одержання композиції у формі таблетки, який включає:

а) змішування до утворення інтрагранульованої суміші метилцелюлози з високою в'язкістю, яка становить >3000спз, зволожувального агента, повідону або крохмального гліколяту натрію та істивної солі кальцію і

б) додавання до суміші, одержаній на стадії (а), водного розчину ПВП або, альтернативно, розпилювання на суміш, одержану на стадії (а), водного розчину ПВП, одержання гранулятів і

в) перемішування разом екстрагранульованої суміші істивної солі кальцію, зволожувального агента, повідону або крохмального гліколяту натрію та істивної солі кальцію або їх суміші, і

г) ущільнювання грапулятів зі стадії (б) з екстрагранульованою сумішшю зі стадії (в).

В іншому аспекті даний винахід стосується способу приготування фармацевтичної таблетки, причому цей спосіб включає змішування:

а) гранулятів, які містять метилцелюлозу з високою в'язкістю, яка становить >3000спз, зволожувальний агент, повідон або крохмальний гліколят натрію, істивну сіль кальцію, і

б) перемішування разом екстрагранульованої суміші істивної солі кальцію, зволожувального агента, змащувального агента, повідону або крохмального гліколяту натрію, або їх суміші, і

в) ущільнювання гранулятів зі стадії (б) з гранульованою сумішшю зі стадії (а) і

г) пресування в таблетку.

Ще в одному аспекті даний винахід стосується способу звільнення від запору шляхом збільшення вмісту води в екскрементах або забезпечення змащувального ефекту на екскременти в організмі ссавця, який потребує цього, причому вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцю ефектної кількості метилцелюлози з високою в'язкістю, пресованої в таблетку з придатним розріджувачем.

Способи приготування

Наведені нижче приклади ілюструють винахід, але не мають наміру обмежити його. Всі компоненти та співвідношення у відсотках наводяться по вазі, якщо не вказано інше. Час розпаду композицій, що описані в Таблицях, наведених нижче, були одержані за допомогою звичайного пристрою для визначення часу розпаду.

Приклад 1

Таблиця I

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт	Фаза А	
Methocel A4M	0,5000	67,27
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,98
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,46
деіонізована вода	Решта	Решта

Фаза В		
Фаза А	0,5875	79,04
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0260	3,50
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	16,75
стеарат магнію	0,0038	0,51
Всього:	0,7433	100,00

Спосіб отримання швидко розчинної таблетки на основі метилцелюлози реалізують з використанням інгредієнтів в таких співвідношеннях, які відповідають наведеному в Таблиці 1, використовуючи стадії процесу, які наведені нижче:

1. Приготування розчину Povidone 29K/32 (ПВП).

ПВП в обумовленій кількості зважували і додавали до зваженої кількості води та перемішували, доки ПВП повністю не розчинився.

2. Приготування Фази А.

Точно відміряну кількість Methocel A4M, вторинного кислого фосфату кальцію, дигідрату, лаурилсульфату натрію, та агента для забарвлення, такого як будь-який придатний барвник FD&C Aluminium, завантажували в гранулятор Key з великим зусиллям зсуву і перемішували протягом 10 хвилин при швидкості мішалки 1350б./хв. та швидкості руху різаків, що становила 10%. Розчин ПВП розпилювали на суміш в грануляторі при швидкості приблизно >200мл/хв. Як тільки розчин ПВП закінчився, різак зупинили. Змішування в грануляторі продовжували, доки опір не досяг рівня 130-135 ватт, при цьому занотували час, необхідний для досягнення цієї потужності. Після закінчення процесу вологої грануляції зразок вивантажували для визначення втрат при висушуванні (% ВПВ). Вологі гранули висушували в сушарці з псевдозрідженням шаром Aeromatic Fluid порціями, доки ВПВ не досягли рівня приблизно 1,0-3,0%. Температуру повітря в сушарці з псевдозрідженням шаром підтримували на рівні приблизно 90-95°C, при цьому було виявлено, що зразок став сухим, коли температура повітря на виході становила приблизно 32-52°C. Висушені гранули подрібнювали крізь сито з розмірами отворів # 12 в млині Fitz Mill на високій швидкості. Гранули зважували та визначали вихід у відсотках. Визначали вміст води для сухих гранул. З гранул виділяли зразок та аналізували його для визначення функції розподілу розмірів часток, насипної густини та густини після висипання крізь отвір, показника плинності та проводили дослідження вологості. Гранули зважували та проводили розрахунки інгредієнтів Фази В на основі ваги гранул, що залишилися.

3. Приготування кінцевої суміші.

До зважених та подрібнених гранул, одержаних з Фази А, яка описана вище, у V-подібний змішувач додавали лаурилсульфат натрію, крохмальний гліколят натрію (Explotab®) та вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат в обумовленій кількості та перемішували протягом 10 хвилин. Потім до суміші додавали стеарат магнію та перемішували протягом додаткових 3 хвилин або бли-

зко цього. Зразки з різних частин V-подібного змішувача вивантажували та піддавали аналізу на однорідність суміші. Зразок з кінцевої суміші аналізували для визначення функції розподілу розмірів часток, насипної густини та густини після висипання крізь отвір, показника плинності та проводили дослідження вологості. Потім гранули зважували.

4. Стискання таблеток на основі метилцелюлози.

Кінцеву суміш завантажували в накопичувач преси для видавлювання таблеток Stokes з одним перфоратором «F» та пресували в капсульовані таблетки за допомогою придатного інструмента. Кінцева твердість, досягнення якої ставили за мету, знаходиться в межах 10-25, краще 8-12 одиниць твердості по склероскопу (OTC), вага кожної таблетки, досягнення якої ставили за мету, становить переважно менше за 750мг, розрахована крихкість становить менше 2,0%, краще - менше 1,0%, а час розпаду, досягнення якого ставили за мету, становить 30 хвилин у воді та кислоті (коротші відрізки часу, що становлять менше 10 хвилин є кращими, ще кращими є відрізки часу, що становлять менше 8 хвилин в 0,1 N в соляній кислоті та менше 15 хвилин у воді, при цьому перевага віддається часу розпаду приблизно 8 хвилин). Таблетки запаковували в мішечки Ziplock. Таблетки досліджували на відхилення у вазі, твердість, розпад у кислоті і воді, крихкість, вміст води (% ВГШ), твердість, в'язкість та однорідність вмісту.

Композиція, наведена в Таблиці 1, показала час розпаду менше 5 хвилин в 0,1 N HCl та менше 9 хвилин у воді, що було визначено за допомогою звичайного методу згідно з фармакопеею США, використовують пристрою для визначення часу розпаду з дисками.

Слід відзначити, що в Прикладах 2-6 та 11-15 описані композиції на основі Avicel, а в Прикладах 7-10 наведені композиції, які не містять наповнювачів на основі їстівної солі кальцію. Ці композиції є чисто ілюстративними, при цьому до їх складу можна ввести їстівні солі кальцію, якщо в цьому є потреба, використовуючи методики винаходу та робочих Прикладів 1, 16-23.

Приклад 2

Композиція, яка містила як Avicel PH101®, так і Explotab® в інтра- та екстрагранульованій формі, як це видно з Таблиці II нижче, показала середній час розпаду, який становив менше 1 хвилини в 0,1 N HCl при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця II

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	60,31
Avicel PH101®	0,0370	4,46
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,46
Explotab®	0,0300	3,62
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6055	73,03
лаурилсульфат натрію	0,0017	0,21
крохмальний гліколят натрію	0,0253	3,05
Avicel PH101®	0,1880	22,67
стеарат магнію	0,0086	1,04
Всього:	0,8291	100,00

Приклад 3

Композиція, яка містила Avicel PH101® в інтра-гранульованій формі, Avicel PH102® і Explotab® в інтра- та екстрагранульованій формі, як це видно з Таблиці III нижче, показала середній час розпаду,

який становив менше 3 хвилин в 0,1 N HCl при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця III

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	59,24
Avicel PH101®	0,0370	4,38
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,38
Explotab®	0,0300	3,56
барвник/агент для забарвлення	0,0040	0,47
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6095	72,21
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
крохмальний гліколят натрію	0,0220	2,61
Avicel PH102®	0,2035	24,11
стеарат магнію	0,0075	0,89
Всього:	0,8440	100,00

Приклад 4

Композиція, яка містила Avicel PH101® в інтра-гранульованій формі, Avicel PH102® і Explotab® в інтра- та екстрагранульованій формі, як це видно з Таблиці IV нижче, показала середній час розпаду,

який становив менше 2 хвилин в 0,1 N HCl при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця IV

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	59,52
Avicel PH101®	0,0370	4,41
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,41
Explotab®	0,0300	3,57
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6055	72,08
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
крохмальний гліколят натрію	0,0220	2,62
Avicel PH102®	0,2035	24,23
стеарат магнію	0,0075	0,89
Всього:	0,8400	100,00

Як альтернативний варіант втілення Прикладу 4 на час розпаду випробовували варіант компози-

ції, наведеної в Таблиці IV, з покриттям. Розчин для покриття, який використовували, складався з

20% маси покривного агента Opadry II, Orange зі смаком апельсина у воді. Середній час розпаду покритих таблеток становив менше 1 хвилини в 0,1 N HCl при $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Приклад 5

Композиція, яка містила Avicel PH101® в інтра-

гранульованій формі, Avicel PH102® в екстрагранульованій формі і Explotab® в інтра- та екстрагранульованій формі, як це видно з Таблиці V нижче, показала середній час розпаду, який становив менше 1 хвилини в 0,1 N HCl при $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця V

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	60,24
Avicel PH101®	0,0370	4,46
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,46
Explotab®	0,0300	3,62
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6055	72,95
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
крохмальний гліколят натрію	0,0110	1,33
Avicel PH102®	0,2045	24,64
стеарат магнію	0,0075	0,90
Всього:	0,8300	100,00

Приклад 6

Композиція, яка містила Avicel PH101® в інтрагранульованій формі, Avicel PH102® в екстрагранульованій формі і не містила Explotab®, як це видно з Таблиці IV нижче, показала середній час розпаду, який становив менше 3 хвилин в 0,1 N HCl та менше 2 хвилин при $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$, що було

встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду. Відрізки часу розпаду, визначені за допомогою звичайного пристрою для визначення часу розпаду, становили приблизно 1 хвилину в кислоті та менше 2 хвилин у воді.

Таблиця VI

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	67,94
Avicel PH101®	0,0370	5,03
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
Povidone 29K/32	0,0370	5,03
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,14
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5765	78,34
лаурилсульфат натрію	0,0011	0,15
Avicel PH102®	0,1527	20,75
стеарат магнію	0,0056	0,76
Всього:	0,7359	100,00

Приклад 7

Композиція, яка містила кукурудзяний крохмаль в інтрагранульованій формі, Крохмаль 1500 в екстрагранульованій формі і не містила Explotab®, як це видно з Таблиці VII нижче, показала серед-

ній час розпаду, який становив менше 16 хвилин в ОД N HCl при $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця VII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	63,29
кукурудзяний крохмаль	0,0370	4,68
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Povidone 29K/32	0,0370	4,68
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,13
деіонізована вода	Решта	Решта

Фаза В		
Фаза А	0,5765	72,97
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Крохмаль 1500®	0,2045	25,89
стеарат магнію	0,0075	0,95
Всього:	0,7900	100,00

Приклад 8

Композиція, яка містила кукурудзяний крохмаль в інтрагранульованій формі, Крохмаль 1500 в екстрагранульованій формі та інтрагранульований Explotab®, як це видно з Таблиці VIII нижче, пока-

зала середній час розпаду, який становив менше 14 хвилин в 0,1 N HCl при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця VIII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	61,00
кукурудзяний крохмаль	0,0370	4,51
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,51
Explotab®	0,0300	3,66
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,12
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6065	73,98
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Крохмаль 1500®	0,2045	24,93
стеарат магнію	0,0075	0,91
Всього:	0,8200	100,00

Приклад 9

Композиція, яка містила кукурудзяний крохмаль в інтрагранульованій формі, Крохмаль 1500 в екстрагранульованій формі, а також як інтра- так і екстрагранульований Explotab®, як це видно з Таблиці IX нижче, показала середній час розпаду,

який становив менше 13 хвилин в 0,1 N HCl при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця IX

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	59,88
кукурудзяний крохмаль	0,0370	4,43
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,43
Explotab®	0,0300	3,59
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,12
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6065	72,63
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Крохмаль 1500	0,2045	24,49
Explotab®	0,0150	1,80
стеарат магнію	0,0075	0,90
Всього:	0,8350	100,00

Приклад 10

Композиція, яка містила кукурудзяний крохмаль в інтрагранульованій формі, екстрагранульований Крохмаль 1500, а також як інтра-, так і екстрагранульований Explotab® (в більшій кількості, ніж наведено вище в Прикладі 9, Таблиця IX), як це

видно з Таблиці X нижче, показала середній час розпаду, який становив менше 11 хвилин в 0,1 N HCl та менше 18 хвилин у воді при 37±0,5°C, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця X

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	58,82
кукурудзяний крохмаль	0,0370	4,35
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Povidone 29K/32	0,0370	4,35
Explotab®	0,0300	3,53
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,12
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6065	71,35
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,18
Крохмаль 1500®	0,2045	24,05
Explotab®	0,0300	3,54
стеарат магнію	0,0075	0,88
Всього:	0,8500	100,00

Приклад 11

Були одержані композиції, які містили Avicel PH101® у інтрагранульованій формі та різні рівні екстрагранульованого Avicel PH102® (як показано в Прикладах 6, 7 та 8 вище), для визначення їх впливу на час розпаду таблеток.

Композиція в Таблиці XI нижче показала середній час розпаду, який становив менше 1 хвилини

в 0,1 N HCl та менше 2 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Звичайний пристрій для визначення часу розпаду показав час, який становив менше 1 хвилини як в кислоті, так і у воді.

Таблиця XI

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	62,42
Avicel PH101®	0,0370	4,62
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Povidone 29K/32	0,0480	5,99
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,12
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	73,34
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Avicel PH102®	0,2045	25,53
стеарат магнію	0,0075	0,94
Всього:	0,8010	100,00

Приклад 12

Композиція в Таблиці XII показала середній час розпаду, який становив менше 5 хвилин в 0,1 N HCl та менше 7 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного

пристрою для визначення часу розпаду. Звичайний пристрій для визначення часу розпаду показав час, який становив менше 5 хвилин в кислоті та менше 8 хвилин у воді.

Таблиця XII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	69,35
Avicel PH101®	0,0370	5,13
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,21
Povidone 29K/32	0,0480	6,66
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,14
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	81,48
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,21
Avicel PH102®	0,1245	17,27
стеарат магнію	0,0075	1,04
Всього:	0,7210	100,00

Приклад 13

Композиція в Таблиці XIII показала середній час розпаду, який складав менше 10 хвилин в 0,1 N HCl та менше 14 хвилин у воді при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного

пристрою для визначення часу розпаду. Звичайний пристрій для визначення часу розпаду показав час, який складав менше 14 хвилин в кислоті та менше 22 хвилин у воді.

Таблиця XIII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	76,10
Avicel PH101®	0,0370	5,63
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,23
Povidone 29K/32	0,0480	7,31
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,15
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	89,42
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,23
Avicel PH102®	0,0605	9,21
стеарат магнію	0,0075	1,14
Всього:	0,6570	100,00

Приклад 14

Були приготовані дві композиції, які містили Avicel PH101® в інтрагранульованій формі з різними рівнями екстрагранульованого Avicel PH200® (наведеними в Таблиці XIV та XV внизу) для того, щоб спостерігати за впливом на час розпаду таблеток.

Композиція в Таблиці XIV показала середній

час розпаду, який складав менше 7 хвилин в 0,1 N HCl та менше 9 хвилин у воді при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду. Звичайний пристрій для визначення часу розпаду показав час, який складав менше 8 хвилин в кислоті та менше 13 хвилин у воді.

Таблиця XIV

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	64,42
Avicel PH101®	0,0370	4,62
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Povidone 29K/32	0,0480	5,99
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,12
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	73,34
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
Avicel PH200®	0,2045	25,53
стеарат магнію	0,0075	0,94
Всього:	0,8010	100,00

Приклад 15

Композиція в Таблиці XV показала середній час розпаду, який складав менше 4 хвилин в 0,1 N HCl та менше 7 хвилин у воді при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного

пристрою для визначення часу розпаду. Звичайний пристрій для визначення часу розпаду показав час, який складав менше 5 хвилин в кислоті та менше 9 хвилин у воді.

Таблиця XV

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	69,35
Avicel PH101®	0,0370	5,13
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,21
Povidone 29K/32	0,0480	6,66
барвник/агент для забарвлення	0,0010	0,14
деіонізована вода	Решта	Решта

Продовження таблиці XV

Фаза В		
Фаза А	0,5875	81,48
лаурилоульфат натрію	0,0015	0,21
Avicel PH200®	0,1245	17,27
стеарат магнію	0,0075	1,04
Всього:	0,7210	100,00

Приклад 16

Композиція, яка містить джерело кальцію з інтрагранульованого та екстрагранульованого напо-
внювача, вторинний кислий фосфат кальцію, дигі-
драт з екстрагранульованим Explotab®, наведена в
Таблиці XVI.

Композиція в Таблиці XVI показала середній
час розпаду, який складав менше 6 хвилин в 0,1 N

HCl та менше 9 хвилин у воді при 37±0,5°C, що
було встановлено за допомогою автоматичного
пристрою для визначення часу розпаду. Звичай-
ний пристрій для визначення часу розпаду показав
час, який складав менше 5 хвилин в кислоті та
менше 12 хвилин у воді.

Таблиця XVI

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	66,93
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,95
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
F, D та C жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,43
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	78,65
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0260	3,48
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	16,67
стеарат магнію	0,0075	1,00
Всього:	0,7470	100,00

Приклад 17

Композиція, яка містить джерело кальцію з ін-
трагранульованого та екстрагранульованого напо-
внювача, вторинний кислий фосфат кальцію, дигі-
драт з більшим вмістом екстрагранульованого
Explotab®, ніж в Прикладі 17, наведена далі в Таб-
лиці XVII.

Композиція в Таблиці XVII показала середній

час розпаду, який складав менше 9 хвилин в 0,1 N
HCl та менше 14 хвилин у воді при 37±0,5°C, що
було встановлено за допомогою автоматичного
пристрою для визначення часу розпаду. Звичай-
ний пристрій для визначення часу розпаду показав
час, який складав менше 6 хвилин в кислоті та
менше 12 хвилин у воді.

Таблиця XVII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	65,19
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,82
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
F, D та C жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,26
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6105	79,60
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0230	3,00
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	16,23
стеарат магнію	0,0075	0,97
Всього:	0,7670	100,00

Приклад 18

Композиції, яка містять джерело кальцію з ін-
трагранульованого та екстрагранульованого напо-
внювача, вторинний кислий фосфат кальцію, дигі-
драт з різними рівнями екстрагранульованого
Explotab® в комбінації зі схожою кількістю інтраг-

ранульованого Explotab®, наведені далі в Таблиці
XVIII та XIX (Приклад 19). Композиція в Таблиці
XVIII показала середній час розпаду, який складав
менше 6 хвилин в 0,1 N HCl та менше 11 хвилин у
воді при 37±0,5°C, що було встановлено за допо-
могою автоматичного пристрою для визначення

часу розпаду.

Таблиця XVIII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	65,19
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,82
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят нагрію	0,0230	3,00
F, D та C жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,26
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6105	79,60
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0230	3,00
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	16,23
стеарат магнію	0,0075	0,97
Всього:	0,7670	100,00

Приклад 19

Композиція в Таблиці XIX показала середній час розпаду, який складав менше 9 хвилин в 0,1 N

НСІ та менше 14 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця XIX

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	63,86
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,73
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
крохмальний гліколят натрію	0,0230	2,94
F, D та C жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,13
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,6105	77,97
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
крохмальний гліколят натрію	0,0390	4,98
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	15,90
стеарат магнію	0,0075	0,96
Всього:	0,7830	100,00

Приклад 20

Композиції, які містять джерело кальцію з інтрагранульованого та екстрагранульованого напоювача, вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат з екстрагранульованим Explotab®, наведені далі в Таблиці XX та XXI (Приклад 21). Композиція

в Таблиці XX показала середній час розпаду, який складав менше 5 хвилин в 0,1 N ПСІ та менше 13 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця XX

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	66,89
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,95
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
F, D та C жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0300	4,01
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5695	76,19
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0445	5,95
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1245	16,66
стеарат магнію	0,0075	1,00
Всього:	0,7475	100,00

Приклад 21
Композиція в Таблиці XXI показала середній час розпаду, який складав менше 7 хвилин в 0,1 N

НСІ та менше 9 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою звичайного методу для визначення часу розпаду.

Таблиця XXI

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	64,52
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,0370	4,77
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
F, D та С жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,19
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	75,81
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,19
крохмальний гліколят натрію	0,0235	3,03
вторинний кислий фосфат кальцію, дигідрат	0,1550	20,00
стеарат магнію	0,0075	0,97
Всього:	0,7750	100,00

Приклад 22
Композиція, яка містить джерело кальцію з інтрагранульованого та екстрагранульованого наповнювача, фосфат кальцію, безводний з екстрагранульованим Explotab®, наведена далі в Таблиці XXII.

Композиція в Таблиці XXII показала середній час розпаду, який складав менше 11 хвилин в 0,1 N HCl та менше 19 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця XXII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	66,93
фосфат кальцію, безводний	0,0370	4,95
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
F, D та С жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,43
деіонізована вода	Решта	Решта
Фаза В		
Фаза А	0,5875	78,65
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0260	3,48
фосфат кальцію, безводний	0,1245	0,67
стеарат магнію	0,0075	1,00
Всього:	0,7470	100,00

Приклад 23
Композиція, яка містить джерело кальцію з інтрагранульованого та екстрагранульованого наповнювача, трьохосновний фосфат кальцію - WG® з екстрагранульованим Explotab®, наведена далі в Таблиці XXIII.

Композиція в Таблиці XXIII показала середній час розпаду, який складав менше 13 хвилин в 0,1 N HCl та менше 24 хвилин у воді при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що було встановлено за допомогою автоматичного пристрою для визначення часу розпаду.

Таблиця XXIII

Склад	г/таблетка	(% маси)
Таблетки на основі метилцелюлози для ковтання		
Інгредієнт		
Фаза А		
Methocel A4M	0,5000	66,93
трьохосновний фосфат кальцію - WG®	0,0370	4,95
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
F, D та С жовтий #6	0,0010	0,13
Povidone 29K/32	0,0480	6,43
деіонізована вода	Решта	Решта

Продовження таблиці XXIII

Фаза В		
Фаза А	0,5875	78,65
лаурилсульфат натрію	0,0015	0,20
крохмальний гліколят натрію	0,0260	3,48
трьохосновний фосфат кальцію - WG®	0,1245	16,67
стеарат магнію	0,0075	1,00
Всього.	0,7470	100,00

Всі публікації, включаючи, але не обмежуючись патентами та заявками на видачу патентів, які цитуються в цьому описі винаходу, наводяться шляхом посилання таким чином, що кожен окрему публікацію, виділену в описі шляхом посилання, слід розглядати як наведену в повному обсязі.

Наведений вище опис винаходу докладно описує винахід, включаючи переважні варіанти його втілення. Модифікації та удосконалення наведених варіантів знаходяться в межах формули

винаходу, яка наводиться далі. Цілком зрозуміло, що без додаткових розробок фахівця, який має підготовку в даній галузі техніки, може за допомогою наведеного вище опису винаходу використати даний винахід в повній мірі. Таким чином, Приклади побудовані таким чином, що вони є лише ілюстративними і ніяк не обмежують даний винахід. Варіанти втілення винаходу, на які заявляється виключне право або привілей, наводяться далі.