



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92052

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 47/26

A61K 33/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ПОПЕРЕДНЬО УЩІЛЬНЕНІ КАЛЬЦІЄВМІСНІ КОМПОЗИЦІЇ

1

(21) a200808900  
(22) 07.12.2006  
(24) 27.09.2010  
(86) PCT/DK2006/000695, 07.12.2006  
(31) PA 2005 01735  
(32) 07.12.2005  
(33) DK  
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.  
(72) БЕРТЕЛЬСЕН ПОУЛЬ ЕГОН, ДК, ОЛЬСЕН ПЕДЕР МОР, ДК  
(73) НІКОМЕД ФАРМА АС, НО, НІКОМЕД ДЕН-МАРК АПС, ДК  
(56) US 6475510 B1, 05.11.2002  
WO 98/52541 A, 26.11.1998  
WO 00/28973 A, 25.05.2000  
WO 99/06051 A, 11.02.1999  
WO 99/65473 A, 23.12.1999  
EP 0988797 A1, 29.03.2000  
(57) 1. Попередньо ущільнений матеріал, що містить одну або більше кальцієвмісних сполук і один або більше цукрових спиртів, де кальцієвмісна сполука має полікристалічну пористу структуру і один або більше цукрових спиртів вибирають з групи, що містить ксиліт, маніт, мальтит, ізомальт і їх суміші.  
2. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 1, де концентрація кальцієвмісної сполуки становить приблизно 60 % в/в або більше, як наприклад, приблизно 65 % в/в або більше, приблизно 70 % в/в або більше, приблизно 75 % в/в або більше, приблизно 80 % в/в або більше.  
3. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 1 або 2, де концентрація одного або більше цукрових спиртів становить приблизно 5 % в/в або більше, як наприклад, приблизно 7,5 % або більше, приблизно 10 % в/в або більше, приблизно 15 % в/в або більше, приблизно 20 % в/в або більше, приблизно 25 % в/в або більше, приблизно 30 % в/в або більше, приблизно 35 % в/в або більше або приблизно 40 % в/в.  
4. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісну сполуку вибирають з групи, що містить карбонат кальцію, цитрат кальцію, лактат кальцію, фосфат каль-

2

цію, включаючи трифосфат кальцію і дифосфат кальцію, глюконат кальцію, бісгліцинокальцій, цитрат малеат кальцію, гідроксіапатит, включаючи його сольвати, і їх суміші.  
5. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісною сполукою є карбонат кальцію.  
6. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісною сполукою є Стуркал, включаючи Стуркал L і Сокал P2PHV.  
7. Попередньо ущільнений матеріал за будь-яким з пунктів 1-4, де кальцієвмісною сполукою є фосфат кальцію.  
8. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 7, де фосфатом кальцію є трикальцій фосфат, дикальцій фосфат або монокальцій фосфат.  
9. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 8, де фосфатом кальцію є трикальцій фосфат ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ).  
10. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 8, де фосфатом кальцію є дикальцій фосфат ( $\text{CaHPO}_4$ ).  
11. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісна сполука знаходиться у формі, що придатна для безпосереднього пресування.  
12. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Стуркал L і ксиліт.  
13. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Стуркал L і маніт.  
14. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Стуркал L і мальтит.  
15. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Трикафос P і ксиліт.  
16. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Трикафос P і маніт.

(13) C2

(11) 92052

(19) UA

17. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Трикафос Р і мальтит.
18. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Дикафос А і ксиліт.
19. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Дикафос А і маніт.
20. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що містить Дикафос А і мальтит.
21. Попередньо ущільнений матеріал за будь-яким з пунктів 12-20, що додатково містить цукровий спирт, відмінний від ксиліту, маніту або мальтиту.
22. Попередньо ущільнений матеріал за будь-яким з пунктів 12-21, де загальна концентрація одного або більше цукрових спиртів становить від приблизно 5 % в/в до приблизно 40 % в/в, як наприклад, приблизно 5 % в/в, приблизно 10 % в/в, приблизно 25 % в/в або приблизно 40 %.
23. Попередньо ущільнений матеріал згідно з будь-яким з попередніх пунктів, що додатково містить кальцієвмісну сполуку, яка має непористу структуру.
24. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 23, де вагове співвідношення між непористою кальцієвмісною сполукою і полікристалічною пористою кальцієвмісною сполукою становить не більше ніж 0,4, як наприклад, не більше ніж 0,35, не більше ніж 0,3, не більше ніж 0,25, не більше ніж 0,2, не більше ніж 0,15, не більше ніж 0,1 або не більше ніж 0,05.
25. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 23 або 24, де полікристалічною пористою кальцієвмісною сполукою є Стуркал L, Сокал P2PHV, Трикафос Р або Дикафос А або їх суміші і непористою кальцієвмісною сполукою є Скораліт, карбонат кальцію 2064 Merck або Кафос DB або їх суміші.

26. Попередньо ущільнений матеріал за пунктом 25, де концентрація непористої кальцієвмісної сполуки становить від приблизно 5 % до приблизно 40 %, як наприклад, до 40 % в/в або менше, 25 % в/в або менше, 10 % в/в або менше або 5 % в/в або менше.
27. Застосування попередньо ущільненого матеріалу як визначено в будь-якому з пунктів 1-26, для одержання твердої дозованої форми.
28. Дозована форма, що містить попередньо ущільнений матеріал, як визначено в будь-якому з пунктів 1-26, необов'язково, разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екіпієнтів.
29. Дозована форма за пунктом 28, у формі таблеток, капсул, саше або їм подібних.
30. Дозована форма за пунктом 29, у формі таблеток, включаючи жуйні таблетки, смоктальні таблетки і заковтувані таблетки.
31. Дозована форма за будь-яким з пунктів 28-30, де концентрація полікристалічної пористої кальцієвмісної сполуки становить 50 % в/в або більше, як наприклад, приблизно 55 % в/в або більше, приблизно 60 % в/в або більше, приблизно 65 % в/в або більше, приблизно 70 % в/в або більше, приблизно 75 % в/в або більше, приблизно 80 % в/в або більше, приблизно 85 % в/в або більше або приблизно 90 % в/в або більше.
32. Дозована форма за будь-яким з пунктів 28-31, що додатково містить вітамін, включаючи вітамін D.
33. Спосіб одержання попередньо ущільненого матеріалу як визначено в будь-якому з пунктів 1-27, де спосіб включає стадії:
  - i) змішування однієї або більшої кількості полікристалічних пористих кальцієвмісних сполук з одним або більшою кількістю цукрових спиртів,
  - ii) валкове ущільнення одержаної таким чином суміші.

Представлений винахід стосується попередньо ущільненого матеріалу, що містить полікристалічну і пористу кальцієвмісну сполуку і цукровий спирт. SEM фото можуть бути використані для ідентифікації структури кальцієвмісної сполуки стосовно полікристалічності природи і пористості. Винахід також стосується способу одержання попередньо ущільненого матеріалу і твердої дозованої форми. Спосіб включає агрегацію кальцієвмісної сполуки і фармацевтично прийнятної цукрового спирту за допомогою валкового ущільнення. Попередньо ущільнений матеріал одержаний валковим ущільненням придатний для застосування при наступній переробці попередньо ущільненого матеріалу у композиції, такі як фармацевтичні або харчові композиції, включаючи дозовані форми, такі як, наприклад, таблетки, капсули, саше і т.і., включаючи жуйні таблетки.

Передумови створення винаходу

Раніше було описано, що якість кальцієвмісної сполуки, а також спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, яка містить кальцієвмісну сполуку, є дуже важливими для отримання прийнятної

смаку та відчуття в роті для жуваної таблетки (WO 00/28973). На протилежність до WO 00/28973, в способі за винаходом не використовується стадія зв'язування частинок між собою з використанням процесу вологої грануляції, що означає, що спосіб у відповідності до винаходу переважно може бути використаний, коли бажаним є включення субстанції, чутливої до впливу вологи. Прикладом такої субстанції є вітамін D, який часто включають разом із солями кальцію до складу фармацевтичної дозованої лікарської форми. Даний винахід забезпечує єдиний простий та економічний альтернативний спосіб одержання такої дозованої лікарської форми без необхідності в стадії, яка включає, наприклад, вологу грануляцію.

Накінець, винахідниками раніше було знайдено, що валкове ущільнення є придатним способом одержання попередньо ущільненого кальцієвмісного матеріалу, що містить рівномірно сформовану кальцієвмісну сполуку і цукровий спирт. Однак, не всі цукрові спирти є однаково придатними. Таким чином, цукрові спирти, що мають придатну мікроструктуру, були особливо придатними. Особ-

ливо придатним був сорбіт, що має особливо малий середній розмір часточки, нижче 50 мкм. Ці відкриття описуються в раніше поданій РСТ заявці з номером РСТ/DK2005/000338.

US 6,475,510 описує спосіб виготовлення таблеток, що диспергують у роті. В Прикладі 6 згадується карбонат кальцію. Однак, в описі ніде не згадується якість використовуваного карбонату кальцію і, крім того, використовується воскоподібний матеріал, такий як, наприклад, Прецирол. В матеріал згідно з представленим винаходом, нема необхідності додавати такий соскоподібний матеріал завдяки тому, що вибирається кальцієвмісна сполука певної якості. Відповідно, в специфічному втіленні, матеріал згідно з представленим винаходом не містить Прецирол або будь-який інший воскоподібний матеріал, як згадано в колонці 5, рядки 31-39 US 6,475,510 (тобто моно-, ди- або три-С10-С30 аліфатичні естери гліцерину, особливо гліцеролпальмітостеарат або гліцерил бехенат; високомолекулярні (С10-30) нерозгалужені аліфатичні спирти, такі як стеариловий спирт або цетиловий спирт; і суміші високомолекулярних аліфатичних кислот і естерів; або їх комбінації. Особливо, воскоподібним матеріалом є стеариловий спирт або цетиловий спирт, або є гліцеролпальмітостеарат або гліцерил бехенат.)

Однак, необхідним є застосування валкового ущільнення для інших кальцієвмісних сполук, як ті що мають правильну форму і, крім того, необхідним є застосування інших видів цукрових спиртів, які тих що мають зв'язувальні властивості і мікроструктуру. Особливо, застосування ксиліту є особливо важливим, оскільки ксиліт має позитивний вплив на сенсорні властивості кінцевого продукту (наприклад, жуйна таблетка).

Представлений винахід базується на відкритті, що можна одержати попередньо ущільнений кальцієвмісний матеріал, що містить цукровий спирт без будь-яких особливих вимог до цукрового спирту, за умови, що кальцієвмісна сполука сама по собі відповідає специфічним вимогам стосовно кристалічної структури і пористості.

Більш особливо, винахідники знайшли, що тільки в тих випадках коли кальцієвмісна сполука має полікристалічну і пористу структуру можна одержати попередньо ущільнений матеріал, що є придатним для застосування при виготовленні дозованих форм, таких як таблетки.

Полікристалічна структура стосується матеріалу, що складається з кристалів кристалічного матеріалу, де кристали випадково орієнтовані відносно один до одного, (дивіться [www.icknowledge.com/glossary/p.html](http://www.icknowledge.com/glossary/p.html), [www.wordnet.princeton.edu/perl/webwin](http://www.wordnet.princeton.edu/perl/webwin), або [www.en.wikipedia.org/wiki/полікристалічна](http://www.en.wikipedia.org/wiki/полікристалічна)). Полікристалічна структура стосується кристалів, що мають нерегулярну структуру, на противагу, наприклад, кубикам, що мають гладкі поверхні (правильна форма кристалів). Ця нерегулярна структура тут також відноситься до пористої структури.

В представленому контексті, термін "попередньо ущільнений" означає заздалегідь ущільнені матеріали ("що мають розмір часточки приблизно нижче 100 мкм") з ціллю одержати текучий грану-

лят, який пізніше в процесі переробки можна спресувати у таблетки.

Як згадувалося вище, в даному винаході процес валкового ущільнення порошку застосовується як спосіб, альтернативний відомим способам грануляції або агломерації, тобто вологій грануляції або — при виготовленні таблеток — прямому пресуванню з використанням сухих зв'язувальних агентів. Винахідниками було виявлено, що валкове ущільнення являє собою дуже м'який метод, який не виключає можливості одержання продукту з прийнятним відчуттям в роті за такий же час, але без переважання смаку або відчуття крейди. Однак, відкриття обмежилось симетричними кальцієвмісними сполуками і цукровими спиртами із зв'язувальними властивостями і мікропористою структурою.

Зазвичай валкове ущільнення застосовується з метою збільшення насипної щільності сипкої субстанції або композиції, наприклад, з метою перетворення сипкого матеріалу на менш об'ємний матеріал, який легше використовувати у виробництві фармацевтичних композицій. Однак, валкове ущільнення не використовується як процес обережної грануляції, що зберігає або не руйнує важливі властивості матеріалу (тобто, кальцієвмісної сполуки), таким чином, що може бути одержаний прийнятний смак, відчуття в роті і т.і.

З метою виготовлення таблетки меншого розміру, яка тим не менше має прийнятний смак та відчуття в роті, винахідниками було виявлено, що використання фармацевтично прийнятного цукрового спирту, як зв'язувального матеріалу, в процесі агломерації є особливо придатним. Однак, з метою одержання придатних властивостей композиції, яка містить кальцієвмісну сполуку, підданої валковому ущільненню, важливими є два основні фактори, а саме, власне властивості кальцієвмісної сполуки та вибір цукрового спирту, використаного в ролі зв'язувального агента в процесі агломерації. Однак, представлений винахід виключає ці обмеження стосовно вибору цукрових спиртів, за умови, що кальцієвмісна сполука має полікристалічну і пористу структуру.

Відповідно, в одному з аспектів винахід стосується попередньо ущільненого матеріалу, що включає одну або більше кальцієвмісних сполук і один або більше цукрових спиртів, кальцієвмісна сполука має полікристалічну пористу структуру.

Як показано тут в Прикладах (дивіться Приклад 3) недостатньо для кальцієвмісної сполуки мати неправильну форму, для того щоб бути придатною для одержання придатного попередньо ущільненого матеріалу. Приклад 3 демонструє, що Дикафос РА, який є кальцієвмісною сполукою неправильної форми (дивіться Фігуру 6А), немає достатніх властивостей для того щоб забезпечувати успішне валкове ущільнення з цукровим спиртом. Відповідно, важливою характеристикою є пористий характер кальцієвмісної сполуки.

Нормально, концентрація кальцієвмісної сполуки в попередньо ущільненому матеріалі згідно з винаходом становить приблизно 60% в/в або більше, як наприклад, приблизно 65% в/в або більше, приблизно 70% в/в або більше, приблизно

75% в/в або більше, приблизно 80% в/в або більше, приблизно 85% в/в або більше, приблизно 90% в/в або більше або приблизно 95% в/в або більше.

На відміну від того що очікували винахідники, експерименти проведені винахідниками показали, що кальцієвімісні сполуки із якістю, яка придатна для безпосереднього пресування, автоматично не означає, що ці сполуки будуть придатними для валкового ущільнення. З Прикладів 3 і 6 приведених тут видно, що сорт DC також повинен бути пористим для того щоб бути придатним для одержання попередньо ущільненого матеріалу і наступної його переробки в, наприклад, таблетки.

Як описано вище, особливо корисною є попередньо ущільнена кальцієвімісна сполука разом з одним або більшою кількістю цукрових спиртів. З Прикладів приведених тут видно, що може бути використаний відносно широкий інтервал концентрацій без зміни кінцевих властивостей попередньо ущільненого матеріалу стосовно таблетування. Крім того, коли кальцієвімісна сполука має необхідну полікристалічну і пористу природу, приклади приведені тут показують, що структура (наприклад кристалічна, мікроструктура, пористість і т.і..) цукрового спирту має незначний вплив на одержаний продукт стосовно технічних властивостей.

Придатними цукровими спиртами для застосування в попередньо ущільненому матеріалі згідно з винаходом є ксиліт, сорбіт, маніт, мальтит, лактит, еритритол, інозит, ізомальт і їх суміші.

Стосовно концентрації одного або більше цукрових спиртів в попередньо ущільненому матеріалі згідно з винаходом, вона нормально становить приблизно 5% в/в або більше, як наприклад, приблизно 7,5% або більше, приблизно 10% в/в або більше, приблизно 15% в/в або більше, приблизно 20% в/в або більше, приблизно 25% в/в або більше, приблизно 30% в/в або більше, приблизно 35% в/в або більше або приблизно 40% в/в.

Як згадано вище, найбільш важливими властивостями є полікристалічність і пориста природа кальцієвімісної сполуки. Ці властивості можна бачити на SEM фото, див. приклади приведені тут. При умові, що ці властивості присутні, кальцієвімісну сполуку можна вибрати з групи, що містить карбонат кальцію, цитрат кальцію, лактат кальцію, фосфат кальцію, включаючи трифосфат кальцію, глюконат кальцію, бісгліцинокальцій, цитрат малеат кальцію, гідроксиапатит, включаючи його сольвати і їх суміші.

Як видно з прикладів приведених тут, особливо придатними кальцієвімісними сполуками є карбонат кальцію і фосфати кальцію.

Відповідно, в одному з втілень, кальцієвімісною сполукою є карбонат кальцію, такий як, наприклад, Стуркал, включаючи наприклад Стуркал L. В іншому втіленні кальцієвімісною сполукою є фосфат кальцію, включаючи трифосфат кальцію, дифосфат кальцію або монофосфат кальцію. Придатними сортами є трифосфат кальцію ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) і дифосфат кальцію ( $\text{CaHPO}_4$ ).

В іншому втіленні, кальцієвімісна сполука знаходиться в формі для безпосереднього пресування.

Специфічними втіленнями винаходу є попередньо ущільнений матеріал, що містить Стуркал L і ксиліт; Стуркал L і маніт; Стуркал L і мальтит; Трикафос P і ксиліт; Трикафос P і маніт; Трикафос P і мальтит; Трикафос A і ксиліт; Трикафос A і маніт; Трикафос A і мальтит.

Також можуть використовуватись Стуркали сортів D, H, LS, M або X або їх суміші, і Трикафосом може бути S або R або їх суміші. Крім того, Дикафос може бути сорту AN.

В ще одному наступному втіленні, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом додатково містить цукровий спирт відмінний від ксиліту, маніту або мальтиту.

В таких випадках, загальна концентрація одного або більше цукрових спиртів в кінцевій композиції становить від приблизно 5% в/в до приблизно 40% в/в, як наприклад, приблизно 5% в/в, приблизно 10% в/в, приблизно 25% в/в або приблизно 40%.

Застосування валкового ущільнення як засобу для агломерації кальцієвімісних сполук для одержання попередньо ущільненого матеріалу, що є придатним для застосування при одержанні, наприклад, жуйних таблеток, що мають прийнятний смак і відчуття у роті, має два критичні параметри стосовно кальцієвімісної сполуки, а саме полікристалічність і пористість.

В параграфі приведеному далі, приводиться опис кальцієвімісних сполук. Однак, як згадано тут раніше, кальцієвімісна сполука для застосування в способі валкового ущільнення згідно з винаходом є полікристалічною і пористою, такою як кальцієва сіль подібна карбонату кальцію певних сортів. В переважному аспекті, кальцієвою сіллю є карбонат кальцію і виключно з формою і середнім розмір часточки, що відповідають Стуркал L, або фосфат кальцію подібний, наприклад, Дикафос A або Трикафос P.

Однак, згадана вище кальцієвімісна сполука може бути використана в суміші з іншими кальцієвімісними сполуками, як наприклад, ті що згадані тут в наступному параграфі, особливо, цитрат кальцію, лактат кальцію, фосфат кальцію, включаючи трифосфат кальцію, глюконат кальцію, бісгліцинокальцій, цитрат малеат кальцію, гідроксиапатит, включаючи сольвати, і їх суміші.

В специфічному втіленні, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом містить згадану вище полікристалічну і пористу кальцієвімісну сполуку і іншу кальцієвімісну сполуку (тобто незалежну від її кристалічної природи і пористої структури). В специфічному втіленні, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом, додатково містить кальцієвімісну сполуку, що має непористу структуру. В таких випадках, вагове співвідношення між непористою кальцієвімісною сполукою і полікристалічною пористою кальцієвімісною сполукою становить нормально не більше ніж 0,4, як наприклад, не більше ніж 0,35, не більше ніж 0,3, не більше ніж 0,25, не більше ніж 0,2, не більше ніж 0,15, не більше ніж 0,1 або не більше ніж 0,05.

Більш особливо, полікристалічною пористою кальцієвімісною сполукою може бути Стуркал L, Трикафос P або Дикафос A або їх суміші і непори-

стою кальцієвмісною сполукою може бути Скораліт або Кафос DB або їх суміші.

В тих випадках, коли присутні кальцієвмісні сполуки з різними структурами і природою, концентрація непористої кальцієвмісної сполуки становить нормально від приблизно 5% до приблизно 40%, як наприклад, до 40% в/в або менше, 25% в/в або менше, 10% в/в або менше або 5% в/в або менше.

Нормально, вміст полікристалічної і пористої кальцієвмісної сполуки в попередньо ущільненому матеріалі знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 100% в/в, як наприклад, від приблизно 45% до приблизно 98% в/в, від приблизно 50% до приблизно 95% в/в, від приблизно 55% до приблизно 90% в/в або принаймні приблизно 60% в/в, принаймні приблизно 65% в/в, принаймні приблизно 70% в/в або принаймні приблизно 75% в/в.

Попередньо ущільнений матеріал одержаний шляхом валкового ущільнення може містити 100% в/в кальцієвмісної сполуки або він може складати від приблизно 50% до приблизно 90% в/в, як наприклад, від приблизно 70 до приблизно 80% в/в від загальної кількості кальцієвмісної сполуки присутньої в таблетці. Відповідно, частина від загальної кількості кальцієвмісної сполуки може бути додана після валкового ущільнення.

Попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом також може містити один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів або добавок, або один або більше терапевтично, профілактично і/або діагностично активних речовин. Опис фармацевтично прийнятних екціпієнтів придатних для застосування в представленому контексті приведений тут.

Особливо цікавою активною речовиною є вітамін D.

В іншому аспекті, винахід стосується застосування попередньо ущільненого матеріалу, як тут описано, для одержання композиції, включаючи фармацевтичну або харчову композицію. В специфічному втіленні, винахід стосується твердої дозованої форми, що містить попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом.

Дозована форма згідно з винаходом містить попередньо ущільнений матеріал, необов'язково, разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Особливо цікавими втіленнями є ті, в яких дозована форма винаходу є у формі таблеток (включаючи жуйні таблетки, таблетки для смоктання і таблетки для заточування), капсули, саше або т.і..

Загалом, концентрація полікристалічної пористої кальцієвмісної сполуки в композиції винаходу (такої як таблетка) становить 50% в/в або більше, як наприклад, приблизно 55% в/в або більше, приблизно 60% в/в або більше, приблизно 65% в/в або більше, приблизно 70% в/в або більше, приблизно 75% в/в або більше, приблизно 80% в/в або більше, приблизно 85% в/в або більше або приблизно 90% в/в або більше.

Крім того, валкове ущільнення композиції, що містить кальцієвмісну сполуку і цукровий спирт, з одержанням попередньо ущільненого матеріалу

згідно з винаходом призводить до одержання попередньо ущільненого матеріалу, що має таку текучість, що - коли таблетки одержані з попередньо ущільненого матеріалу, необов'язково, змішаного з не більше ніж 10% в/в, як наприклад, не більше ніж приблизно 7,5% в/в або не більше ніж приблизно 5% в/в гліданту і використовуючи таблетувальну машину з продуктивністю принаймні 300 таблеток на хвилину - відмінності за масою таблеток, що одержують, відповідають вимогам Євр. Фар. Таблетувальна машина може мати продуктивність, наприклад, 1000 таблеток/хв або навіть вище, як наприклад, 2000 таблеток/хв, 3000 таблеток/хв, 4000 таблеток/хв, 5000 таблеток/хв, 6500 таблеток/хв, 7000 таблеток/хв або 8000 таблеток/хв і т.і. Час вистою під час одержання таблеток становить не більше ніж приблизно 1 сек.

В специфічному втіленні, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом містить від приблизно 60 до приблизно 95% в/в кальцієвмісної сполуки і від приблизно 5 до приблизно 40% в/в фармацевтично прийнятного цукрового спирту, за умови, що сума не перевищує 100% в/в.

В іншому специфічному втіленні, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом містить від приблизно 60 до приблизно 94% в/в, як наприклад, від приблизно 65% до приблизно 80% в/в кальцієвмісної сполуки, від приблизно 5 до приблизно 35% в/в, як наприклад, від приблизно 15 до приблизно 30% в/в фармацевтично прийнятного цукрового спирту і від приблизно 1 до приблизно 15% в/в одного або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів і/або активних речовин, за умови, що сума кількостей інгредієнтів становить 100% в/в.

Більш особливо, попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом переважно містить від приблизно 65% до приблизно 80% в/в, як наприклад, від приблизно 70% до приблизно 75% в/в кальцієвмісної сполуки і від приблизно 15% до приблизно 25% в/в, як наприклад, від приблизно 20 до приблизно 25% в/в сорбіту або ізомальтиту або їх суміші.

Попередньо ущільнений матеріал згідно з винаходом може бути використаний як такий, але зазвичай переробляють у придатну тверду дозовану форму. Може бути доданий один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів для того щоб одержати дозовану форму. Дозована форма призначена для орального введення, наприклад, у формі одиничної дози або складної дозованої форми, як наприклад, у формі таблеток, капсул, саше, драже, кульок або т.і.

В переважному втіленні, тверда дозована форма згідно з винаходом є у формі таблеток.

Тверда дозована форма згідно з винаходом може містити одну або більше кальцієвмісних сполук в кількості, що відповідає від приблизно 300 до приблизно 1200 мг кальцію, як наприклад, від приблизно 400 до приблизно 600 мг кальцію. Нормально, загальна концентрація однієї або більше кальцієвмісних сполук в дозованій формі знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 99% в/в, як наприклад, від приблизно 45% до приблизно 98% в/в, від приблизно 50% до прибли-

зно 95% в/в, від приблизно 55% до приблизно 90% в/в або принаймні приблизно 60% в/в, принаймні приблизно 65% в/в, принаймні приблизно 70% в/в.

В специфічному втіленні, загальна концентрація попередньо ущільненого матеріалу, що міститься в дозованій формі, становить від приблизно 65% до приблизно 100% в/в, як наприклад, від приблизно 70% до приблизно 98% в/в, від приблизно 75% до приблизно 95% в/в, від приблизно 80% до приблизно 95% або від приблизно 85% до приблизно 95% в/в.

В іншому специфічному втіленні, тверда дозована форма згідно з винаходом містить від приблизно 60% до приблизно 95% в/в кальцієвмісної сполуки і від приблизно 5% до приблизно 40% в/в фармацевтично прийнятного цукрового спирту, за умови, що сума не перевищує 100% в/в. Альтернативно, тверда дозована форма містить від приблизно 60 до приблизно 94% в/в, як наприклад, від приблизно 65% до приблизно 80% в/в кальцієвмісної сполуки, від приблизно 5 до приблизно 35% в/в, як наприклад, від приблизно 15 до приблизно 30% в/в фармацевтично прийнятного цукрового спирту і від приблизно 1 до приблизно 15% в/в одного або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів і/або активних речовин, за умови, що сума кількостей інгредієнтів становить 100% в/в.

SEM фото ламаної поверхні твердої дозованої форми показало, що поверхня деформованої часточки цукрового спирту знаходиться в закритому контакті з поверхнями однієї або більше кальцієвмісних сполук.

В переважному аспекті, тверда дозована форма є у формі жуйних, смоктальних і/або заглотуваних таблеток. Важливим для жуйних таблеток є смак і такі таблетки винаходу повинні мати прийнятний смак стосовно солодкості, аромату і відсутності присмаку крейди, коли тестуються групою професіоналів/фахівців з дослідження смаку, яка складається принаймні з 6 осіб.

Тверда дозована форма згідно з винаходом може містити підсолоджувач, що вибирають з групи, яка містить декстроза, фруктоза, гліцерин, глюкоза, ізомальтит, лактит, лактоза, мальтит, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоza, трexалоza, ксиліт, алітам, аспартам, ацесульфам калію, цикламова кислота, цикламатна сіль (наприклад, цикламат кальцію, цикламат натрію), дигідроxалкон неохесперидин, тауматин, сахарин, сіль сахарину (наприклад, сахарин амонію, сахарин кальцію, сахарин калію, сахарин натрію) і їх суміші.

Винахід також стосується способу одержання попередньо ущільненого матеріалу як визначено вище, спосіб включає валкове ущільнення композиції, що містить полікристалічну і пористу кальцієвмісну сполуку і один або більше фармацевтично прийнятних цукрових спиртів. Деталі, що стосуються, основного аспекту винаходу (тобто, попередньо ущільненого матеріалу), використовуються шляхом зміни аспектів, які для цього необхідні, і інших аспектів винаходу.

Наступний аспект винаходу стосується комбінації виготовлення попередньо ущільненого матеріалу і виготовлення таблеток. При використанні валків із заглибинами порошкову суміш можна

безпосередньо перетворити у тверду дозовану форму, що є таблеткою.

Наступним аспектом винаходу є спосіб одержання таблетки, що містить кальцієвмісну сполуку, де спосіб включає

i) одержання попередньо ущільненого матеріалу як тут визначено,

ii) необов'язково, примішування одного або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів або добавок і/або однієї або більше активних речовин, і

iii) пресування матеріалу у таблетки.

Зазвичай, пресування на стадії iii) проводять при силі стискання, що регулюються в залежності від діаметру і бажаної висоти таблетки, так що використовувана сила стискання становить не більше ніж приблизно 80 кН, як наприклад, не більше ніж 70 кН, не більше ніж 60 кН, не більше ніж 50 кН, не більше ніж приблизно 40 кН, не більше ніж приблизно 30 кН або не більше ніж приблизно 20 кН, коли таблетки мають діаметр приблизно 16 мм або одержують капсулу (9,4×18,9 мм) з висотою не більше ніж приблизно 10 мм, як наприклад, приблизно 9 мм, приблизно 8 мм або приблизно 7 мм, приблизно 6 мм або приблизно 5 мм.

Особливо, винахід стосується способу для рецептури таблетки, що містить

i) карбонат кальцію, фосфат кальцію або їх суміші

ii) сорбіт і/або ізомальт (в інших втіленнях може включати мальтит і/або ксиліт),

iii) вітамін D, і

iv) необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Таблетка може містити

i) від приблизно 50% до приблизно 95% в/в карбонату кальцію,

ii) від приблизно 5 до приблизно 40% в/в сорбіту і/або ізомальту,

iii) від приблизно 0,01 до приблизно 1% в/в вітаміну D, і

iv) необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів

за умови, що загальна кількість інгредієнтів відповідає приблизно 100% в/в.

Кальцієвмісна сполука

Кальцієвмісна сполука, що міститься в попередньо ущільненому матеріалі одержаному згідно з винаходом, є фізіологічно прийнятною кальцієвмісною сполукою, що є терапевтично і/або профілактично активною.

Кальцій є ключовим елементом у ряді основних процесів в організмі як у формі іонізованого кальцію, так і у формі кальцієвого комплексу (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Клітинна поведінка та ріст регулюються кальцієм. Разом із тропіном кальцій контролює процеси скорочення та розслаблення м'язів (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Селективні кальцієві канали є універсальними компонентами клітинних мембран, а також електрична активність нервової тканини та вивільнення нейросекреторних гранул визначається балансом між внутрішньоклітинним і зовнішньоклітинним рівнями кальцію (Burgoyne RD. Biochim Biophys

Acta 1984;779:201-16). Секреція гормонів і активність основних ферментів та білків залежні від кальцію. Врешті решт, кальцій у формі комплексу фосфату кальцію забезпечує твердість та міцність скелету (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Через те, що в кістках знаходиться більше, ніж 99% загального вмісту кальцію в організмі, саме "скелетний" кальцій слугує основним довгостроковим резервуаром кальцію.

Солі кальцію, такі як, наприклад, карбонат кальцію або фосфат кальцію, використовують як джерела кальцію, особливо для пацієнтів, які страждають від остеопорозу, або знаходяться в групі ризику розвитку остеопорозу. Окрім того, карбонат кальцію застосовують як агент, що нейтралізує кислоти, в антацидних таблетках.

Як було вказано вище, кальцій має ряд важливих функцій в організмі ссавців, особливо людей. Окрім того, у багатьох тваринних моделях хронічне низьке споживання кальцію викликає остеопенію. Остеопенія частіше уражає губчасту речовину кістки, ніж кортикальний шар кістки, і її не завжди можна повністю вилікувати шляхом поповнення кальцію. Якщо тварина росте, знижене споживання кальцію може викликати затримку росту. У недоношених новонароджених у людей чим вище споживання кальцію, тим швидше відбувається накопичення кальцію у скелеті, яке, при достатньо високих рівнях, може відповідати гестаційному утриманню кальцію. У період, коли відбувається ріст організму, хронічний дефіцит кальцію може викликати рахіт. Додання кальцію у раціон здорових дітей пре- та постпубертатного періоду обумовлює збільшення маси кісткової тканини. У підлітків чим більше споживання кальцію, тим більше утримання кальцію, причому найвищий рівень утримання досягається лише після менархе. Взяті в цілому, ці факти дають підставу вважати, що у дітей та підлітків - за умови, що вони споживають достатньо кальцію, - досягнення максимальної маси кісткової тканини можна оптимізувати шляхом включення в раціон кальцію. Механізми, що беруть участь у покращенні відкладення кальцію в скелеті під час росту, невідомі. Вони, можливо, є вродженими характеристиками процесу мінералізації, який забезпечує оптимальне кальцинування остеоїду при високих рівнях постачання кальцію. Фактори, відповідальні за уповільнення росту при станах дефіциту кальцію, також невідомі, але, звичайно, включають фактори росту, які регулюють розмір скелету.

У дорослих людей додання кальцію зменшує швидкість вікової втрати кісткової маси (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991;54:S274-80). Кальцієві добавки є необхідними для людей, які не можуть або не зможуть досягти відповідних рівнів засвоєння кальцію з їжі. Окрім того, кальцієві добавки необхідні для запобігання або лікування остеопорозу і т.д.

До того ж, кальцій може мати протиракову активність у товстій кишці. Декілька попередніх досліджень показали зв'язок між багатим на кальцій раціоном або вживанням кальцієвих добавок та пригніченням раку товстої та прямої кишки. Збільшується кількість доказів, що свідчать про те, що

кальцій у комбінації із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НСПЗЗ) зменшує ризик колоректального раку.

Нещодавні наукові дослідження дали ґрунт для припущення, що кальцій може полегшити передменструальний синдром (ПМС). Деякі дослідники впевнені, що порушення в регуляції рівнів кальцію є фактором, який лежить в основі розвитку симптомів ПМС. В одному дослідженні здійснювали спостереження за жінками з групи, що складалась з 466 жінок у постменопаузі з різних місць США, протягом трьох менструальних циклів, половина з яких вживала 1200 мг кальцієвих добавок щодня протягом всього циклу. Кінцеві результати показали, що 48% жінок, які приймали плацебо, мали симптоми ПМС, в той час як ці симптоми спостерігали лише у 30% жінок, які приймали таблетки кальцію.

Солі кальцію, такі як, наприклад, карбонат кальцію, використовують в таблетках, і через необхідність у високих дозах кальцію такі таблетки є звичайно таблетками для жування. Проблема полягає у формулюванні, наприклад, таблеток для жування, які містять сіль кальцію, які б мали приємний смак і викликали прийнятні відчуття у роті, а також не мали б характерного домінуючого смаку або відчуття крейди.

Кальцієвмісною сполукою, для застосовування за цим винаходом, може бути, наприклад, бісгліцинокальцій, ацетат кальцію, карбонат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію, малат кальцію, корнат кальцію, фторид кальцію, глюбіонат кальцію, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, гідроксиапатит кальцію, лактат кальцію, лактобіонат кальцію, лактоглюконат кальцію, фосфат кальцію, підолат кальцію, стеарат кальцію і фосфат трикальцію. Іншими джерелами кальцію можуть бути розчинні у воді солі кальцію або комплекси, такі як, наприклад, альгінат кальцію, кальцій-EDTA і подібні, або органічні кальцієвмісні сполуки, такі як, наприклад, органофосфати кальцію. Застосування кісткової муки, доломіту та інших неочищених джерел кальцію не схвалюється через те, що ці джерела можуть містити свинець та інші отруйні домішки. В той же час ці джерела можуть бути придатними за умови їх очищення до бажаного рівня.

Кальцієвмісна сполука може застосовуватись окремо або у комбінації із іншими кальцієвмісними сполуками.

Особливо переважними є бісгліцинокальцій, ацетат кальцію, карбонат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію, малат кальцію, корнат кальцію, фторид кальцію, глюбіонат кальцію, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, гідроксиапатит кальцію, лактат кальцію, лактобіонат кальцію, лактоглюконат кальцію, фосфат кальцію, підолат кальцію, стеарат кальцію і фосфат трикальцію. Також можуть застосовуватись суміші різних сполук, що містять кальцій. Як випливає із наведених тут прикладів карбонат кальцію і фосфати кальцію є особливо придатними для застосування у якості сполук, що містять кальцій, а карбонат кальцію, фосфат трикальцію

( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)\text{OH}$ ) і фосфат  $\beta$ -трикальцію ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) мають високий вміст кальцію, в той час як фосфат дикальцію ( $\text{CaHPO}_4$ ) має нижчий вміст кальцію, але характеризується більшою щільністю.

Особливий інтерес становлять карбонат кальцію і фосфат кальцію.

Звичайно, таблетка одержана відповідно до винаходу включає кількість кальцієвмісної сполуки, яка знаходиться у межах від приблизно 100 до приблизно 1000 мг Са, наприклад від приблизно 150 до приблизно 800 мг, від приблизно 200 до приблизно 700 мг, від приблизно 200 до приблизно 600 мг або від приблизно 200 до приблизно 500 мг Са.

Карбонат кальцію

Карбонат кальцію може мати три різні кристалічні структури: кальцит, арагоніт і ватерит. З точки зору мінералогії ці структури є окремими мінеральними фазами, що визначаються з огляду на певне розташування атомів кальцію, вуглецю та кисню в кристалічній структурі. Ці особливі фази відбиваються на формі та симетрії кристалічних форм. Наприклад, кристали кальциту існують у чотирьох різних формах: скаленоедричній, призматичній, сферичній та ромбоедричній, а кристали арагоніту можна виділити у вигляді, наприклад, окремих або агрегованих голкоподібних форм. Також існують і інші форми, такі як, наприклад, кубічні форми (Скораліт 1А + В виробництва Scora).

Як показано в приведених тут прикладах, особливо придатним за якістю карбонатом кальцію є карбонат кальцію, що має середній розмір часточок 60 мкм або менше, наприклад, 50 мкм або менше, або 40 мкм або менше.

Крім того, предметом інтересу є карбонату кальцію із об'ємною щільністю нижче 2 г/мл.

Карбонат кальцію 2064 Мерк (від Merck, Дармштадт, Німеччина) має середній розмір часточок 10-30 мкм, уявну об'ємну густину 0,4 - 0,7 г/мл і питому площу поверхні 0,3 м<sup>2</sup>/г;

Карбонат кальцію 2069 Мерк (від Merck, Дармштадт, Німеччина) має середній розмір часточок прибіл. 3,9 мкм, уявну об'ємну густину 0,4 - 0,7 г/мл;

Скораліт 1А (від Scora Watrigant SA, Франція) має середній розмір часточок 5-20 мкм, уявну об'ємну густину 0,7 - 1,0 г/мл і питому площу поверхні 0,6 м<sup>2</sup>/г;

Скораліт 1В (від Scora Watrigant SA, Франція) має середній розмір часточок 10-25 мкм, уявну об'ємну густину 0,9 - 1,2 г/мл і питому площу поверхні 0,4 - 0,6 м<sup>2</sup>/г;

Скораліт 1А + В (від Scora Watrigant SA, Франція) має середній розмір часточок 7 -25 мкм, уявну об'ємну густину 0,7 - 1,2 г/мл і питому площу поверхні 0,35 - 0,8 м<sup>2</sup>/г;

Фармакарб LL (від Chr. Hansen, Махава, Нью Джерсі) L має середній розмір часточок 12-16 мкм, уявну об'ємну густину 1,0-1,5 г/мл і питому площу поверхні 0,7 м<sup>2</sup>/г;

Стуркал Н (доступний від Specialty Minerals, Бетлехем, Пенсильванія) має середній розмір часточки приблизно 4 мкм, уявну об'ємну густину 0,48 - 0,61 г/мл;

Стуркал F (доступний від Specialty Minerals, Бетлехем, Пенсильванія) має середній розмір часточки приблизно 2,5 мкм, уявну об'ємну густину 0,32 - 0,43 г/мл;

Стуркал М (доступний від Specialty Minerals, Бетлехем, Пенсильванія) має середній розмір часточки 7 мкм, уявну об'ємну густину 0,7 - 1,0 г/мл, і питому площу поверхні 1,5 м<sup>2</sup>/г;

Стуркал L (доступний від Specialty Minerals, Бетлехем, Пенсильванія) має середній розмір часточки приблизно 7 мкм, уявну об'ємну густину 0,78 - 0,96 г/мл, Стуркал L складається із кристалів скаленоедричної форми;

Сокал P2PHV (доступний від Solvay, Брюссель, Бельгія) має середній розмір часточки 1,5 мкм, уявну об'ємну густину 0,28 г/мл і питому площу поверхні 7,0 м<sup>2</sup>/г, Сокал P2PHV складається із кристалів скаленоедричної форми;

Мікхарт 10, SPL, 15, 40 і 65 (від Provencal, Провансаль, Франція);

Мікхарт 10 має середній розмір часточок 10 мкм,

Мікхарт SPL має середній розмір часточок 20 мкм,

Мікхарт 15 має середній розмір часточок 17 мкм,

Мікхарт 40 має середній розмір часточок 30 мкм, уявну об'ємну густину 1,1 -1,5 г/мл;

Мікхарт 65 має середній розмір часточок 60 мкм, уявну об'ємну густину 1,25 -1,7 г/мл;

Хуберкаль Еліт 500 (доступний від J.M.Huber Corp., США) має середній розмір часточки 5,8 мкм і питому площу поверхні 1,8 м<sup>2</sup>/г;

Хуберкаль Еліт 500 (доступний від J.M.Huber Corp., США) має середній розмір часточки 8,2 мкм і питому площу поверхні 1,3 м<sup>2</sup>/г.

Оміапур 35, (від Омуа S.A.S, Париж, Франція) має середній розмір часточок 5 - 30 мкм і питому площу поверхні 2,9 м<sup>2</sup>/г;

Кальці Пур 250 Heavy, Кальці Пур 250 Extra Heavy і Кальці Пур GCC HD 212 має середній розмір часточок 10-30 мкм, уявну об'ємну густину 0,9 - 1,2 г/мл, питому площу поверхні 0,7 м<sup>2</sup>/г (від Particle Dynamic Inc., Сент-Луїс, Монтана).

Фосфат кальцію

ДИ-КАФОС А ( $\text{CaHPO}_4$ ) (від Chemische Fabrik Buddenheim KG, Будденхайм, Німеччина) має середній розмір часточок приблизно 70 мкм і об'ємну густину приблизно 1,3 г/мл, а також полікристалічну і пористу структуру;

ДИ-КАФОС РА ( $\text{CaHPO}_4$ ) (від Chemische Fabrik Buddenheim KG, Будденхайм, Німеччина) має середній розмір часточок < 7 мкм і об'ємну густину приблизно 0,9 г/мл;

ТРИ-КАФОС Р ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) (від Chemische Fabrik Buddenheim KG, Будденхайм, Німеччина) має середній розмір часточок < 6 мкм і об'ємну густину приблизно 0,25 г/мл, а також полікристалічну і пористу структуру;

ТРИ-КАФОС S ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) (від Chemische Fabrik Buddenheim KG, Будденхайм, Німеччина) має середній розмір часточок приблизно 70 мкм і об'ємну густину приблизно 0,5 г/мл;

КАФОС DB ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) (від Chemische Fabrik Buddenheim KG, Будденхайм,



Німеччина) має середній розмір часточок < 5 мкм і об'ємну густину приблизно 0,6 г/мл;

Інші види також можуть бути придатними для застосування згідно з винаходом за умови, що вони мають полікристалічну і пористу природу.

Вміст кальцієвмісної сполуки в таблетці одержаний згідно з представленим винаходом знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 100% в/в, як наприклад, від приблизно 45% до приблизно 98% в/в, від приблизно 50% до приблизно 95% в/в, від приблизно 55% до приблизно 90% в/в або принаймні приблизно 60% в/в, принаймні приблизно 65% в/в, принаймні приблизно 70% в/в або принаймні приблизно 75% в/в.

Зазвичай, доза кальцію для терапевтичних або профілактичних цілей становить від приблизно 350 мг (наприклад, для новонароджених) до приблизно 1200 мг (матерів, що годують груддю) щоденно. Кількість кальцієвмісної сполуки в таблетках можна регулювати, так що таблетки є придатними для введення 1-4 разів на день, переважно, один раз або двічі на день.

Як зазначалось вище, гранулят, одержаний способом за цим винаходом, може використовуватись окремо, але він також добре підходить для наступного одержання з нього твердих дозованих форм, таких як, напр., таблетки, капсули або саше.

Спеціаліст в цій галузі повинен знати як узгодити композицію і різні виробничі параметри для того щоб одержати бажаний кальцієвмісний продукт.

В одному втіленні винаходу одержаний за цим винаходом гранулят призначений для виробництва таблеток. Часто виникає необхідність додавання одного або більшої кількості фармакологічно прийнятних екципієнтів (напр. зм'ягчуючих агентів) для запобігання злипанню та/або збільшення текучості одержаного грануляту. Відповідно, спосіб також включає стадію змішування одержаного грануляту із одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екципієнтів.

У випадку, якщо бажано включити інші активні речовини, окрім сполуки, що містить кальцій, спосіб може також включати стадію додання однієї або більшої кількості терапевтично, профілактично та/або діагностично активної речовини в одержаний гранулят.

Такими речовинами є один або більша кількість нутрієнтів, як наприклад, один або більше вітамінів або мінералів. В специфічному втіленні, додатковою активною речовиною є D-вітамін, як наприклад, D<sub>3</sub> вітамін, D<sub>2</sub> вітамін або їх похідні.

D вітамін або інші активні речовини

Попередньо ущільнений матеріал, також як і таблетка одержана згідно з винаходом можуть включати додаткову терапевтично і/або профілактично активну речовину. Особливий інтерес представляє один або більше D-вітамінів. Не обмежувачи прикладами є сухий вітамін D<sub>3</sub>, 100 CWS доступний від Roche і сухий вітамін D<sub>3</sub> 100 GFP доступний від BASF.

Попередньо ущільнений матеріал або таблетка одержана за винаходом можуть включати додаткову терапевтичну та/або профілактично активну речовину, або вони можуть містити одну або біль-

шу кількість нутрієнтів, таких як, наприклад, один або більшу кількість вітамінів або мінералів. Предметом особливого інтересу є, наприклад, вітамін B, вітамін C, вітамін D та/або вітамін K, а також мінерали, такі як, наприклад, цинк, магній, селен і т.д.

Предметом особливого інтересу є одна або більша кількість сполук - вітамінів D, наприклад вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) і вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол), включаючи сухий вітамін D<sub>3</sub>, 100 CWS виробництва Roche, і сухий вітамін D<sub>3</sub>, 100 rFP виробництва BASF.

Окрім його функції у клітинному та скелетному гомеостазі, вітамін D включений у регулювання деяких основних систем в організмі. Ці функції вітаміну D опосередковані у геномі комплексом, утвореним 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітаміном D, який утворюється в основному в нирках, і рецептором вітаміну D (VDR). Останній широко представлений у багатьох видах клітин. Комплекс 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітамін D/VDR відіграє важливі регуляторні функції при диференціації клітин та в імунній системі. Деякі із цих функцій ймовірно залежать від здатності деяких тканин, окрім тканин нирок, виробляти 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітамін D місцево і діяти паракринно (Adams JS et al. Endocrinology 1996; 137:4514-7).

У людей дефіцит вітаміну D спричиняє рахіт у дітей і остеопенію у дорослих. Основним відхиленням є затримка у швидкості мінералізації остеоїду, який відкладається остеобластом (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). Невідомо, чи пов'язана така затримка із залежністю від 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітаміну D механізмом в остеобласті, або дефіцитом кальцію і фосфату в результаті малабсорбції, або їх комбінацією. Разом із затримкою мінералізації має місце зменшення доставки кальцію та фосфату, важкий вторинний гіперпаратиреоз разом із гіпокальціємією та гіпофосфатемією, а також підвищення темпів ремоделювання кістки.

Недостатність вітаміну D, преклінічна фаза дефіциту вітаміну D, також спричинює зменшення постачання кальцію та вторинний гіперпаратиреоз, хоча і не так гостро, ніж при дефіциті. Якщо цей стан переходить в хронічний, розвивається остеопенія. Біохімічним процесом, який лежить в основі стану недостатності кальцію, є, ймовірно, невідповідний рівень 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітаміну D через зменшення його субстрату 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). Стан недостатності вітаміну D найчастіше спостерігають у людей похилого віку. Із віком відбувається зменшення рівня 25-OH вітаміну D в сироватці через зменшення перебування на сонці та, можливо, через зменшення темпів процесів синтезу в шкірі. Окрім того, у осіб похилого віку цей стан поглиблюється в результаті зменшення поглинання кальцію і парадоксального зменшення абсорбції кальцію. Зниження функціонування нирок із віком, що спричиняє зменшення утворення 1,25-(OH)<sub>2</sub> вітаміну D в нирках, може бути одним із додаткових факторів. Проведено багато досліджень впливу додання вітаміну D на процес розрідження кісток у осіб похилого віку. Деяким з них додавали кальцій, а деяким терапію проводили без додання кальцію. Результати дос-

ліджень свідчать про те, що, хоча додання вітаміну D є необхідним для усунення дефіциту і недостачі, для кісток набагато важливішим є додання кальцію через те, що основним відхиленням у кістках є дефіцит кальцію. Описані в літературі останні результати клінічних досліджень свідчать про те, що існує тенденція вважати, що старшим пацієнтам необхідні вищі дози вітаміну D (Compston JE. BMJ 1998;317:1466-67). Відкрите квазірандомізоване дослідження ін'єкцій 150000 - 300000 МО вітаміну D на рік (що відповідає прибл. 400-800 МО/день) проілюструвало значне зменшення загальної кількості переломів, але не кількості переломів стегна у пацієнтів, що проходили лікування (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

З вищесказаного випливає, що предметом інтересу є комбінація кальцію та вітаміну D. Рекомендованими добовими дозами (РДД) кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> є наступні: (Європейська комісія. Звіт з проблеми остеопорозу в Європейському співтоваристві. Профілактичні заходи. Бюро офіційних публікацій Європейського економічного співтовариства, Люксембург 1998):

Вікова група	(вік) I	Кальцій (мг)*	Вітамін D <sub>3</sub> (мкг)
Новонароджені	0 - 0,5	400	10 - 25
	0,5 - 1,0	360 - 400	10 - 25
Діти	1,0 - 3,0	400 - 600	10
	4,0 - 7,0	450 - 600	0 - 10
	8,0 - 10	550 - 700	0 - 10
Чоловіки	11 - 17	900 - 1000	0 - 10
	18 - 24	900 - 1000	0 - 15
	25 - 65	700 - 800	0 - 10
	65+	700 - 800	10
Жінки	11 - 17	900 - 1000	0 - 15
	18 - 24	900 - 1000	0 - 10
	25 - 50	700 - 800	0 - 10
	51 - 65	800	0 - 10
	65+	700 - 800	10
Вагітні жінки		700 - 900	10
Жінки, що годують груддю		1200	10

\* РДД кальцію є різна у різних країнах і у багатьох країнах наразі переоцінюється. Вітамін D є дуже чутливим до вологості і зазнає розкладання. Тому вітамін D часто вводять у захисну матрицю. Відповідно, якщо одержана таблетка містить вітамін D, дуже важливо забезпечити, щоб сили пресування, які діють на таблетку на стадії таблетування, не погіршили захисної дії матриці і, відповідно, негативно не вплинули на стабільність вітаміну D. З огляду на це комбінація різних компонентів в одержаному за цим винаходом грануляті або таблетці зарекомендувала себе як дуже придатна у тих випадках, коли вітамін D також включений в композицію через те, що існує можливість прикладати відносно невелику силу пресування при таблетуванні і все ж одержувати таблетку із придатною механічною міцністю (міцність роздавлювання, крихкість і т.д.).

В специфічному втіленні, винахід забезпечує таблетку, що містить

- i) кальцієвмісну сполуку, як активну речовину,
- ii) вітамін D, і
- iii) необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин.

Більш особливо, таблетка може містити

- i) принаймні 200 мг кальцієвмісної сполуки (звичайно у межах 200 -1500 мг), ii) принаймні 5 мкг вітаміну D (звичайно у межах 5-100 мкг-1 мкг = 40 МО) і iii) необов'язково, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин.

В окремому втіленні, винахід стосується таблетки, що містить

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% ваг/ваг сполуки, що містить кальцій,
- ii) від приблизно 0,00029% до приблизно 0,0122 ваг/ваг вітаміну D, і
- iii) необов'язково, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин, за умови, що загальна кількість компонентів відповідає приблизно 100% ваг/ваг.

Зокрема, таблетка може містити

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% ваг/ваг сполуки, що містить кальцій,
- ii) від приблизно 5 до приблизно 40% ваг/ваг підсолоджуючого агента,
- iii) від приблизно 0,12% до приблизно 4,9% ваг/ваг вітаміну D, включно із захисною матрицею,
- iv) необов'язково, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин, за умови, що загальна кількість компонентів відповідає приблизно 100% ваг/ваг.

Фармацевтично прийнятні екципієнти

У цьому описі термін "фармацевтично прийнятний екципієнт" вживається для позначення будь-якого матеріалу, який є інертним в тому сенсі, що він загалом не має терапевтичної та/або профілактичної дії per se. Фармацевтично прийнятний екципієнт можна додавати до активної лікарської речовини з метою забезпечення одержання фармацевтичної композиції, яка має прийнятні технологічні властивості. Хоча фармацевтично прийнятний екципієнт може мати деякий вплив на вивільнення активного лікарського засобу, матеріали корисні для одержання модифікованого вивільнення не включаються в це визначення.

Кальцієвмісну сполуку і цукровий спирт також можна змішати з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екципієнтів перед або після валкового ущільнення. Такі екципієнти включають екципієнти, які звичайно застосовують у рецептурах твердих дозованих форм, такі як, наприклад, наповнювачі, зв'язувальні агенти, дезінтегранти, змашувальні агенти, ароматизатори, фарбники, включно із підсолоджувачами, рН коригуючі агенти, стабілізатори і т.і.

Типово, дезінтенгрант вибирають з групи, що містить: натрій кроскармелозу (поперечноштитий полімер натрій карбоксиметилцелюлози), кросповідон, крохмаль NF; натрій або калій полакрилін і натрій крохмальгліколят. Фахівцю у галузі буде зрозуміло, що для таблеток, що пресуються, ба-

жано розкладатись протягом 30 хвилин, більш бажано протягом 10 хвилин, найбільш бажано протягом 5 хвилин; тому переважним результатом дії дезінтегруючого агента є розкладання таблетки протягом 30 хвилин, більш переважно протягом 10 хвилин, найбільш переважно протягом 5 хвилин.

Прикладами дезінтегрантів, що можуть бути використані є, наприклад, похідні целюлози, включаючи мікрокристалічну целюлозу, низько заміщену гідроксипропілцелюлозу (наприклад LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30); крохмалі, включаючи картопляний крохмаль; натрій кроскармелоза (тобто натрієва сіль поперечно зшитої карбоксиметилцелюлози; наприклад Ас-Ди-Sol®); алгінова кислота або алгірати; нерозчинний полівінілпіролідон (наприклад, Полівідон® CL, Полівідон® CL-M, Коллідон® CL, Поліпласдон® XL, Поліпласдон® XL-10); натрій карбоксиметилкрохмаль (наприклад Примогель® і Експлотаб®).

Можуть бути включені наповнювачі/розріджувачі/зв'язувальні агенти, такі як поліолі, цукроза, сорбіт, маніт, Еритритол®, Тагатоza®, лактоза (наприклад, висушена розпиленням лактоза, α-лактоза, β-лактоза, Таблетоза®, різні сорти Фарматози®, Мікротоза або Фаст-Фло®), мікрокристалічна целюлоза (наприклад, різні сорти Авіцель®, такі як Авіцель® PH101, Авіцель® PH102 або Авіцель® PH105, Елкема® P100, Емкоцель®, Вівацель®, Мінг Таі® і Солка-Флок®), гідроксипропілцелюлоза, L-гідроксипропілцелюлоза (низькозаміщена) (наприклад L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30), декстрини, мальтодекстрини (наприклад Лодекс® 5 і Лодекс® 10), крохмалі або модифіковані крохмалі (включаючи картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль і рисовий крохмаль), хлорид натрію, фосфат натрію, сульфат кальцію, карбонат кальцію.

У фармацевтичних композиціях одержаних згідно з представленим винаходом, особливо придатними можуть бути мікрокристалічна целюлоза, L-гідроксипропілцелюлоза, декстрини, мальтодекстрини, крохмалі і модифіковані крохмалі.

В специфічному втіленні винаходу, кальцієвмісна сполука може бути піддана валковому ущільненню разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних зв'язувальних агентів, або зв'язувальний агент може бути доданий після валкового ущільнення. Придатними зв'язувальними агентами є ті, що зазвичай використовують у фармацевтичній галузі, хоча зв'язувальні агенти, що зазвичай використовують при вологому гранулюванні, не придатні в тому ж самому ступені, коли по суті відсутня рідина під час агломерації.

Більш особливо, прикладами є:

- похідні целюлози, включаючи метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу (HPC, L-HPC), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), мікрокристалічну целюлозу (MCC), натрій карбоксиметилцелюлозу (Na-CMC) і ті;

- моно- ди-, оліго-, полісахариди, включаючи декстрозу, фруктозу, глюкозу, ізомальтит, лактозу, мальтозу, цукрозу, тагатозу, трехалоу, інулін і мальтодекстрин;

- поліолі, включаючи цукрові спирти, такі як, наприклад, лактит, мальтит, маніт, сорбіт, ксиліт і інозит;

- полівінілпіролідон, включаючи Коллідон K30, Коллідон 90F або Коллідон VA64 і

- протеїни, включаючи казеїн.

У якості глідантів і змащувальних агентів можна додавати такі речовини як стеаринова кислота, стеарати металів, тальк, воски і гліцериди із високими температурами плавлення, колоїдний оксид кремнію, стеарилфумарат натрію, поліетиленгліколі і алкілсульфати.

Можуть застосовуватись поверхнево-активні речовини, такі як неіонні (напр. полісорбат 20, полісорбат 21, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, полісорбат 81, полісорбат 85, полісорбат 120, моноізоостеарат сорбіту, монолаурат сорбіту, монопалмітат сорбіту, моностеарат сорбіту, моноолеат сорбіту, сескіолеат сорбіту, триолеат сорбіту, гліцерил моноолеат і полівініловий спирт), аніонні (напр. докузат натрію і лаурилсульфат натрію), катіонні (напр. хлорид бензалконію, хлорид бензетонію і цетримід) або їх суміші.

Інші прийнятні фармацевтично прийнятні екціпієнти можуть включати фарбники, ароматизатори і буферувальні агенти.

Як зрозуміло з пунктів формули, представлений винахід також забезпечує спосіб, що включає стадію переробки попередньо ущільненого матеріалу, одержаного шляхом валкового ущільнення, у тверду дозовану форму. Такі дозовані форми можуть бути покриті покриттям, за умови, що покриття, по суті, неуповільнює вивільнення активного лікарського засобу з композиції. Типово, може бути використане плівкове покриття.

Придатними змащувальними агентами є тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота, гідровані рослинні олії і т.і.. Переважно використовуються стеарат магнію.

Придатними наповнювачами є ксиліт, маніт, цукри, що стискаються, лактоза, фосфат кальцію і мікрокристалічні целюлози.

Придатними штучними підсолоджувачами є декстроза, фруктоза, гліцерин, глюкоза, ізомальт, лактит, лактоза, мальтит, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоza, трехалоza, ксиліт, алітам, аспартам, калій ацесульфам, цикламова кислота, цикламаты солі (наприклад, цикламаты кальцію, цикламаты натрію), неогесперидин дигідроалкон, тауматин, сахарин, сахарина сіль (напр. сахарин амонію, сахарин кальцію, сахарин калію, сахарин натрію), та їх суміші.

При бажанні, до композиції можуть бути додані відомі ароматизатори і відомі FD & C фарбники.

Приклад 1

Порівняння таблеток на основі ущільненого валком симетричного та полікристалічного і пористого карбонату кальцію

Дослідження базувались на наступній рецептурі:

Таблиця 1

## Рецептура на основі симетричного карбонату кальцію

Матеріали	Дослідження 1	Дослідження 2	Дослідження 3	Дослідження 4	Дослідження 5	Дослідження 6	Дослідження 7
Карбонат кальцію Скораліт	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96
Сорбіт D(v;0,5) 110 мкм	23,70						
Сорбіт D(v;0,5) 38 мкм		23,70					
Ксиліт D(v;0,5) 34 мкм			23,70				
Ізомальт D(v;0,5) 27,5 мкм				23,70			
Ізомальт D(v;0,5) 136,5 мкм					23,70		
Маніт D(v;0,5) 48,2 мкм						23,70	
Мальтит D(v;0,5) 31 мкм							23,70
Стеарат магнію	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34

Таблиця 2

## Рецептура на основі полікристалічного і пористого карбонату кальцію

Матеріали	Дослідження 8	Дослідження 9	Дослідження 10	Дослідження 11	Дослідження 12	Дослідження 13	Дослідження 14
Карбонат кальцію Стуркал L	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96	75,96
Сорбіт D(v;0,5) 110 мкм	23,70						
Сорбіт D(v;0,5) 38 мкм		23,70					
Ксиліт D(v;0,5) 34 мкм			23,70				
Ізомальт D(v;0,5) 27,5 мкм				23,70			
Ізомальт D(v;0,5) 136,5 мкм					23,70		
Маніт D(v;0,5) 48,2 мкм						23,70	
Мальтит D(v;0,5) 31 мкм							23,70
Стеарат магнію	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34

Для всіх досліджень 1-14, руйнували агломерати цукрових спиртів на осциляційному ситі використовуючи 250 мм сито і після цього змішували з карбонатом кальцію у змішувачі з високим зсувом (Fielder PM 25 з низькою швидкістю лопаті і без ножа) протягом 2 хвилин.

Суміші гранулювали на валковому ущільнювачі (Gerteis 3W-Polygran). Накінець, вручну проводили змащення стеаратом магнію.

Валкове ущільнення базується на пристрої з гофрованими валками і контролем. Ключові пара-

метри є наступними: Ширина зазору (ШЗ), Сила (С), Швидкість валка (ШВ) і розмір сита.

Таблиця 3

## Параметри валкового ущільнювача

ШЗ, мм	3,5	
С, кН/см	12	15
ШВ, об/хв	5	
Розмір сита, мм	1,5	

Грануляти таблетували на повністю спорядженому таблетувальному пресі Fette PT1090 з овальними пуансонами (18,9×9,4 мм). Вага таблетки була приблизно 1,683 мг. Всі дані міцності на роздавлювання одержували використовуючи Schleuniger AT4.

Розглянувши фігуру 1 можна побачити, що для симетричного карбонату кальцію тип і розмір часточки вибраного цукрового спирту має значний вплив на міцність на роздавлювання. Переважними є сорбіт або ізомальт, що мають малий розмір часточки. Вплив на міцність на роздавлювання таблетки різних цукрових спиртів можна пояснити різницею властивостей ущільнення, як показано на фігурі 2. На цій фігурі міцність на роздавлювання таблеток базуються виключно на індивідуальних властивостях досліджуваного цукрового спирту. Однак, розглянувши фігуру 3, можна побачити, що для несиметричного карбонату кальцію тип і розмір часточки цукрового спирту стає неважливим з практичної точки зору. Всі таблетки, що містять несиметричний карбонат кальцію мають міцність на роздавлювання таку ж або вище максимуму, що можна одержати використовуючи симетричний карбонат кальцію в комбінації з переважними цукровими спиртами, що мають малий розмір часточки.

Краще ущільнення полікристалічних і пористих кальцієвмісних сполук спостерігається, коли порівняти міцності на роздавлювання таблеток на основі симетричного та полікристалічного і пористого карбонату кальцію, а також можна знайти, коли порівнювати ситовий аналіз підібраних гранулятів, як показано на фігурі 4. На цій фігурі значно вищу кількість тонких фракцій, що є часточками з розміром менше 125 мкм, можна бачити у завантаженнях, що містять симетричний карбонат кальцію. Більша кількість тонких фракцій обумовлює менше за оптимальне ущільнення.

#### Приклад 2

Порівняння таблеток з різним вмістом цукрового спирту на основі ущільненого валком симетричного та полікристалічного і пористого карбонату кальцію

Дослідження базувались на наступній рецептурі. Проводили ряд досліджень

	Ксиліт кількість (% в/в)				Ксиліт/Сорбіт кількість (% в/в)
	5	10	25	40	30/10
Карбонат кальцію Стуркал L, дослідження №	40	41	42	43	44

Для всіх досліджень, руйнували агломерати цукрових спиртів на осциляційному ситі використовуючи 250 мм сито і після цього в ручну примішували карбонат кальцію.

Для всіх досліджень, суміші гранулювали на валковому ущільнювачі згідно з прикладом 1.

Для всіх досліджень, у ручну додавали змашувальний агент, стеарат магнію (0,3%).

Грануляти таблетували на повністю спорядженому таблетувальному пресі Fette PT1090 з овальними пуансонами (18,9×9,4 мм). Вагу таблетки коригували для одержання таблетки з висотою 7,0 ±0,1 мм. Всі дані міцності на роздавлювання одержували використовуючи Schleuniger AT4.

З фігури 10 можна бачити, що, як очікувалось з прикладу 1, застосування концентрації ксиліту приблизно 25 % дає ущільнення яке спостерігається, коли використовують симетричний карбонат кальцію і сорбіт з оптимальним розміром часточки, тобто меншим розміром ніж "даного сорбіту".

Концентрації ксиліту 5 і 10% забезпечують трохи нижчі за оптимальні властивості ущільнення, що зрозуміло з необхідності використовувати вищу силу стиснення для одержання придатних міцностей на роздавлювання. Це означає, що застосування карбонату кальцію, який має полікристалічну пористу структуру, дозволяє додавати ксиліт в кількостях вищих за достатні, що буде впливати на сенсорні властивості таблеток. Додавання ксиліту є необхідним, оскільки сенсорні властивості Стуркалу L є значно гіршими, ніж можна очікувати, порівнюючи із Скоралітом. Наступне обговорення властивостей ущільнення продовжується в прикладі 6.

#### Приклад 3

Порівняння таблеток на основі ущільнених валком фосфаткальцієвих сполук

Додавання ксиліту є необхідним, оскільки сенсорні властивості Стуркалу L є значно гіршими, ніж можна очікувати, порівнюючи з таблетками, що містять Скораліт. В цьому контексті, будуть зрозумілі переваги, якщо можна використовувати різні концентрації ксиліту з обмеженим або відсутністю впливу на міцність на роздавлювання таблеток. Це означає, що можна використовувати повноту впливу на смакомаскуючі властивості ксиліту. Це складно, оскільки ксиліт є цукровим спиртом з поганими ущільнюючими властивостями, як видно з прикладу 1, фігура 2.

Дослідження базуються на наступній рецептурі:

Таблиця 1

Рецептури на основі фосфату кальцію. Проводили ряд досліджень

	Ксиліт кількість (% в/в)				Ксиліт/Сорбіт кількість (% в/в)
	5	10	25	40	30/10
Три-кафос Р, Дослідження № [трифосфат кальцію] $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ Psd 6 мкм*, Дослідження №	15	16	17	18	19
Ди-Кафос РА [дифосфат кальцію] $\text{CaHPO}_4$ , Psd: 7 мкм, Дослідження №	20	21	22	23	24
Кафос DB [β-трифосфат кальцію] $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ Psd: 5 мкм, Дослідження №	25	26	27	28	29
Три-Кафос S [трифосфат кальцію] $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ Psd: DC **, Дослідження №	30	31	32	33	34
Ди-Кафос А [дифосфат кальцію] $\text{CaHPO}_4$ Psd: DC **, Дослідження №	35	36	37	38	39

\*: Psd: середній розмір часточки на основі D(v;0,5)

\*\*: DC: безпосередньо пресує мий

Для всіх досліджень, руйнували агломерати цукрових спиртів на осциляційному ситі використовуючи 250 мм сито і після цього в ручну примішували фосфат кальцію.

Для досліджень 15-29, суміші гранулювали на валковому ущільнювачі згідно з прикладом 1.

Для досліджень 30 - 39 негранульовані суміші були необхідні для того щоб одержати гранулят готовий для таблетування, оскільки кальцеві сполуки були сорту DC.

Для всіх досліджень, у ручну додавали змащувальний агент, стеарат магнію (0,3%).

Грануляти таблетували на повністю спорядженому таблетувальному пресі Fette PT1090 з овальними пуансонами (18,9×9,4 мм). Вагу таблетки коригували для одержання таблетки з висотою  $7,0 \pm 0,1$  мм. Всі дані міцності на роздавлювання одержували використовуючи Schleuniger AT4.

Розглянувши фігуру 5 можна побачити, що застосування трифосфату кальцію сорту Три-Кафос Р потребує меншої сили стискання для того щоб одержати ту ж саму міцність на роздавлювання, як і коли використовують симетричний карбонат кальцію і сорбіт з оптимальним розміром часточки (дослідження 2). Це досягається навіть недивлячись на розведення фосфату кальцію цукровим спиртом, що має гірше ущільнення (дивіться приклад 1, фігура 2). Крім того, відсутні відмінності в міцності на роздавлювання в залежності від концентрації ксиліту.

З фігури 6 можна бачити, що для того щоб одержати таблетки, що мають міцність на роздавлювання співставиму з дослідженням 2, необхідна приблизно подвійна кількість цукрового спирту, коли кальцевою сполукою є Дикафос РА. Це обумовлено і поганим ущільненням ксиліту, як показано на фігурі 2, і тим, що ксиліт непідрозділюється під час пресування на відміну від сорбіту.

Крім того, Дикафос РА використовувався на фігурі 6 є несиметричною кальцевмісною сполукою (дивіться Фігуру 22). Відповідно, нерегуляр-

ність кальцевмісної сполуки недостатній фактор для того щоб робити можливим валкове ущільнення кальцевмісної сполуки і цукрового спирту, як тут описано, важливо щоб кальцевмісна сполука мала полікристалічну і пористу природу. З фігури 6А видно, що Дикафос РА є компактною сам по собі, тобто він не має пористої структури. Крім того Дикафос РА не є полікристалічним.

Коли порівняти фігури 6 і 5 можна побачити, що Дикафос РА має гірше ущільнюваність ніж Три-кафос Р. Це також ілюструється в прикладі 6.

З фігури 7 можна бачити, що застосування β-трифосфату кальцію сорту Кафос DB дає гранулят з поганими властивостями ущільнення. Як наслідок цього, в дослідженнях 25 - 27 не можливо було одержати задовільні таблетки, а таблетки з досліджень 28 - 29 руйнувались. Це також обговорюється в прикладі 6.

З фігури 8 можна бачити, що концентрації ксиліту нижче або 25% дають таблетки з добрими властивостями ущільнення. Концентрації ксиліту до 25% не впливають міцність на роздавлювання, в той час як концентрація 40% призводить до руйнування таблеток при високих силах стискання. Суміші ксиліт/сорбіт, яка також використовується при високій концентрації цукрового спирту, не ущільнюється зовсім. Це також обговорюється в прикладі 6.

З фігури 9 можна бачити, що всі використовувані концентрації ксиліту у поєднанні з дифосфатом кальцію сорту Ди-Кафос А дають таблетки співставимі з таблетками на основі гранулятів, в яких використовується симетричний карбонат кальцію і сорбіт з оптимальним розміром часточки (винахідниками раніше було знайдено, що сорбіт - що має набагато менший середній розмір часточки, ніж "даний сорбіт" - є набагато кращим для застосування, коли пресувати його разом з симетричною кальцевмісною сполукою). Суміш ксиліт/сорбіт має навіть кращі властивості ущільнення. Це також обговорюється в прикладі 6.

Виходячи з цього прикладу, винахідники неочікувано встановили, що не всі сорти фосфату кальцію однаково легко піддаються валковому ущільненню. Полікристалічна природа і пористість має основний вплив на те, чи здатен валок ущільнити фосфат кальцію.

#### Приклад 4

Порівняння таблеток на основі ущільнених валком фосфаткальцієвих сполук з і без додавання цукрового спирту

Дослідження базувались на наступній рецептурі:

Таблиця 1

Рецептури на основі фосфату кальцію. Проводили ряд досліджень

	Ксиліт кількість (% в/в)		Ксиліт/Сорбіт Кількість (% в/в)
	0	5	30/10
Три-Кафос Р [трифосфат кальцію] $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ Psd 6 мкм*, Дослідження №	46	15	19

\*: Psd: середній розмір часточки на основі D(v;0,5)

Три-Кафос Р, Дослідження 46, піддавали валковому ущільненню як є, використовуючи параметри згідно з прикладом 1, Змішування і таблетування також здійснювали як в прикладі 1. Дослідження 15 і 19 описані в прикладі 3.

Як видно з фігури 11, додавання експієнту з поганими властивостями ущільнення, тобто ксиліту, як видно з фігури 2 прикладу 1, дає таблетки з гіршою міцністю на роздавлювання.

Додавання до трифосфату кальцію ксиліту змішаного з сорбітом з оптимальною часточкою дає міцність на роздавлювання подібну тій, що можна одержати при використанні чистого трифосфату кальцію.

#### Приклад 5

Сенсорна оцінка таблеток основі ущільнених валком фосфаткальцієвих сполук

Сенсорну оцінку проводили для таблеток з наступних досліджень:

Дослідження 18 прикладу 3, що містить трифосфат кальцію (Три-Кафос Р) і 40% ксиліту

Дослідження 35, 36 і 37 прикладу 3, що містять дифосфат кальцію (Ди-Кафос А) і 5%, 10% і 25 % ксиліту, відповідно.

Сенсорний тест проводився 7 натренованими особами. Тест проводили згідно з ISO 8587 (тест ранжування) і ISO 5495 (тест парування).

Результат цієї оцінки був наступним:

Для Ди-Кафос А:

- Вміст 5% ксиліту є неоптимальним для маскування смаку.

- Зміна вмісту ксиліту, 10 і 25%, не має значного впливу на властивості ксиліту маскувати смак.

- Для всіх тестованих таблеток, великий розмір часточки використовуваного Ди-Кафос А призводив до відчуття піску.

Для Три-Кафос Р:

- Для того щоб одержати маскування смаку подібне до Ди-Кафос А необхідним був рівень ксиліту 40%.

- Оскільки часточки мали малий розмір, відчуття піску не детектувалось. Приклад б

Оцінка властивостей ущільнення фосфату кальцію і полікристалічного і пористого карбонату кальцію на основі SEM-аналізу

Для властивостей порошку можна зробити наступні висновки: Виходячи з фігур 12-15 можна бачити, що утворюється гармонійна таблетка, якщо кальцієва сполука має середній розмір часточки приблизно декілька мкм. Крім того, кожна часточка повинна мати полікристалічну природу, що обумовлює пористу структуру. Як видно з прикладу 2, фігура 10, і прикладу 3, фігура 5, застосування Стуркал L (карбонат кальцію) або Трикафос Р (трифосфат кальцію) дає таблетки з високою міцністю на роздавлювання.

На противагу цьому, розглянувши фігури 18 і 19 можна побачити, що непориста структура (Кафос DB, β-трифосфат кальцію) дає негармонійні таблетки, що руйнуються навіть при низьких силах стискання. Крім того, додавання цукрового спирту, нижче 40%, не призводило до задовільних таблеток, як описано в прикладі 3. Оскільки Дикафос РА (дифосфат кальцію) також має непористу структуру (дивіться фігури 22 і 23), спостерігається така ж сама тенденція стосовно міцності на роздавлювання. При високій концентрації ксиліту, міцність на роздавлювання дещо покращується порівняно з Кафос DB, тоді як руйнування стає менш вираженим.

Для безпосередньо пресуємих (dc) сортів кальцієвмісних сполук можна зробити наступні висновки:

З фігур 20 і 21 можна бачити, що якщо використовують кальцієвою сполукою є сполука сорту dc, навіть часточки непористої структури, такої як Трикафос S (трифосфат кальцію), будуть давати таблетки з високою міцністю на роздавлювання, що ілюструється прикладом 3, фігура 8. Це можливо викликано руйнуванням часточки на нових поверхнях готових для зв'язування. Однак, висока концентрація ксиліту перешкоджає цій дії.

З фігур 16 і 17, що поєднують з фігурою 9 прикладу 3, можна бачити, що якщо сорти dc містять часточки, які мають полікристалічну природу, що обумовлює пористу структуру, Дикафос А (дифосфат кальцію), таблетки будуть мати міцність на роздавлювання еквівалентну міцності, що дають пористі часточки, які мають розмір декілька мкм, як видно для Стуркал L і Трикафос Р.

Базуючись на цьому прикладі, можна зробити висновок, що для того щоб одержати таблетку із задовільною міцністю на роздавлювання, коли використовують поганий зв'язувальний агент, такий як ксиліт, кальцієва сполука повинна відповідати наступним вимогам:

Для карбонату кальцію:

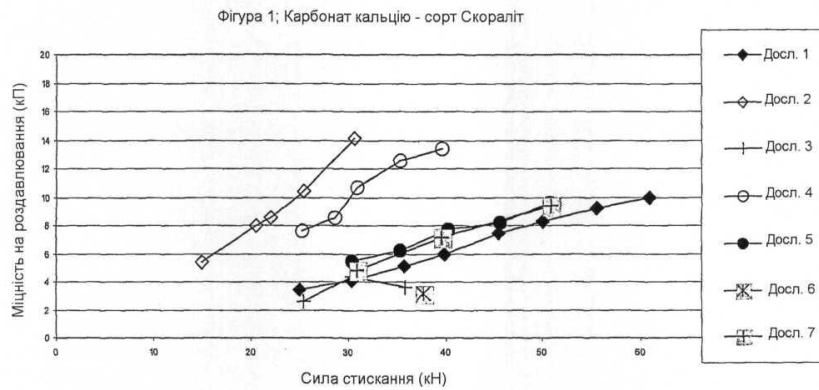
- Полікристалічна часточка

- Часточка повинна мати пористу структуру  
Для фосфату кальцію:

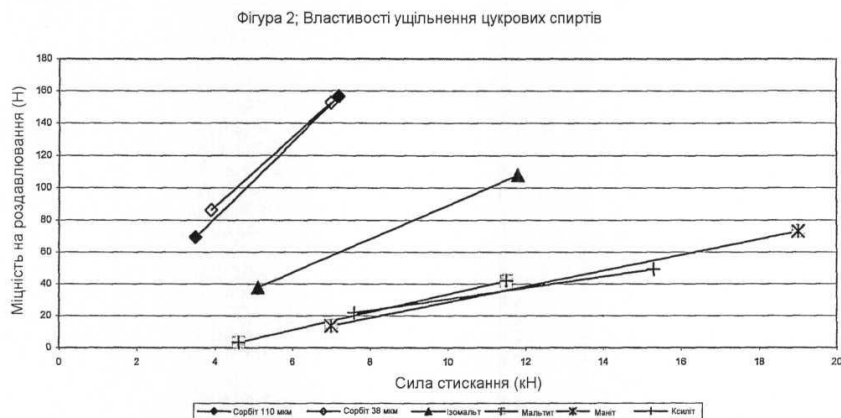
Часточки, що мають середнім розмір часточки  
в декілька мікрон Часточки повинні бути полікрис-  
талічними

- Часточки повинні мати пористу структуру Ча-  
сточки DC-сорту

Переважною є пориста структура часточок.



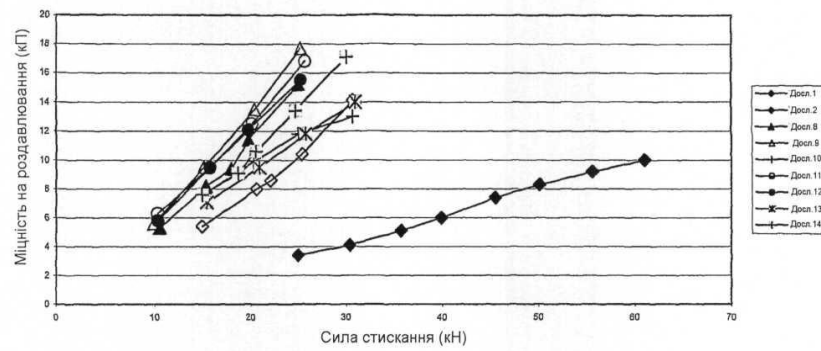
ФІГ. 1



ФІГ. 2

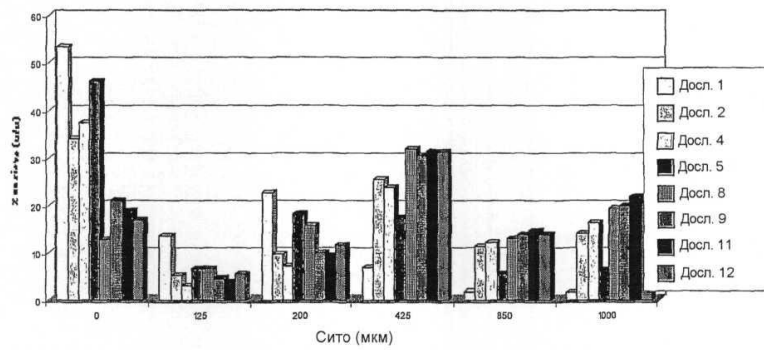


Фігура 3; Карбонат кальцію - сорт Стуркал L, Пор. Скореліт



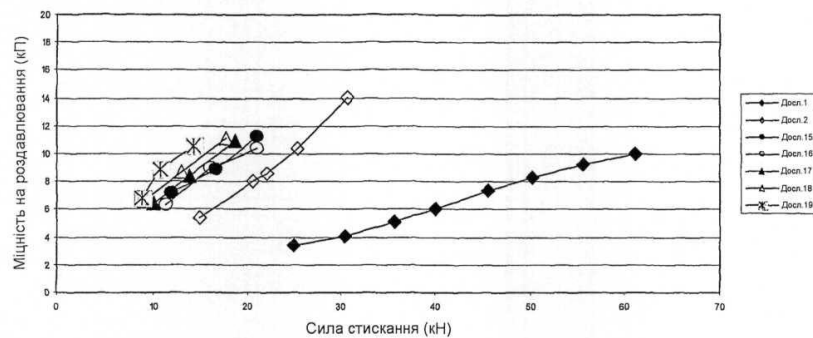
ФІГ. 3

Фігура 4; Ситовий аналіз, сорти Скореліт і Стуркал



ФІГ. 4

Фігура 5. Фосфат кальцію - сорт Три-Кафос Р



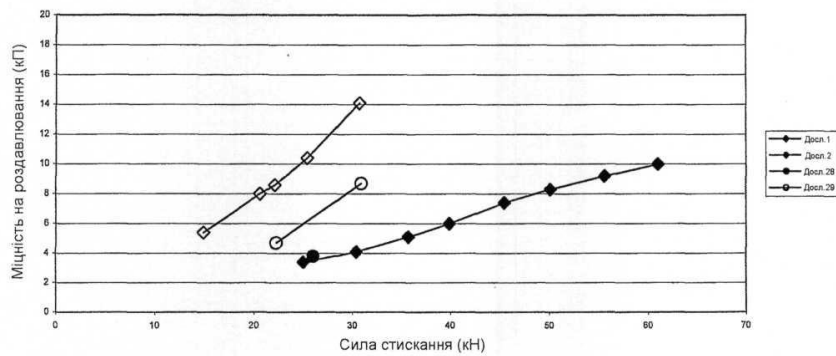
ФІГ. 5

Фігура 6. Фосфат кальцію - сорт Ди-Кафос РА



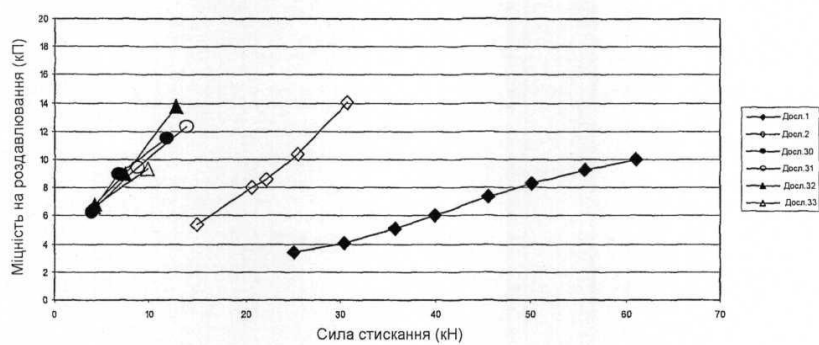
ФІГ. 6

Фігура 7. Фосфат кальцію - сорт Кафос DB



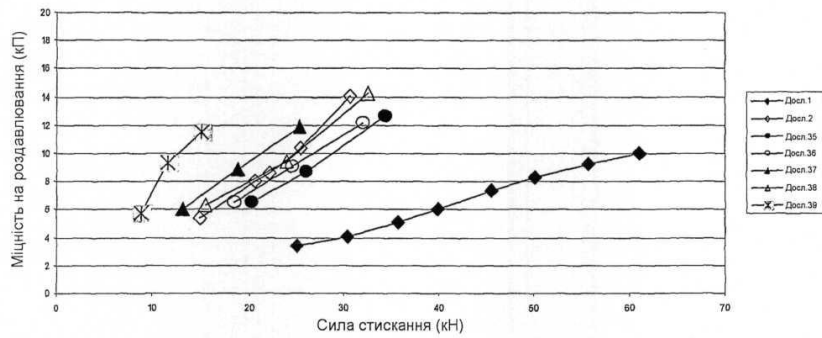
ФІГ. 7

Фігура 8. Фосфат кальцію - сорт Три-Кафос S



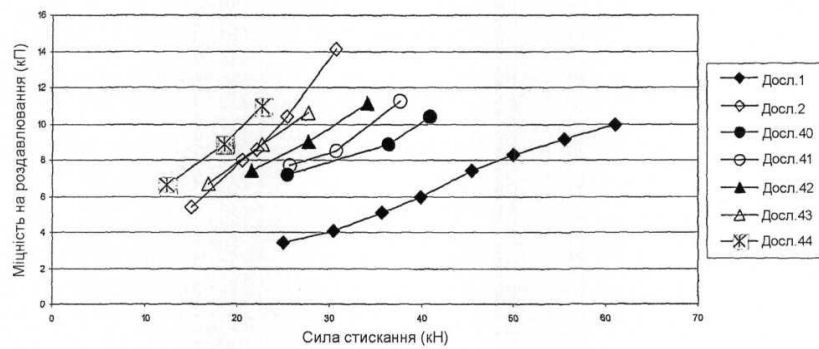
ФІГ. 8

Фігура 9. Фосфат кальцію - сорт Ди-Кафос А



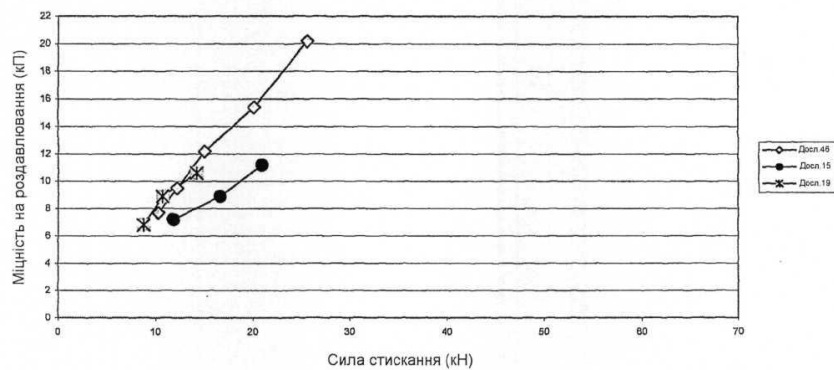
ФІГ. 9

Фігура 10. Карбонат кальцію - сорт Стуркал L



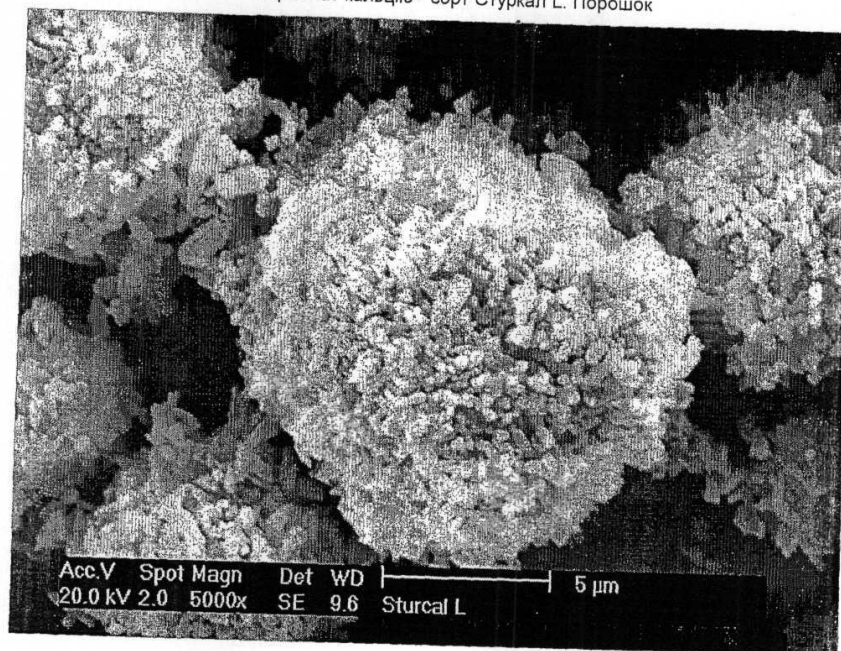
ФІГ. 10

Фігура 11. Фосфат кальцію - сорт Три-Кафос Р



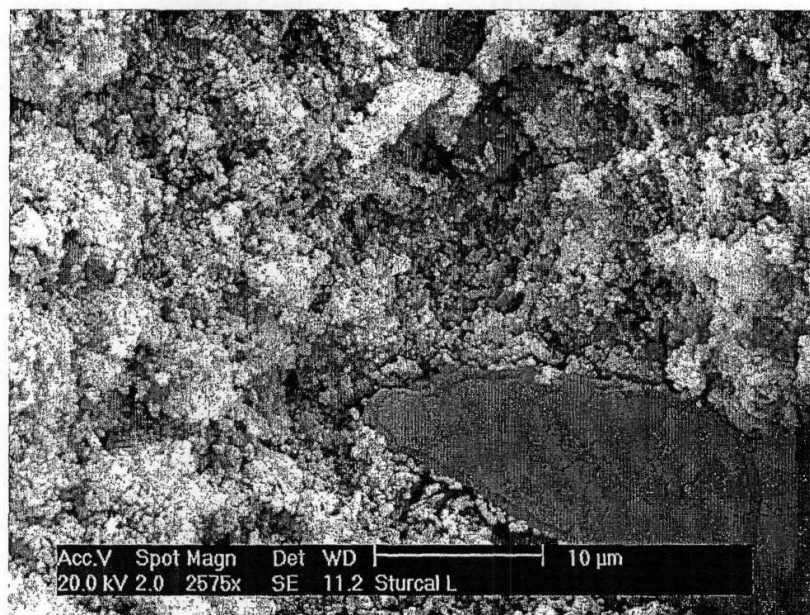
ФІГ. 11

Карбонат кальцію - сорт Стуркал L. Порошок



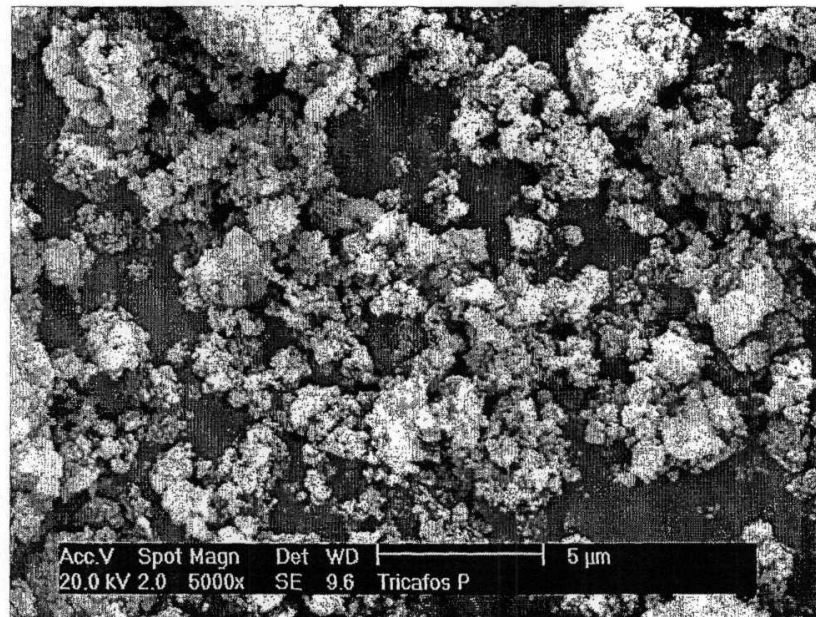
ФІГ. 12

Карбонат кальцію - сорт Стуркал L. Поперечний переріз, досл. 43



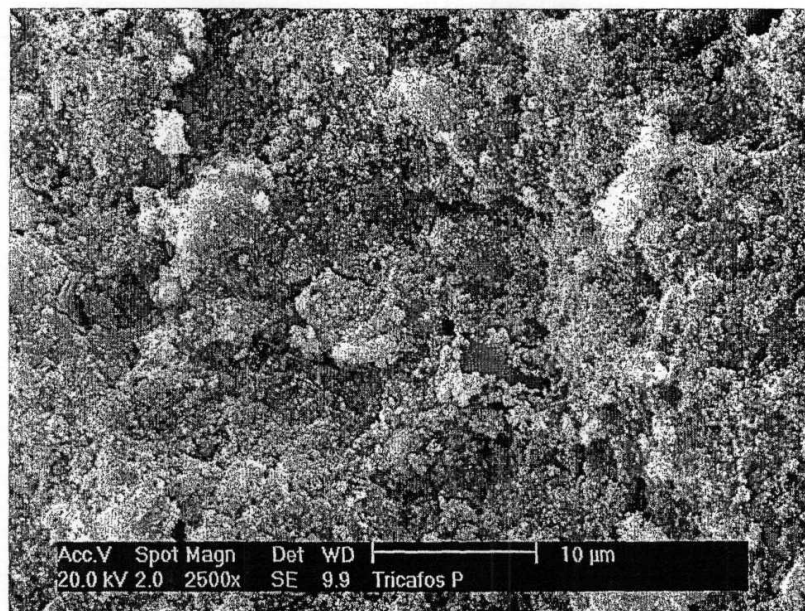
ФІГ. 13

Трикальцій фосфат - сорт Трикафос Р. Порошок



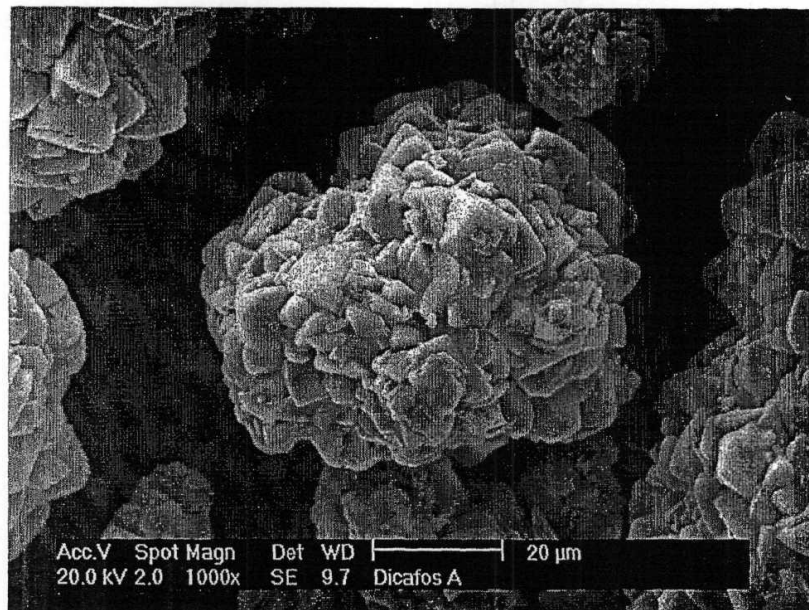
ФІГ. 14

Трикальцій фосфат - сорт Трикафос Р. Поперечний переріз таблетки, досл. 18



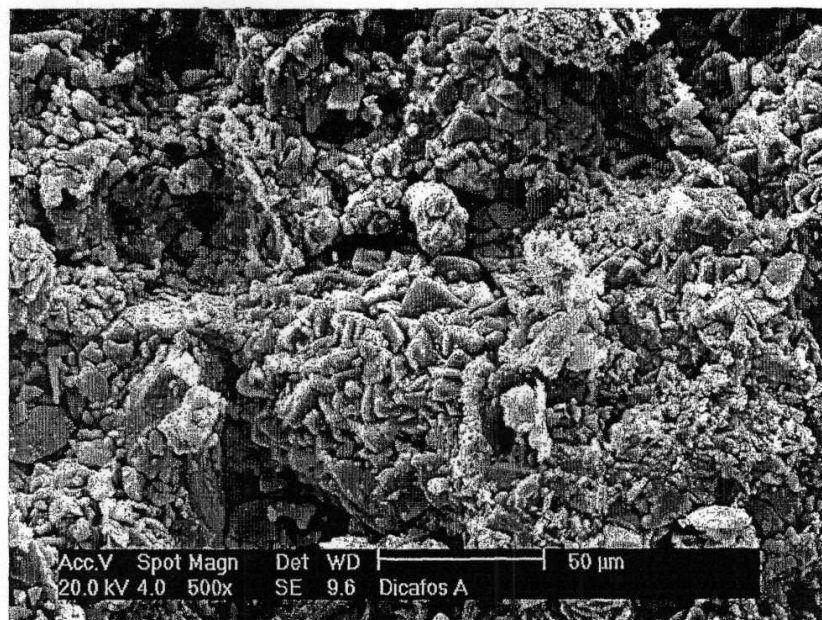
ФІГ. 15

Дикальцій фосфат - сорт Дикафос А. Порошок



ФІГ. 16

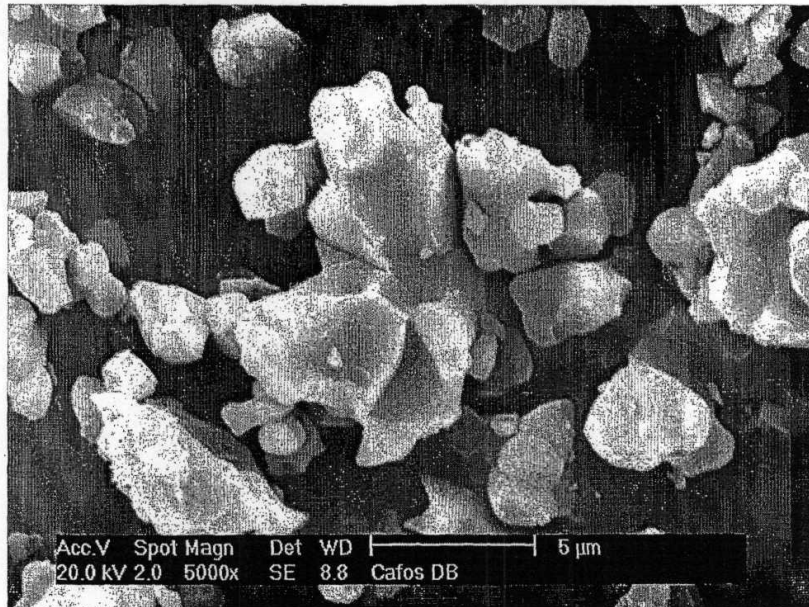
Дикальцій фосфат - сорт Трикафос А. Поперечний переріз таблетки, досл. 38



ФІГ. 17

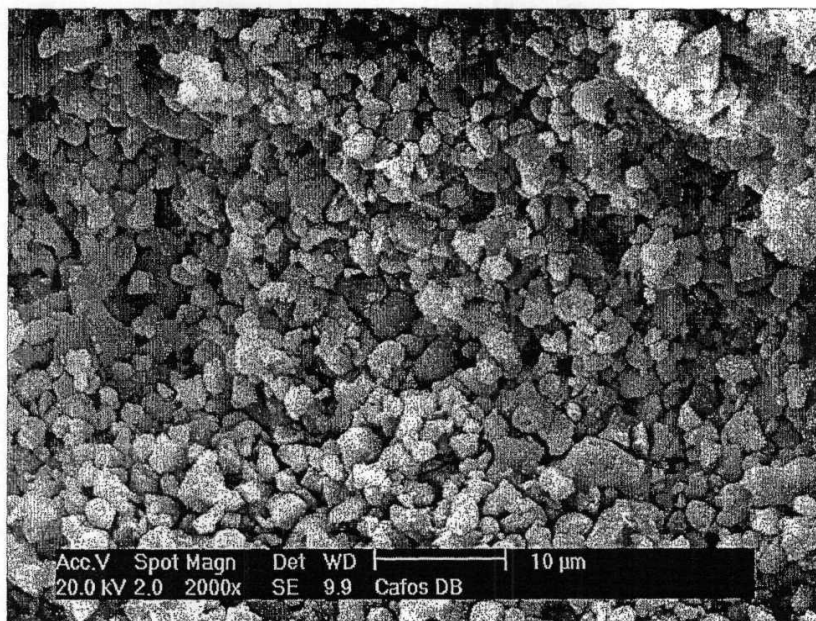


бета-Трикальцій фосфат - сорт Кафос DB. Порошок



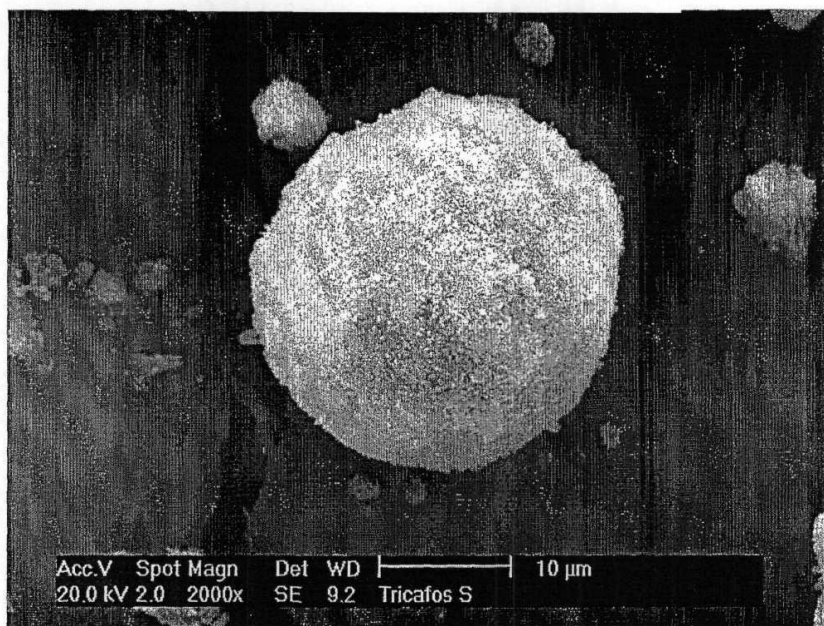
ФІГ. 18

бета-Трикальцій фосфат - сорт Кафос DB. Поперечний переріз таблетки, досл. 28



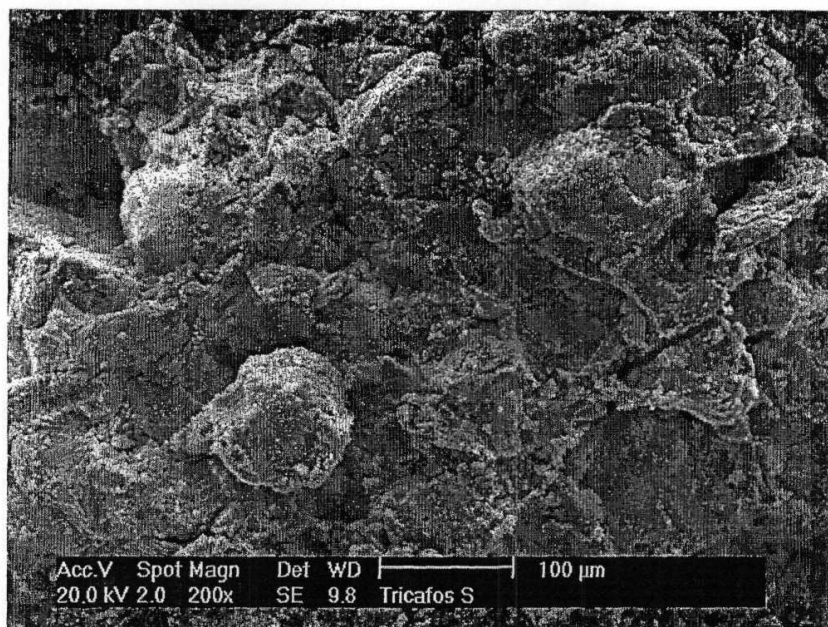
ФІГ. 19

Трикальцій фосфат - сорт Трикафос S. Порошок



## ФІГ. 20

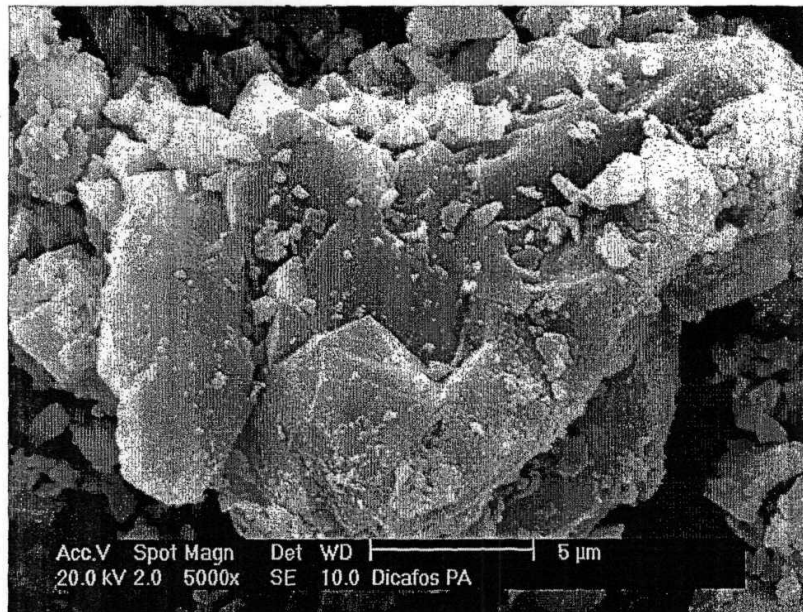
Трикальцій фосфат - сорт Трикафос S. Поперечний переріз таблетки, досл. 33



## ФІГ. 21

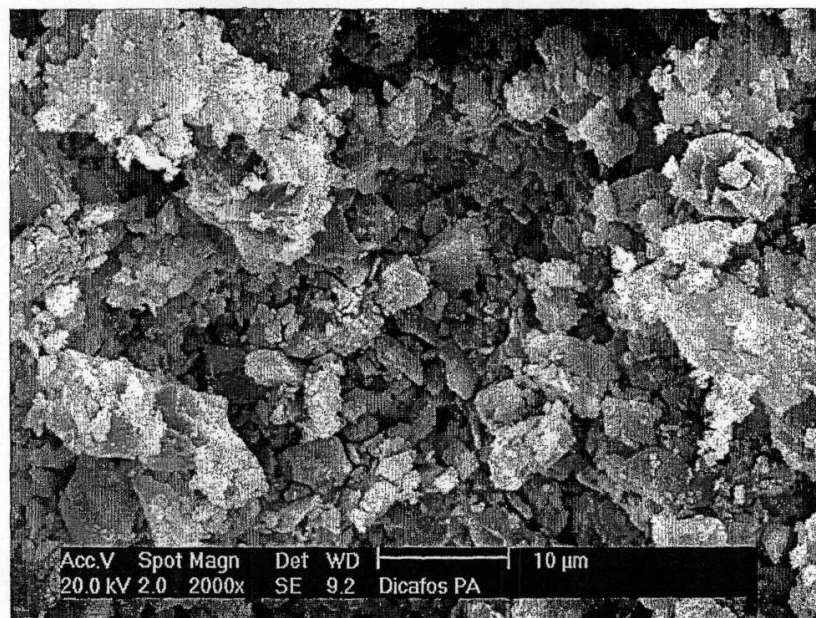


Дикальцій фосфат - сорт Дикафос РА. Порошок



ФІГ. 22

Дикальцій фосфат - сорт Дикафос РА. Поперечний переріз таблетки, досл. 23



ФІГ. 23

