



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93502 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 47/26

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЇ КАЛЬЦІЮ В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОМУ ШАРІ

1

(21) a200710984
(22) 06.03.2006
(24) 25.02.2011
(86) PCT/IB2006/000474, 06.03.2006
(31) PA 2005 00334
(32) 04.03.2005
(33) DK
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) П'ЄНЕ ЯН ІНГВАР, NO, ЛУНДЕ К'ЄЛЛЬ ТО-
MAC, NO
(73) НІКОМЕД ФАРМА АС, NO
(56) WO 0028973 A1
US 4 684 534 A
EP 0 487 774 A1
FR 2 717 387 A1
WO 98/52541 A1
FR 2 724 844 A1
WO 99/6547 3A1
WO 2005/11542
(57) 1. Спосіб одержання гранульованого матеріалу, що містить карбонат кальцію, який включає гранулювання псевдозрідженої композиції, яка містить карбонат кальцію, за умов псевдозрідженого шару в безперервно працюючому апараті псевдозрідженого шару, що включає стадії згідно з якими:
i) безперервно подають композицію до зони безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару із швидкістю подачі (кг/год.),
ii) безперервно переміщують псевдозріджену композицію через одну або декілька зон безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару із швидкістю, що відповідає швидкості подачі,
iii) безперервно зволожують композицію шляхом розпилення грануляційної рідини на псевдозріджену композицію із навантажним розпиленням (кг розчинника/год.),
iv) безперервно сушать зволожену композицію, і
v) безперервно збирають одержаний таким чином гранульований матеріал із швидкістю виходу, що відповідає швидкості подачі.

2

2. Спосіб за пунктом 1, де гранулювання проводять в присутності одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів.
3. Спосіб за пунктом 1, де гранулювання проводять за способом вологої грануляції, в якому використовують псевдозріджену композицію, яка містить карбонат кальцію.
4. Спосіб за пунктом 3, де грануляційна рідина містить фармацевтично прийнятний в'язучий агент.
5. Спосіб за пунктом 4, де композиція, що містить карбонат кальцію, містить фармацевтично прийнятний в'язучий агент.
6. Спосіб за будь-яким з пунктів 3-5, де грануляційна рідина містить фармацевтично прийнятний розчинник.
7. Спосіб за пунктом 6, де розчинником є вода.
8. Спосіб за пунктом 1, де стадії проводять в двох або декількох зонах безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару.
9. Спосіб за пунктом 1, де стадію i) і iv) проводять в різних зонах безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару.
10. Спосіб за будь-яким з пунктів 1, 8 та 9, де стадію iii) і iv) проводять в різних зонах безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де одержаний гранульований матеріал має значення SPAN не більше ніж приблизно 2,3, наприклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1, не більше ніж приблизно 2 або не більше ніж приблизно 1,9.
12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де одержаний гранульований матеріал має значення SPAN не більше ніж приблизно 2,3, наприклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1, не більше ніж приблизно 2 незалежно від розміру шару використовуваного безперервно працюючого апарата псевдозрідженого шару, за умови, що склад певного гранульованого матеріалу є таким же самим і співвідношення між швидкістю подачі (кг/год.) і навантажним розпиленням (кг/год.) залишається, по суті, сталим.

(13) C2

(11) 93502

(19) UA

13. Спосіб за пунктом 12, де два або більше заданих виробничих параметрів залишаються сталими при збільшенні або зменшенні розмірів устаткування.

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де насипна густина карбонату кальцію менше ніж приблизно 1,5 г/мл.

15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де середній розмір частинок використовуваного карбонату кальцію менше ніж приблизно 60 мкм.

16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де середній розмір частинок одержуваного гранульованого матеріалу знаходиться в інтервалі від приблизно 100 до приблизно 500 мкм, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 400 мкм, від приблизно 100 до приблизно 350 мкм або від приблизно 100 до приблизно 300 мкм.

17. Спосіб за будь-яким з пунктів 2-16, де гранульований матеріал містить:

- i) карбонат кальцію,
- ii) один або декілька в'язучих агентів,
- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів,
- iv) необов'язково, один або декілька підсолоджувачів.

18. Спосіб за пунктом 17, де гранульований матеріал містить

- i) від приблизно 40 % до приблизно 99,9 % в/в карбонату кальцію,
- ii) від приблизно 0,1 % до приблизно 30 % в/в одного або декількох в'язучих агентів.
- iii) від приблизно 0,1 до приблизно 15 % в/в одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, якщо присутній, і
- iv) від приблизно 5 % до приблизно 50 % в/в одного або декількох підсолоджувачів, якщо присутній, за умови, що загальна концентрація не перевищує 100 %.

19. Гранульований матеріал, що містить карбонат кальцію, один або декілька в'язучих агентів, необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів та один або декілька підсолоджувачів, де значення SPAN є не більше ніж приблизно 2,3, наприклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1 або не більше ніж приблизно 2.

20. Гранульований матеріал за пунктом 19, де гранульований матеріал має середній розмір частинок в інтервалі від приблизно 100 до приблизно 500 мкм, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 400 мкм, від приблизно 100 до приблизно 350 мкм або від приблизно 100 до приблизно 300 мкм.

21. Гранульований матеріал за пунктом 19, який містить

- i) від приблизно 40 % до приблизно 99,9 % в/в карбонату кальцію,
- ii) від приблизно 0,1 % до приблизно 30 % в/в одного або декількох в'язучих агентів.
- iii) від приблизно 0,1 до приблизно 15 % в/в одного або декількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів, якщо присутній, і
- iv) від приблизно 5 % до приблизно 50 % в/в одного або декількох підсолоджувачів, якщо присутній, за умови, що загальна концентрація не перевищує 100 %.

22. Застосування гранульованого матеріалу, як визначено в будь-якому з пунктів 19-21 або одержаного за способом, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, для одержання дозованої форми.

23. Застосування гранульованого матеріалу, як визначено в будь-якому з пунктів 19-21 або одержаного за способом, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, з композицією, що містить вітамін D, для одержання дозованої форми.

24. Спосіб одержання твердої дозованої форми, що містить карбонат кальцію, де згаданий спосіб включає стадії згідно з якими

- i) змішують гранульований матеріал, одержаний, як визначено в будь-якому з пунктів 19-21, з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами з одержанням порошкоподібної суміші, що має вміст карбонату кальцію принаймні 60ваг.%; і
- ii) одержують тверду дозовану форму з гранульованого матеріалу або порошкоподібної суміші.

25. Спосіб за пунктом 24, де твердою дозованою формою є таблетки, капсули або саше.

26. Спосіб за пунктом 25, де тверда дозована форма є у формі таблеток, що, необов'язково, мають покриття.

27. Спосіб за пунктом 26, де таблетки є жуйними таблетками.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується фармацевтичних рецептур, зокрема, стосується способу покращення виробництва кальцієвмісного зернистого матеріалу.

Передумови створення винаходу

Зернистий матеріал або гранульований матеріал можна одержати використовуючи різні способи виробництва, що використовуються у фармацевтичній галузі, і включають високошвидкісне змішування, сухе гранулювання або пресування, екструзію і обробку псевдозрідженим шаром. Найбільш загальним способом гранулювання у фармацевтичній галузі є високошвидкісне змішування або змішування з високим зсувом і подальше ви-

сушування вологого грануляту у псевдозрідженому шарі. Цей спосіб одержання щільного грануляту є прийнятним для виготовлення маленьких таблеток з високою щільністю. Гранулювання у псевдозрідженому шарі є набагато менш використовуваним, оскільки воно більше ускладнює процес і є більш дорогим виходячи з витрат, процесу атестації і вартості проведення. Процес гранулювання в псевдозрідженому шарі дає менш щільний гранулят, який може бути небажаним коли виготовляється звичайні таблетки для заточування. Використання кальцієвмісних продуктів для жування вимагає використання дуже спеціалізованих сировинних матеріалів і дуже важливим є процес дуже обережного виробництва. Важливість комбінуван-

ня критичних характеристик сировинних матеріалів разом з обережним вибором процесу одержання було показано в для жуйних кальцієвмісних таблеток в EP-A-1128815 фірми Нікомед Фарма АС.

Цей документ описує спосіб за допомогою якого зменшується небажана висока об'ємність жуйної таблетки, що містить карбонат кальцію. Зменшення розміру таблетки досягається шляхом обережного вибору фізичних властивостей джерела карбонату кальцію і способу гранулювання в псевдозрідженому шарі і сушіння. Оптимальний проміжок для середнього розміру частинок і специфічної площини поверхні знаходиться в інтервалі від 3 до 40 мкм і від 0,1 до 1,2 м²/г, відповідно, для переважних кількостей карбонату кальцію. Вибір інтервалу розміру частинок був особливо важливим для того щоб досягти задовільної жуйності і дисперсії у роті, де специфічна площа поверхні була важливою для забезпечення ефективного або короткого часу обробки під час фази гранулювання і сушіння в псевдозрідженому шарі. Стадія гранулювання в псевдозрідженому шарі призводила до дуже гомогенного розподілення зв'язувального агенту, який у свою чергу обумовлював швидке диспергування таблетки, коли вона жується, але також дуже добрі властивості отвердіння під час стадії таблетування. Ця остання властивість є дуже важливою для продуктивності високошвидкісних таблетувальних машин, для гарантування максимального виходу, і при мінімальній необхідності в очищенні і витратах на підтримання робочого стану таблетувального обладнання.

Однак, застосування гранулювання і сушіння в псевдозрідженому шарі піднімають деякі проблеми, що залишаються невирішеними. Ці проблеми полягають як у методиці завантаження псевдозрідженого шару, так і у контролюванні процесу псевдозрідженого шару, а також у дотриманні рецептурної формули.

Відомі проблеми псевдозрідженого шару викладені далі в приведених нижче розділах:

- Регулярні проблеми виникають при злипанні порошку або грануляту у внутрішніх частинах апарату псевдозрідженого шару, налипанні до розпилювальних насадок і повітряних фільтрів. Інша проблема полягає у тому, що частинки порошку відкладаються внизу продуктового сита нижче зони підвищеного тиску, де приточне повітря поступає у псевдозріджений шар. Крім того, поступове відкладення шарів порошку в розширенні камери створює необхідність регулярної очистки.

- Під час проведення завантаження грануляту кальцію, виникали проблеми гарантування задовільного зрідження під час кінцевої стадії гранулювання і початку стадії сушіння. Особливо в літній період, коли осушувальна здатність знаходиться в своїх межах, виникали проблеми з недостатнім висиханням і утворення агломератів в продуктовому контейнері. Це викликає значні проблеми завантаження грануляту, які не відповідають опису стосовно вмісту вологи, який є занадто високим. Для того щоб це компенсувати, необхідно коригувати концентрацію зв'язувального агенту в грануляційній рідині і збільшувати вміст повітря, яке у

свою чергу викликає значне зношування випускних фільтрів. Таким чином, наявна незадовільна репродуктивність стосовно вмісту вологи і розмір часток/розподілення грануляту в порційному способі навіть за сталих оточуючих параметрів вологості приточного повітря і абсолютної вологи. Таким чином, існує потреба у збільшенні стійкості способу, особливо, у випадку змін вологості приточного повітря.

- В ході вибіркового способів порційного псевдозрідженого шару існує проблема обумовлена тим фактом, що грануляти кальцію які поступають в продуктивний контейнер можуть бути негомогенними стосовно вмісту вологи і розподілення часток за розмірами. Це справедливо особливо у випадку, коли існує проблема з занадто високою вологістю в псевдозрідженому шарі, що призводить до недостатнього висушування і утворення агломератів.

- Було встановлено, що порційний спосіб є дуже чутливим до питомої площі поверхні, розміру часток і форми кальцієвмісної сполуки, що агломерується. Підвищення питомої площі поверхні або різна форма часток карбонату кальцію часто потребують виконання робіт по реформулюванню і нової оцінки і затвердження партій для виробництва.

- Крім того, спосіб є порційним способом, де сировинний матеріал повинен подаватись і видалятися після кожного завантаження, що в значній мірі уповільнює швидкість виробництва.

Безперервне гранулювання і сушіння в псевдозрідженому шарі є основним з способів, що використовується для високотонажних способів або способів з одержанням одного продукту в хімічній і харчовій промисловості. Фармацевтична галузь не використовує цю технологію в будь-яких значних масштабах внаслідок того, що фармацевтичне виробництво зазвичай потребує швидкого завантаження і змін рецептур, ретельної очистки при зміні продукту і регулярних складностей у визначенні розміру партії.

Короткий опис винаходу

Неочікувано було знайдено, що застосування безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару вирішує більшість проблем з пов'язаних із схильністю грануляту у внутрішніх частинах апарату псевдозрідженого шару неконтрольовано утворювати конгломерати із високою відносною вологістю у ємності продукту, незадовільною відтворюваністю стосовно вмісту вологи і розміру частинок/розподілення і проблем пов'язаних із неоднорідністю зразків під час їх одержання. Також забезпечується зменшення часу трудомісткого процесу завантаження/розвантаження апарату і, зокрема, зменшується час необхідний для його очистки.

Також, неочікувано було знайдено, що середній розмір часток можна ефективно змінювати в широкому діапазоні розміру часток під час способу безперервного псевдозрідженого шару шляхом обережного контролювання подачі вологи, якою обробляється порошкова суміш.

Крім того, неочікувано було знайдено, що спосіб безперервного псевдозрідженого шару є наба-

гато менш чутливим до перешкод і зміни вмісту вологи і розмір часток/розподілення грануляту, коли використовуються різні джерела кальцію з різними фізичними характеристиками, такими як специфічна площа поверхні, розмір часток/розподілення і форма частки. Особливо, було знайдено, що можна одержати набагато обмежене співвідношення розмір часток/розподілення використовуючи спосіб, що включає безперервний псевдозріджений шар, порівняно із способом в якому використовується порційне завантаження псевдозрідженого шару. Таке вузьке співвідношення розмір часток/розподілення є особливо корисним для одержання гомогенних порошкових сумішей.

Таким чином, представлений винахід стосується способу одержання зернистого матеріалу, що містить кальцієвмісну сполуку, де спосіб включає гранулювання псевдозрідженої композиції, яка містить кальцієвмісну сполуку, необов'язково, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами за умов псевдозрідженого шару в безперервно працюючому апараті псевдозрідженого шару.

Як було знайдено, представлений спосіб є ефективним і рентабельним способом, що, крім того, має переваги, які полягають у тому, що одержується зернистий матеріал, який має контрольований вміст вологи, контрольований розмір часток і розподіл розміру часток. Крім того, спосіб є надійним, що означає, що знайдені параметри процесу способу псевдозрідженого шару і початок способу псевдозрідженого шару, не потребують або потребують тільки незначного регулювання.

Спосіб винаходу включає стадії

i) безперервну подачу композиції до зони безперервно працюючого апарату псевдозрідженого із швидкістю подачі (кг/г),

ii) безперервне переміщення псевдозрідженої композиції через одну або декілька зон безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару із швидкістю, що відповідає швидкості подачі,

iii) безперервне змочування композиції шляхом розпилення грануляційної рідини на псевдозріджену композицію із навантажним розпиленням (кг розчинника/г),

iv) безперервне сушіння змоченої композиції, і

v) безперервне збирання одержаного таким чином зернистого матеріалу із швидкістю виходу, що відповідає швидкості подачі.

Зернистий матеріал зазвичай має вміст сполуки кальцію, принаймні, приблизно 40 ваг. %, зазвичай, принаймні, приблизно 60% в/в, принаймні, приблизно 70% в/в, принаймні, приблизно 80% в/в, принаймні, приблизно 90% в/в або принаймні, приблизно 95% в/в.

Крім того, спосіб може включати стадію пресування одержаного зернистого матеріалу, необов'язково, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами і/або одним або декількома терапевтично, профілактично і/або діагностично активними речовинами з одержанням таблеток.

В іншому аспекті, винахід стосується зернистого матеріалу, що включає кальцієвмісну сполуку і

один або декількома фармацевтично прийнятних екціпієнтів, де значення SPAN є не більше ніж приблизно 2,3, так як, наприклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1, не більше ніж приблизно 2 або не більше ніж приблизно 1,9. Як видно з приведених тут прикладів, значення SPAN в інтервалі від приблизно 1,7 до приблизно 1,9 забезпечується способом згідно з винаходом, в той час як значення SPAN одержані для рецептури зернистого матеріалу, що має той же самий склад, але використовуючи спосіб порційного завантаження псевдозрідженого шару забезпечує значення SPAN приблизно 2,6-2,7. Відповідно, заміна разового завантаження псевдозрідженого шару на безперервне завантаження псевдозрідженого шару зменшує значення SPAN приблизно на 30%. Значення SPAN розраховують як $[D(v, 0,9) - D(v, 0,1)]/D(v, 0,5)$. Аналіз розміру часточок проводили на довгостаночному апараті Malvern Mastersizer S, де $D(v, 0,1)$, $D(v, 0,5)$ і $D(v, 0,9)$ відповідають розмірам часток для яких 10%, 50% і 90% об'єму часточок мають розмір нижче даних значень. $D(v, 0,5)$ є середнім розміром часточки. Як тут показано, спосіб безперервного псевдозрідженого шару згідно з винаходом дає зернистий матеріал, що має дуже вузький розподіл часток, що доказується значенням SPAN.

В наступному аспекті, винахід стосується застосування зернистого матеріалу, як тут визначено, або одержаного за способом, як тут визначено, для одержання дозованої форми.

В ще одному наступному аспекті, винахід стосується способу одержання твердої дозованої форми, що включає кальцієвмісну сполуку, згаданий спосіб включає стадії i) необов'язково, змішування зернистого матеріалу одержаного як тут визначено, з одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами з одержанням порошкової суміші, що має вміст кальцієвмісної сполуки, принаймні, 60 ваг. %; і ii) перетворення зернистого матеріалу або порошкової суміші у тверду дозовану форму.

Детальний опис винаходу

Як згадано вище, існує потреба в покращенні способу технології завантаження псевдозрідженого шару.

Завантаження псевдозрідженого шару ґрунтується на принципі, що повинні мати місце чотири окремі фази одного процесу в одній і тій же самій камері, а саме, попереднє нагрівання/змішування, гранулювання, сушіння і охолодження. Таким чином, в тій же самій робочій камері із заданими критичними параметрами способу будуть часто відбуватись зміни для того щоб досягти необхідної якості продукту. В кінці кінців, порційний спосіб потребує чіткого контролю і моніторингу способу для гарантування того, що критичні параметри способу весь час знаходяться в межах затверджених вікон способу. Це відбувається завдяки тому, що порційний спосіб потребує чистих ступінчатих регулювань критичних параметрів способу, коли проводиться порційна методика. Іншими словами, параметри способу, що використовуються під час стадії попереднього нагрівання/змішування відрізняються від тих, що використовуються на стадії

гранулювання, які в свою чергу відрізняються від тих, що використовуються на стадії сушіння і на стадії охолодження. Хоча зміни в параметрах способу зазвичай проводяться автоматично, навіть малі зміни можуть завдавати шкоди успішному проходженню способу.

В способі безперервного псевдозрідженого шару, кожна стадія способу відбувається у власній камері з приточним повітрям або зонах, який може бути більш характерним терміном, окремі зони можуть бути не чітко відокремленими одна від одної. Це показано на фігурі 1, на якій представлений безперервно працюючий апарат псевдозрідженого шару, що має чотири камери притоку повітря, в цьому випадку дві грануляційні зони і одну зону сушіння і одну зону охолодження. Приток повітря у кожну зону може контролюватись окремо враховуючи об'єм повітря, абсолютний вміст вологи і температуру, які гарантують, що ці критичні параметри способу не зазнають будь-яких змін протягом всього процесу - одна і та ж сама зона має ту ж саму функцію, тобто, проводиться тільки одна стадія процесу протягом всього процесу і відповідно, відсутня необхідність регулювання будь-якого параметру способу на іншій стадії способу. Таким чином, всі критичні параметри способу залишаються незмінними протягом безперервного процесу.

Способі безперервного псевдозрідженого шару є процесом із стійким режимом, що означає, що в будь-якій точці в горизонтальному псевдозрідженому шарі будуть стаціонарні умови. Це забезпечує набагато кращий спосіб контролю, ніж у випадку порційного способу, і не потребує коригування критичних параметрів способу в кожній камері. Це призводить до менших коливань критичних параметрів способу і кращого контролю способу.

Крім того, безперервний псевдозріджений шар має набагато меншу висоту шару і нижчу кількість продукту на м² досліджуваного продукту порівняно з порційним способом. Це забезпечує більшу кількість розріджувального повітря на кг продукту і забезпечує більшу гнучкість стосовно регулювання вологи, що подається, і умов сушіння. Результатом є більш контрольоване розріджування забезпечуючи набагато менше випадків неконтрольованої агломерації і нерівномірного змочування шару порошку.

Винахідниками було знайдено, що застосування безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару вирішує найбільші проблеми властиві грануляту внутрішніх частинах апарату псевдозрідженого шару, неконтрольованого утворення агломератів із високою відносною вологістю в збирачі продукту і неоднорідністю зразків зернистого матеріалу. Застосування безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару також зменшує час трудомісткого процесу завантаження/розвантаження апарату і, зокрема, зменшує час необхідний для його очистки.

Іншою перевагою застосування безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару є те, що середній розмір частинок можна ефективно змінювати в широкому інтервалі розміру частинок

в способі безперервного псевдозрідженого шару шляхом обережного контролювання подачі вологи, якого обробляється порошкова суміш.

У вибраному способі безперервний спосіб є добре контрольованим, що підтверджується безперервним і гомогенним потоком продукту з боку виходу.

Таким чином, спосіб безперервного псевдозрідженого шару пропонує кращий спосіб контролю і більш відтворюваний спосіб з найменшими змінами характеристик продукту, таких як об'ємна густина, розмір часток/розподілення і вміст вологи порівняно з порційним способом.

Таким чином, представлений винахід стосується способу одержання зернистого матеріалу, що включає кальцієвмісну сполуку, де спосіб включає гранулювання псевдозрідженої композиції, що містить кальцієвмісну сполуку, необов'язково, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними експієнтами за умов псевдозрідженого шару в безперервно працюючому апараті псевдозрідженого шару.

На Фігурі 1 показане схематичне зображення безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару. Як видно з фігури, композиція подається в апарат і відбуваються окремі одиничні стадії в зонах в межах безперервного псевдозрідженого шару. Відповідно, спосіб згідно з винаходом включає стадії

i) безперервну подачу композиції до зони безперервно працюючого апарату псевдозрідженого із швидкістю подачі (кг/г),

ii) безперервне переміщення псевдозрідженої композиції через одну або декілька зон безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару із швидкістю, що відповідає швидкості подачі,

iii) безперервне змочування композиції шляхом розпилення грануляційної рідини на псевдозріджену композицію із навантажним розпиленням (кг розчинника/г),

iv) безперервне сушіння змоченої композиції, і

v) безперервне збирання одержаного таким чином зернистого матеріалу із швидкістю виходу, що відповідає швидкості подачі.

В деяких випадках, охолоджувати можна висушену композицію перед її збиранням.

Загалом, стадії проводять в двох або декількох зонах безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару, хоча це може відрізнятися від апарату до апарату. В цих випадках, коли використовуються дві або декілька зон, стадії i) і iv) і/або стадії iii) і iv) проводять в різних зонах безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару.

Таким чином, з огляду на один з аспектів, представлений винахід описує спосіб, як описано вище, і в той же час практично усувається злипання оброблюваних матеріалів у внутрішніх частинах безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару.

В ще одному іншому втіленні представленого винаходу описується спосіб, як описано вище, в якому одержуваний зернистий матеріал є сипким, невязким зернистим матеріалом.

В одному з втілень представленого винаходу низький вміст вологи відповідає інтервалу від при-

близко 0,1% до приблизно 0,5% в/в, такому як, наприклад, від приблизно 0,1% до приблизно 0,3%.

Далі описуються критичні параметри способу безперервного псевдозрідженого шару і, зокрема, типові діапазони для критичних параметрів способу гранулювання кальцієвмісної сполуки в інтервалі моделей безперервного псевдозрідженого шару з різними ємностями або виходами. Швидкість подачі кальцієвмісної композиції, що використовується в способі, буде залежати від особливостей використовуваного апарату, таких що

викладені далі в приведеній нижче таблиці. Специфічні значення приведені нижче базуються на рецептурі специфічного зернистого матеріалу, як описано тут в прикладах. Загалом, в залежності від особливостей використовуваного апарату, буде одержуватись композиція певного зернистого матеріалу і бажаний середній розмір часток, наприклад, можна змінювати швидкість подачі, навантажне розпилення, потік повітря і навантаження шару в межах певних границь, таких як, наприклад, $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$, $\pm 20\%$ або $\pm 10\%$.

Виробнича модель	Площа продукту, що спостерігається	Швидкість подачі (кг/г)	Навантаження шару (кг)	Навантажне розпилення (г H ₂ O/хв)	Потік повітря (м ³ /г)	Лінійна швидкість повітря (м/с)	Швидкість подачі/Навантажне розпилення
Хеїнен WT4/13	0,52	75 (50-100)	75	159	1000	0,53	7,85
Хеїнен WT5/58	2,9	500 (250-500)	500	1060	5000	0,54	7,85
Хеїнен WT 10/58	5,8	500-1000	1000	2120	10800	0,52	7,85

Виробниче устаткування, як викладено нижче, в приведеній вище таблиці одержували від Хеїнен і повинно бути зрозуміло, що ті ж самі виробничі умови і взаємозв'язки будуть використовуватись для інших типів безперервного гранулювання в псевдозрідженому шарі, а обладнання для сушіння одержували від постачальників, таких як Glatt і Niro/Aeromatic. Таблиця дає взаємозв'язки між критичними параметрами способу для певного продукту в безперервному псевдозрідженому шарі з наступними визначеннями:

Площа продукту, що спостерігається (м²): Це специфічна площа псевдозрідженого шару (м²/кг/г), як є важливою коли відбувається лінійне збільшення або лінійне зменшення в безперервному псевдозрідженому шарі. Значення повинно бути сталим для кожної окремої частини процесу (агломерація, сушіння і охолодження).

Швидкість подачі (кг/г): Вона є пропорційною виходу і означає виробничу потужність для даного класу виробничого устаткування.

Навантаження шару (кг): Це означає фактичну кількість матеріалу у середині устаткування в будь-який момент.

Навантажне розпилення (г H₂O/хв): Це кількість чистої води (або розчинника), що розпилюється на рухливий шар, коли коригується вологість матеріалу додатковим зв'язувальним агентом.

Потік повітря (м³/г): Це загальний об'єм повітря, що проходить через всі камери процесу працюючого устаткування.

Лінійна швидкість повітря (м/с): Це швидкість повітря, яка розріджує шар порошку, що подається із дна контейнера з продуктом, і визначається біля донного сита.

Швидкість подачі (кг/г)/навантажне розпилення (кг/г): Це показник, який є константою для певної композиції продукту і незалежить від використовуваного класу устаткування. Навантажне розпилення вибирають таким чином, щоб одержати грану-

лят з оптимальними характеристиками гранул стосовно розмір часток/розподілення, насипна густина і вміст води.

Час утримання (г): Це визначається як навантаження шару від швидкості подачі.

Крім того, тут використовуються наступні визначення:

Термін "спосіб безперервного псевдозрідженого шару" означає спосіб, де кожна окрема фаза відбувається у власній камері з приточним повітрям. Це показана на фігурі 1 за допомогою однієї або двох камер грануляції, однієї камери сушіння і однієї камери охолодження. Приточне повітря кожної камери можна індивідуально контролювати стосовно абсолютного вмісту води і температури, яке гарантує, що ці критичні параметри способу можуть залишатись незмінними протягом безперервного процесу.

Термін "зернистий матеріал" є синонімічним з гранульованим матеріалом або просто гранулятом.

Термін "сформульований" означає переведення вибраних екципієнтів, носіїв, наповнювачів, розчинників, співрозчинників, консервантів, барвників, ароматизаторів і т.і. у рецептуру медикаменту, що використовує згадану композицію. В даному контексті, термін "фармацевтично прийнятний екципієнт" означає будь-який матеріал, який інертний у смислі, що по суті не має будь-якої терапевтичної і/або профілактичної дії сам по собі. Фармацевтично прийнятний екципієнт можна додавати до активного лікарського засобу з ціллю виготовлення фармацевтичної рецептури, яка має прийнятні технічні властивості.

Наступні задані виробничі параметри є важливими для правильного коригування, наприклад, коли змінюють склад одержуваного зернистого матеріалу або у зв'язку з, наприклад, збільшенням або зменшенням різних розмірів спорядження безперервного псевдозрідженого шару:

- i) швидкість повітря,
- ii) температура приточного повітря,
- iii) вологість приточного повітря,
- iv) висота шару,
- v) швидкість подачі (кг/г)/навантажне розпилення (кг розчинника/г),
- vi) тиск розпилювача для використовуваної форсунки(ок),
- vii) кількість форсунок/ видима площа продукту.

Винахідниками було знайдено, що принаймні, один з цих параметрів повинен залишатись сталим під час збільшення або зменшення (в цьому контексті термін "збільшення і зменшення масштабів" використовується для того, щоб позначити зміну в розмірі апарату, а не тільки збільшення або зменшення навантаження шару окремого апарату). Загалом, найбільш важливим параметром, що підтримується сталим, є співвідношення між швидкістю подачі (кг/г) і навантажним розпиленням (кг розчинника/г). В наступному втіленні винаходу два або більше, таких як, наприклад, 3 або більше, 4 або більше, 5 або більше, 6 або більше або всі із заданих виробничих параметрів зберігаються сталими під час збільшення або зменшення масштабів.

Коли був знайдений оптимальний набір критичних параметрів способу для одного виробничого розміру, тоді безпосередньо відбувалось збільшення або зменшення розміру завдяки тому факту, що згадані вище параметри способу залишались сталими.

Оскільки можливим є збільшення і зменшення масштабу, спосіб згідно з винаходом є відносно трудомістким відносно заданих параметрів способу для підтримання незмінною середнього розміру часток, особливо для використовуваної кальцієвмісної сполуки. Це означає, що у випадку коли використовується карбонат кальцію, як кальцієвмісна сполука, тоді можливим є вибір різних сортів, таких як, наприклад, сорти, що мають різні середні розміри часток без значної зміни в заданих параметрах способу, якщо це має місце. Теж саме стосується сортів, що мають різну насипну густину.

В специфічному втіленні було проведено ряд випробувань на пілотній моделі безперервного псевдозрідженого шару Хеїнен WT 4/13. WT4/13 безперервно працюючий апарат псевдозрідженого шару містить решітчасту нижню пластину з площею приблизно $0,52 \text{ м}^2$ і з трьома секціями впускання повітря, що можуть окремо контролюватись стосовно об'єму повітря, температури і вологості. Устаткування має ємність в інтервалі до 100 кг агломерованого продукту на годину, продуктивністю по повітрю максимум $1800 \text{ м}^3/\text{г}$ і швидкістю випаровування води максимум 70 кг/г . Три розпилювальні форсунки були розташовані одна за одною вище псевдозрідженого шару (верхнє розпилення) в центрі шару, де перша форсунка розпилює під кутом проти напрямку руху шару і дві наступні форсунки під кутом до руху шару. Дві форсунки розташовані в першій камері, в той час як третя форсунка розташована в другій камері. На Фігурі 2 показана фотографія WT4/13.

Випробування показали, що показник швидкість подачі/навантажне розпилення знаходиться в інтервалі від 4,5 до 45, такому як, наприклад від приблизно 5 до приблизно 40, від приблизно 5 до приблизно 35, від приблизно 5 до приблизно 30, від приблизно 5 до приблизно 25, від приблизно 6 до приблизно 20, від приблизно 6 до приблизно 15, від приблизно 6 до приблизно 10 або від приблизно 7 до приблизно 8. Переважно, від 6,8 до 22,5 і найбільш переважно приблизно 7,9.

Стадія гранулювання

Інгредієнти подають до першої зони зазвичай у формі композиції, що містить одну або декілька кальцієвмісних сполук. Композиція може бути виключно складатись з однієї або декількох кальцієвмісних сполук, зокрема, однієї кальцієвмісної сполуки, або вона може складатись із суміші кальцієвмісної сполук(и), одного або декількох фармацевтично прийнятних екціпієнтів і, якщо необхідно, одного або декількох терапевтично, профілактично або діагностично активних речовин, таких як, наприклад, ті що згадані тут. Фармацевтично прийнятними екціпієнтами є матеріали, що зазвичай використовуються, такі як, наприклад, наповнювачі, розріджувачі і т.і. Специфічні приклади можна знайти під заголовком "Фармацевтично прийнятні екціпієнти" і в приведених тут прикладах.

В специфічному аспекті, зернистий матеріал одержаний за способом згідно з винаходом включає

- i) одну або декількома кальцієвмісних сполук,
- ii) один або декілька зв'язувальних агентів
- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів
- iv) необов'язково, один або декілька підсолоджувачів.

Звичайно, один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів і/або підсолоджувачів, якщо присутні, містяться в композиції, що містить кальцієвмісну сполуку, що гранулюється в безперервному псевдозрідженому шарі. Як обговорюється вище, зв'язувальний агент також може бути присутній в цій композиції.

Більш специфічно, зернистий матеріал включає

- i) від приблизно 40% до приблизно 99,9% в/в однієї або декількох кальцієвмісних сполук,
- ii) від приблизно 0,1 % до приблизно 30% в/в одного або декількох зв'язувальних агентів
- iii) від приблизно 0,1 до приблизно 15% в/в одного або декількох фармацевтично прийнятних екціпієнтів, якщо присутні, і
- iv) від приблизно 5% до приблизно 50% в/в одного або декількох підсолоджувачів, якщо присутні, за умови, що загальна концентрація не перевищує 100%.

Швидкість подачі залежить від розміру площі продукту, що спостерігається, безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару. Швидкість подачі зазвичай знаходиться в інтервалі від 25 до 200 кг/г , як наприклад, від 50 до 100 кг/г , зокрема $60 - 80 \text{ кг/г}$ і переважно приблизно 75 кг/г для апарату з навантаженням шару приблизно 75 кг . Час утримання складає одну годину з одержанням навантаження шару 75 кг . Як витікає з викладеного

вище, швидкість подачі може бути набагато вищою, наприклад, від приблизно 500 до приблизно 1000 кг/г, коли використовується обладнання більшого розміру.

Як згадано вище, співвідношення між швидкістю подачі (кг/г) композиції, що включає кальцієвмісну сполуку, і навантажним розпиленням (кг розчинника/г) грануляційної рідини є важливим для того щоб одержати бажаний продукт. В специфічних втіленнях, співвідношення знаходиться в інтервалі від приблизно 4 до приблизно 45, як приклад, в інтервалі від приблизно 6 до приблизно 23, від приблизно 6 до приблизно 12, від приблизно 6 до приблизно 10, від приблизно 6,5 до приблизно 8,5 або від приблизно 7 до приблизно 8.

Гранулювання відбувається в перших двох зонах з розташованими форсунками, як описано вище. Кількість форсунок може змінюватись, дивись вище. В специфічному втіленні, використовуються три форсунки і вони розташовані вище пульсуючого шару порошку для розпилення тонкого спрею із грануляційної рідини (яка в специфічному втіленні містить розчинений зв'язувальний агент) на одержані агрегації часточки з утворенням більших гранул або агрегатів.

Грануляційна рідина

Грануляцію псевдозріженої композиції проводять за допомогою грануляційної рідини, що наноситься на псевдозріжену композицію, що містить кальцієвмісну сполуку.

Для того щоб створити агрегати порошкової суміші, загалом необхідним є застосування зв'язувального агенту, що подається до безперервно працюючого апарату псевдозріженого шару. В одному з аспектів - як розкрито з приведених тут прикладах -грануляційна рідина містить фармацевтично прийнятний зв'язувальний агент. Однак, придатну агрегацію також можна забезпечити наносячи грануляційну рідину на псевдозріжену композицію, що містить фармацевтично прийнятний зв'язувальний агент. Останній випадок може бути особливо цікавим, коли композиція містить, наприклад, цукровий спирт, що має зв'язувальні властивості. В межах рамок винаходу також є застосування зв'язувального агенту в грануляційній рідині, також як і в псевдозріженій композиції.

Грануляційна рідина також може містити один або декілька додаткових фармацевтично прийнятних експієнтів або добавок, таких як, наприклад, розчинні або інтенсивні підсолоджувачі.

Зазвичай базовою для грануляційної рідини є вода, хоча можуть бути додані органічні розчинники, такі як, наприклад, спирт (наприклад, етанол, пропанол або ізопропанол).

В специфічному втіленні, зв'язувальний агент вибирають з водорозчинних зв'язувальних агентів.

Прикладом придатних зв'язувальних агентів є декстрини, мальтодекстрини (наприклад Lodex® 5 і Lodex® 10), декстроза, фруктоза, глюкоза, інозит, еритритол, ізомальтоза, лактитол, лактоза (наприклад, лактоза висушена розпиленням, α -лактоза, β -лактоза, Таблетоза®, різні сорти Фарматози®, Мікротози або Фаст-Фло®), мальтитол, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоza, трехалоza, ксиліт, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (напри-

клад, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 доступні від Shin-Etsu Chemical Co.), мікрокристалічна целюлоза (наприклад, різні сорти Авіцель®, такі як Авіцель® PH101, Авіцель® PH102 або Авіцель® PH105, Елцема® P100, Емкоцель®, Вівацель®, Мінг Тай® і Солка-Флок®), крохмалі або модифіковані крохмалі (наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полівінілпіролідон, співполімер полівінілпіролідон/вінілацетат, агар (наприклад, альгінат натрію), карбоксиалкілцелюлоза, декстрати, желатин, аравійська камедь, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, полісахариди, наприклад, декстран, полісахарид сої.

Переважаю, грануляційною рідиною є водне середовище. У випадку, коли зв'язувальний агент включений в грануляційну рідину, грануляційну рідину одержують шляхом розчинення або диспергування зв'язувального агенту у воді. Альтернативно, зв'язувальний агент може бути примішаний в сухій формі до порошку.

Винахідниками було знайдено, що швидкість розпилення або більш коректно навантажне розпилення грануляційної рідини є основним фактором, що впливає на середній розмір часток, в той час як температура на вході і концентрація зв'язувального агенту в грануляційній рідині мають найменший вплив на розмір часток. Наступна стадія сушіння і, якщо необхідно, стадія охолодження мають малий вплив на середній розмір часток.

Відповідно, в специфічному втіленні винаходу забезпечується спосіб контролювання середнього розміру часток зернистого матеріалу, що одержується за способом згідно з представленим винаходом, шляхом відповідного регулювання навантажного розпилення і/або вмісту вологи в приточному повітрі. Загалом, розмір часток збільшується із збільшенням навантажного розпилення (якщо водне середовище використовується в грануляційній рідині) або із збільшенням вмісту вологи в приточному повітрі (дивіться, наприклад, приведені тут приклади).

Зазвичай, зернистий матеріал одержаний за способом згідно з винаходом має середній розмір часток, що є придатним для застосування у фармацевтичній галузі, особливо, у зв'язку із переробленням зернистого матеріалу у тверду дозовану форму. Більш специфічно, середній розмір часток одержаного зернистого матеріалу зазвичай знаходиться в інтервалі від приблизно 100 до приблизно 500 мкм, як приклад, від приблизно 100 до приблизно 400 мкм, від приблизно 100 до приблизно 350 мкм або від приблизно 100 до приблизно 300 мкм.

В одному з втілень, представлений винахід стосується способу, в якому одержують дуже вузьке розподілення за розмірами зернистого матеріалу. Вузьке розподілення за розмірами є важливим для того щоб забезпечити гомогенність, коли зернистий матеріал змішується з іншими твердими фармацевтично прийнятними експієнтами, наприклад, при виготовленні твердих дозованих форм. Придатна гомогенність забезпечує вміст коректної

доза в кожній дозованій формі, таким чином, забезпечуючи виконання офіційних умов стосовно, наприклад, варіювання дози. Крім того, як було знайдено, середній розмір часток, який співпадає з середнім розміром часток і розподіленням розмірів частки вітаміну D₃ відіграє важливу роль при гарантуванні задовільної гомогенності вітаміну D₃ в зернистому матеріалі або кінцевій таблетувальній суміші. Вузьке розподілення для розміру частки характеризується низьким значенням для значення SPAN, як визначено вище.

Значення SPAN розраховують як $[D(v, 0,9) - D(v, 0,1)]/D(v, 0,5)$. Аналіз розміру часток проводять на довгостаночному апараті Malvern Mastersizer S, де $D(v, 0,1)$, $D(v, 0,5)$ і $D(v, 0,9)$ відповідають розмірам часток для яких 10%, 50% і 90% об'єму часточок мають розмір нижче даних значень. $D(v, 0,5)$ є середнім розміром часток.

В одному з втілень представленого винаходу, значення SPAN є не більше ніж приблизно 2,3, як приклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1, не більше ніж приблизно 2 або не більше ніж 1,9.

Крім того, вузьке розподілення часток за розмірами можна одержати незалежно від використовуваного виду і розміру безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару і/або використовуваного виду карбонату кальцію.

Відповідно, нормально одержаний зернистий матеріал має значення SPAN не більше ніж приблизно 2,3, як приклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1 або не більше ніж приблизно 2, незалежно від використовуваного розміру шару безперервно працюючого апарату псевдозрідженого шару, за умови, що композиція певного зернистого матеріалу є такою ж самою і співвідношення між швидкістю подачі (кг/г) і навантаженого розпилення (кг/г) підтримується, по суті, сталим, і/або одержаний зернистий матеріал має значення SPAN не більше ніж приблизно 2,3 як приклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1 або не більше ніж приблизно 2, незалежно від насипної густини певної використовуваної кальцієвмісної сполуки, за умови, що всі інші умови включаючи задані виробничі параметри є, по суті, ідентичними.

Як згадано вище і як показано в прикладах, гранульована композиція одержана за способом згідно з винаходом має значення SPAN, що є меншим ніж те, що одержане при гранулюванні тієї ж самої композиції використовуючи ту ж саму грануляційну рідину, але а порційному апараті псевдозрідженого шару. Загалом, одержане значення SPAN є приблизно на 10% або більше, як приклад, приблизно на 15% або більше, приблизно на 20% або більше або приблизно на 30% або більше меншим ніж те, що одержане використовуючи порційний апарат псевдозрідженого шару.

Винахідники встановили, що для ефективного і швидкого гранулювання (тобто, агломерації) кальцієвмісної композиції, критичним параметром є вологість, при якій витримується порошкова суміш і яка поступає з розпилювальних форсунок, де грануляційна рідина, необов'язково, містить прийнятний зв'язувальний агент. В приведених тут прикладах, спосіб згідно з винаходом ілюструється одержанням зернистого матеріалу, що містить кальцієвмісну сполуку, де кальцієвмісна сполука в суміші з одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами гранулюється з використанням водного розчину полівінілпіролідону, як прикладу зв'язувального агента. В таких ситуаціях, коли використовується водний розчин зв'язувального агента, концентрація фармацевтично прийнятного зв'язувального агента в дисперсії, переважно, розчині, що розпилюється на порошкову суміш, є не більше ніж приблизно 50% в/в, як наприклад, не більше ніж приблизно 33% в/в.

Стадія сушіння і стадія охолодження

Сушіння зазвичай проводять в іншій зоні, ніж та в якій відбувається використання грануляційної рідини. Під час сушіння внутрішня волога гранул випаровується під дією дифузії. Зручно, з практичної точки зору, підвищувати температуру на вході для того щоб гарантувати швидке висушування з одержанням низького вмісту вологи, нижче 0,5% у вихідному гранульованому матеріалі. Температура висушуючого приточного повітря знаходиться в інтервалі від 45 до 100°C і більш переважно від 70 до 100°C.

В пілотній моделі безперервного псевдозрідженого шару, такий як WT 4/13, відсутня окрема охолоджувальна камера. Однак, у виробничій моделі буде четверта частина призначена для охолодження і в якій температура гранульованого матеріалу буде опускатись нижче 40 - 50°C.

Найбільш переважні задані змінні для критичного процесу приведені в прикладах 4 і 5 і показані нижче:

Об'єм приточного повітря:	1000 м ³ /г (приблизно 35°C)
Абсолютний вміст вологи в приточному повітрі:	4 г/кг
Концентрація PVP в грануляційній рідині:	15%
Швидкість подачі порошкової суміші:	75 кг/г
Час утримання	1 година
Швидкість розпилення з трьох форсунок:	187,5 г/хв
Температура приточного повітря у всіх трьох камерах з приточним повітрям:	Інші аспекти винаходу
Винахід також стосується зернистого матеріалу, що включає кальцієвмісну сполуку і один або декількома фармацевтично прийнятних екціпієнтів, де значення SPAN є не більше ніж приблизно 2,3, як наприклад, не більше ніж приблизно 2,25, не більше ніж приблизно 2,1 або не більше ніж приблизно 2. Зернистий матеріал можна одержати за способом заявленим тут, переважно, його одержують за цим способом.	80°C

Зазвичай, зернистий матеріал має середній розмір часток в інтервалі від приблизно 100 до приблизно 500 мкм, як наприклад, від приблизно 100 до приблизно 400 мкм, від приблизно 100 до приблизно 350 мкм або від приблизно 100 до приблизно 300 мкм.

Зернистий матеріал представленого винаходу включає

- i) одну або декілька кальцієвмісних сполук,
- ii) один або декілька зв'язувальних агентів,
- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних експієнтів,
- iv) необов'язково, один або декілька підсолоджувачів.

Більш специфічно, зернистий матеріал включає

- i) від приблизно 40% до приблизно 99,9% в/в однієї або декількох кальцієвмісних сполук,
- ii) від приблизно 0,1 % до приблизно 30% в/в одного або декількох зв'язувальних агентів,
- iii) від приблизно 0,1 до приблизно 15% в/в одного або декількох фармацевтично прийнятних експієнтів, якщо присутній, і
- iv) від приблизно 5% до приблизно 50% в/в одного або декількох підсолоджувачів, якщо присутній,

за умови, що загальна концентрація не перевищує 100%.

Крім того, винахід стосується застосування зернистого матеріалу, як тут визначено, або одержаного за способом, як тут визначено, для одержання дозованої форми. Певний інтерес викликає застосування зернистого матеріалу разом з вітаміном D, що містить композиція, для одержання дозованої форми.

В наступному аспекті, винахід стосується способу одержання твердої дозованої форми, що включає кальцієвмісну сполуку, згаданий спосіб включає стадії

- i) необов'язково, змішування зернистого матеріалу одержаного, як тут визначено, з одним або декількома фармацевтично прийнятними експієнтами з одержанням порошкової суміші, що має вміст кальцієвмісної сполуки, принаймні, 60 ваг. %; і

- ii) переробка зернистого матеріалу або порошкової суміші у тверду дозовану форму.

Більш специфічно, представлений винахід забезпечує спосіб одержання фармацевтично прийнятної дозованої форми, згаданий спосіб включає стадії

- i) необов'язково, змішування зернистого матеріалу одержаного використовуючи спосіб безперервного псевдозрідженого шару згідно з представленим винаходом з одним або декількома наступними компонентами, тобто, одним або декількома наступними активними речовинами і/або одним або декількома фармацевтично прийнятними експієнтами з одержанням другого зернистого матеріалу, що переважно має вміст кальцієвої сполуки, принаймні, 60 ваг. %; і

- ii) необов'язково, пресування згаданого першого або другого зернистого матеріалу з формуванням таблеток.

В одному з втілень представленого винаходу, згаданим додатковим компонентом, що змішують з зернистим матеріалом одержаним в способі безперервного псевдозрідженого шару, є терапевтично, профілактично і/або діагностично активний агент.

В переважному втіленні представленого винаходу, згаданим додатковим компонентом, що змішують з зернистим матеріалом одержаним в способі безперервного псевдозрідженого шару, є вітамін D.

В особливому втіленні представленого винаходу, згаданим додатковим компонентом, що змішують з зернистим матеріалом одержаним в способі безперервного псевдозрідженого шару, є вітамін D₃ або вітамін D₂ або їх похідні, або їх суміші.

В одному з втілень представленого винаходу, описується спосіб, як описано вище, де гомогенність додаткового компоненту, такого як вітамін D₃ є дуже високою і в зернистому матеріалі, що використовується для пресування таблеток (тобто, в суміші зернистого матеріалу одержаного в способі безперервного псевдозрідженого шару і одного або декількох додаткових компонентів), і одержаних таблетках. Одержаний зернистий матеріал (тобто, матеріал, що використовується для пресування) містить набагато меншу частину крупної фракції порівняно з гранулятами із порційного способу і, таким чином, є кращим до застосування стосовно ефективності змішування і попередження наступного розділення.

Придатною дозованою формою є таблетки, капсули або саше включаючи жуйні, смоктальні і заточувані таблетки.

В специфічному втіленні, твердою дозованою формою є таблетка, що необов'язково має покриття.

Всі деталі і особливості згадані як основний аспект винаходу (спосіб одержання зернистого матеріалу) використовуються зробивши необхідні зміни до інших аспектів винаходу.

Кальцієвмісна сполука

Кальцієвмісна сполука, що використовується в способі згідно з винаходом є фізіологічно прийнятною кальцієвмісною сполукою, яка є терапевтично та/або профілактично активною.

Як згадувалось вище, 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 тропоніном 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 слугує засосовують 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 та протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ) 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 цитрат кальцію, корнат кальцію, фторид кальцію, глутіонат 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 цитрату кальцію, корнат кальцію, фторид кальцію, глутіонат 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 β -трикальцію ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) мають високий вміст кальцію, в той час як фосфат дикальцію (CaHPO_4) має нижчий вміст кальцію, але характеризується більшою щільністю.

Особливий інтерес становлять карбонат кальцію і фосфат кальцію.

Звичайно, дозована форма, 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: скаленоєдричний, призматичний, сферичний та ромбоєдричний, 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).

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.

Окрім 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 індивідуальну площу поверхні 0,3 м²/г;

Карбонат кальцію 2069 Мерк (від Merck, Дармштадт, Німеччина) має середній розмір часточок прибл. 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 індивідуальну площу поверхні 0,6 м²/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 індивідуальну площу поверхні 0,4 - 0,6 м²/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 індивідуальну площу поверхні 0,35 - 0,8 м²/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 індивідуальну площу поверхні 0,7 м²/г;

Стуркал L, Стуркал Н, Стуркал F і Стуркал М (від Specialty Minerals, Бетлехем, Пенсильванія); Стуркал L має середній розмір часточок прибл. 7 мкм, уявну об'ємну густину 0,78 - 0,96 г/мл, Стуркал L складається із кристалів скаленоєдричної форми;

Стуркал Н має середній розмір часточок прибл. 4 мкм, уявну об'ємну густину 0,48 -0,61 г/мл;

Стуркал F має середній розмір часточок прибл. 2,5 мкм, уявну об'ємну густину 0,32 - 0,43 г/мл;

Стуркал М має середній розмір часточок 7 мкм, уявну об'ємну густину 0,7 - 1,0 г/мл, індивідуальну площу поверхні 1,0 м²/г;

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

Мікхарт 10 має середній розмір часточок 10мкм,

Мікхарт SPL має середній розмір часточок 20мкм,

Мікхарт 15 має середній розмір часточок 17мкм,

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

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

Оміапур 35, (від Omya S.A.S, Париж, Франція) має середній розмір часточок 5 -30 мкм і індивідуальну площу поверхні 2,9 м²/г;

Сокал P2PHV (від Solvay, Брюссель, Бельгія) має середній розмір часточок 1,5 мкм, уявну об'ємну густину 0,28 г/мл, індивідуальну площу поверхні 7,0 м²/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, індивідуальну площу поверхні 0,7 м²/г (від Particle Dynamic Inc., Сен-Луїс, Монтана).

Вміст кальцієвмісної сполуки в таблетці одержаній 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.

В специфічному втіленні, кальцієвмісною сполукою, що використовуються в способі винаходу, є карбонат кальцію, такий як карбонат кальцію згаданий вище.

D вітамін або інші активні речовини

Гранулят або таблетка одержана за винаходом можуть включати додаткову терапевтичну та/або профілактично активну речовину, або вони можуть містити одну або більшу кількість поживних речовин, таких як, наприклад, один або більшу кількість вітамінів або мінералів. Предметом особливого інтересу є, наприклад, вітамін В, вітамін С, вітамін D та/або вітамін К, 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 D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол), включаючи сухий вітамін D₃, 100

CWS виробництва Roche, і сухий вітамін D₃, 100 GFP 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)₂ вітаміном D, який утворюється в основному в нирках, і рецептором вітаміну D (VDR). Останній широко представлений у багатьох видах клітин. Комплекс 1,25-(OH)₂ 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)₂ 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 остеомаліцію у дорослих. Основним відхиленням є затримка у швидкості мінералізації остеїду, який відкладається остеобластом (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). Невідомо, чи пов'язана така затримка із залежним від 1,25-(OH)₂ вітаміну D механізмом в остеобласті, або дефіцитом кальцію і фосфату в результаті малабсорпції, 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.

Недостача 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 недостачі кальцію, є, ймовірно, невідповідний рівень 1,25-(OH)₂ вітаміну D через зменшення його субстрату 25-OHD (Francis RM et al. *Eur J Clin*

Invest 1983; 13:391-6). Стан недостачі 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)₂ 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 досліджень 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 прибіл. 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 D₃ є наступні: (Європейська комісія. Звіт з проблеми остеопорозу в Європейському співтоваристві. Профілактичні заходи. Бюро офіційних публікацій Європейського економічного співтовариства, Люксембург 1998):

Вікова група	(вік)	Кальцій (мг)*	Вітамін D ₃ (мг)
Новонароджені	0-0,5	400	10-25
Діти	0,5-1,0	360 - 400	10-25
	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
	11-17	900-1000	0-15
Жінки	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 забезпечи-

ти, 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.).

Інші активні інгредієнти

Прикладами є ізофлавіони, вітамін K, вітамін C, вітамін B6 і олігосахариди, такі як інулін і олігофруктоза. Ізофлавіони проявляють слабку оестрогенну дію і можуть. Таким чином, підвищувати щільність кісток у пост-менопаузальних жінок. Ізофлавіони доступні під торговою маркою Новасой 400 від ADM Nutraceutical, Ілінойс, США. Новасой 400 містить 40% ізофлавіонів і типово використовується в кількості достатній для забезпечення 25-100 мг ізофлавіону/дозу. Ізофлавіони можуть бути включені в другий гранулят; однак, Новасой 400 є порошком з відносно високою здатністю до склеювання і переважно, що він включається в перший гранулят для гарантування його однорідного розподілення. Вітамін K (більш особливо вітамін K₁) може покращувати біохімічні маркери утворення кісток і густини кісток і низькі концентрації вітаміну K₁ пов'язують з низькою мінеральною щільністю кісток і ламкістю кісток. Вітамін K₁ доступний від Roche як сухий Вітамін K, 5% SD, суха речовина містить 5% вітаміну K₁. Типово вітамін K₁ буде використовуватись як кількості достатній для забезпечення від 0,05 до 5 мг вітаміну K₁/дозу.

Вітамін C і вітамін B6 (доступні серед інших від Roche, Takeda і BASF) функціонують як кофактори в утворенні колагену, основного компонента органічного матриксу кісток. Вітамін C і вітамін B6 буде типово використовуватись в кількостях достатніх для забезпечення від 60 до 200 мг вітаміну C/дозу і від 1,6 до 4,8 мг вітаміну B6/дозу, відповідно.

Олігосахариди показали сприяння і підвищення абсорбції кальцію і можуть типово використовуватись в кількостях достатніх для забезпечення від 0,3 до 5 г олігосахариду/дозу. Загалом, бажано, щоб загалом щоденно вводилось, принаймні, 5 г олігосахариду для сприяння поглинання кальцію і одержання добіологічної дії.

Коли використовується активний компонент, який складає невелику частину гранулята, наприклад вітамін D, загалом спочатку одержується попередня суміш такого компоненту і першого грануляту перед змішуванням попередньо суміші і необхідної кількості першого грануляту, що залишилась. Це гарантує однорідне розподілення неосновного компоненту в другому грануляті.

В специфічному втіленні, винахід забезпечує таблетку, що містить

- i) кальцієвмісну сполуку як активну речовину,
- ii) вітамін D, і
- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Більш специфічно, таблетка може містити

- i) принаймні, 200 мг кальцієвмісної сполуки (нормальний інтервал 200-1500 мг),
- ii) принаймні, 5 мкг вітаміну D (нормальний інтервал 5-100 мкг -1 мкг = 40 МО), і

- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

В специфічному втіленні, винахід забезпечує таблетку, що містить

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% в/в кальцієвмісної сполуки,
- ii) від приблизно 0,00029% до приблизно 0,0122 в/в вітаміну D, і
- iii) необов'язково, один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів, за умови, що загальна кількість інгредієнтів становить до приблизно 100% в/в.

Зокрема, таблетка може містити

- i) від приблизно 50% до приблизно 90% в/в кальцієвмісної сполуки,
- ii) від приблизно 5 до приблизно 30% ваг/ваг підсолджуючого агента,
- iii) від приблизно 0,12% до приблизно 4,9% ваг/ваг вітаміну D, включно із захисною матрицею, як надається постачальником,
- iv) необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів за умови, що загальна кількість інгредієнтів становить до приблизно 100% в/в.

Одержання таблетки згідно з винаходом

Спосіб за винаходом може також включати пресування зернистого матеріалу, одержаного як описано в цьому описі, необов'язково, у суміші із одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

В цілому, таблетки можна одержати будь-яким придатним способом, відомим фахівцю у галузі. Фахівцю у галузі буде відомо як застосовувати різні методики, необов'язково керуючись Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2003).

Зазвичай, кількість кальцієвмісної сполуки в таблетці становить від приблизно 100 до приблизно 1000 мг Ca, 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 Ca.

Фармацевтично прийнятні екціпієнти

У цьому описі термін "фармацевтично прийнятний екціпієнт" 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 екціпієнт можна додавати до активної лікарської речовини з метою забезпечення одержання фармацевтичної композиції, яка має прийнятні технологічні властивості.

Кальцієвмісну сполуку звичайно змішують з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екціпієнтів перед пресуванням у таблетки. Такі екціпієнти включають екціпієнти, які звичайно застосовують у рецептурах твердих дозованих форм, такі як, наприклад, наповнювачі, зв'язувальні агенти, дезінтегруючі агенти, змашуючі агенти, ароматизатори, барвники, включно із підсолджувачами, стабілізуючі агенти і т.д. Нижче наведені приклади екціпієнтів, придатних для застосування у таблетці, одержані за цим винаходом.

Екціпієнти	Концентрація [% в рецептурі]
Підсолоджуючі агенти	5 - 30, якщо присутні
Штучні підсолоджувачі	0,05 - 0,3, якщо присутні
Ароматизатори	0,1 - 3, якщо присутні
Дезінтегруючі агенти	0,5-5, якщо присутні
Зклеюючий агент і змащуючі агенти	0,1 - 5, якщо присутні
Наповнювачі/розріджувачі/зв'язуючі агенти	0,1 - 40, якщо присутні
Плівкоутворюючі агенти	0,1 - 5, якщо присутні
Плівкові добавки	0,05 - 5, якщо присутні

Підсолоджуючі агенти

Прикладами придатних підсолоджувачів є декстроза, еритрит, фруктоза, гліцерин, глюкоза, інозит, ізомальтит, лактит, лактоза, мальтит, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоza, трегалоza, ксиліт і т.д. Сорбіти, напр. Neosorb P100T, Sorbides P166B0 і Sorbogem Fines Crystalline Сорбіт виробництва Roquette Freres, Cerestar і SPI Polyols Inc. відповідно. Maltisorb P90 (мальтит) виробництва Roquette Freres, Ксиліт CM50, Fructofin CM (фруктоза) і Lactitol CM50 виробництва Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Gaio Tagatose і Manitol виробництва Palatinit, Aria Foods і Roquette, Freres відповідно. Сорбіт має підсолоджуючу дію (у порівнянні із цукрозою) 0,55; мальтит має підсолоджуючу дію <1; ксиліт має підсолоджуючу дію 1, ізомальтит має підсолоджуючу дію <0,5 і т.д. Підсолоджуюча дія береться до уваги при виборі певного підсолоджуючого агента. Тож, якщо бажано одержати таблетку із меншою масою та об'ємом, придатним буде вибір підсолоджуючого агента із найвищою підсолоджуючою дією.

Штучні підсолоджувачі

Ацесульфам калію, алітам, аспартам, цикламова кислота, цикламатна сіль (напр. цикламат кальцію, цикламат натрію), неогесперидин дигідроалкон, неогесперидину гідрохлорид, сахарин, сахаринова сіль (напр. сахарин амонію, сахарин кальцію, сахарин калію, сахарин натрію), сукралоза, тауматин та їх суміші.

Ароматизатори

Абрикос, лимон, лимон/лайм, лайм, апельсин, мандарин, такі як Абрикос 501.110 AP0551, Лимон 501.051 TP0551, Лимон 501.162 AP0551, Лимон/Лайм 501.053 TP0551, Лайм 501.054 TP0551, Апельсин 501.071 AP0551, Апельсин TP0551, Апельсин 501.434 P0551, Мандарин 501.AP0551, Лимонний джуром 501.282 TDM 091 виробництва Firmenich, Керпен, Німеччина або Ароматизатор Соковитий Лимон T3602 виробництва TasteTech, Брістоль, Англія, або Ароматизатор Лимон/Лайм Пермасил 11029-31, Лимонний ароматизатор Пермасил 12028-31, Лимонний ароматизатор Ультрадсил 96918-71 виробництва Givaudan Schweiz AG, Кемптал, Швейцарія або Порошковий лимонний ароматизатор 605786, Порошковий лимонний ароматизатор 605897 виробництва Frey + Lau GmbH, Хенштедт-Ульцбург, Німеччина.

Дезінтегруючі агенти

Альгінова кислота - альгірати, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), похідні целюлози, такі як низькозаміщена гідроксипропіл-

целюлоза (напр.. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 виробництва Shin-Etsu Chemical Co.) та мікрокристалічна целюлоза, калій або натрій полакрилін, поліакрилова кислота, полікарбофіл, поліетиленгліколь, полівінілацетат, полівінілпіролідон (напр. Polyvidon® CL, Poly-vidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); натрію карбоксиметилкрохмаль (напр. Primogel® та Explotab®), кроскармелоza натрію (тобто натрієва сіль поперечно зв'язаної карбоксиметилцелюлози; напр. Ac-Di-Sol®), натрію крохмаль гліколят, крохмалі (напр. картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль), попередньо желатинізований крохмаль.

Фахівцю у галузі буде зрозуміло, що для таблеток, що пресуються, бажано розкладатись протягом 30 хвилин, більш бажано протягом 15 хвилин, найбільш бажано протягом 5 хвилин; тому переважним результатом дії дезінтегруючого агента є розкладання таблетки протягом 30 хвилин, більш переважно протягом 15 хвилин, найбільш переважно протягом 5 хвилин. В той же час для таблеток, які призначенні лише для жування, дозволяється дещо довший час для розкладання.

Шипучий агент (напр. суміш гідрокарбонату натрію (карбонати, лужні, лужноземельні метали) та лимонної кислоти (винної кислоти, фумарової кислоти і т.д.)).

Зклеюючі та змащуючі агенти

У якості зклеюючих і змащуючих агентів можна додавати такі речовини як стеаринова кислота, стеарати металів, тальк, воски і гліцериди із високими температурами плавлення, гідровані рослинні масла, колоїдний окис кремнію, стеарилфумарат натрію, поліетиленгліколі і алкілсульфати.

Придатні змащуючі агенти включають тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, гідровані рослинні масла і подібні. Стеарат магнію є переважним для застосування.

Наповнювачі/розріджувачі/зв'язуючі агенти

Декстрини, мальтодекстрини (напр. Lodex® 5 і Lodex® 10), декстроза, фруктоза, глюкоза, інозит, еритрит, ізомальт, лактит, лактоза (напр. висушена розпиленням лактоза, α-лактоза, β-лактоза, Таблицяtose®, різні види Pharmatose®, Microtose або Fast-Floe®), мальтит, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоza, трегалоza, ксиліт, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (напр. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 від Shin-Etsu Chemical Co.), мікрокристалічна целюлоза (напр. різні види Avicel®, напр. Avicel® PH101, Avicel® PH102 або Avicel® PH105, Elcema® P100, Emscel®, Vivacel®, Ming Tai® і Solka-Floc®), крохмалі або модифіковані крохмалі (напр. картопля-

ний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль), полівінілпіролідон, полівінілпіролідон/вінілацетат, агар-агар (напр. альгінат натрію), гідрофосфат кальцію, фосфат кальцію (напр. основний фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію), сульфат кальцію, карбоксиалкілцелюлоза, декстрати, двоосновний фосфат кальцію, желатин, гуміарабік, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбонат магнію, хлорид магнію, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, полісахариди, напр. декстран, полісахарид сої, карбонат натрію, хлорид натрію, фосфат натрію.

Поверхнево-активні речовини/посилюючі агенти

Можуть застосовуватись такі поверхнево-активні речовини:

неіонні (напр. полісорбат 20, полісорбат 21, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, полісорбат 81, полісорбат 85, полісорбат 120, моноізостеарат сорбіту, монолаурат сорбіту, монопалмітат сорбіту, моностеарат сорбіту, моноолеат сорбіту, сескіолеат сорбіту, триолеат сорбіту, гліцерил моно олеат і полівініловий спирт),

аніонні (напр. докузат натрію і лаурилсульфат натрію)

катионні (напр. хлорид бензалконію, хлорид бензетонію і цетримід).

жирні кислоти, жирні спирти і жирні естери, наприклад:

етилолеат, олеат натрію, лауринова кислота, метиллаурат, олеїнова кислота, капрат натрію, діоктилсульфосукцинат, калію діоктилсульфосукцинат, бромід додецилтриметиламонію, бромід гексадецилтриметиламонію, бромід триметилтетрадециламонію, поліоксиетиленові етери (поліоксиетилен-9-лауриловий етер), додецилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, лаурат натрію, 5-метоксисаліцилат натрію, саліцилат натрію;

солі жовчних кислот, наприклад:

дезоксихолат натрію, дезоксихолева кислота, холат натрію, холева кислота, глікохолат натрію, глікодезоксихолат натрію, таурохолат натрію, таурорезоксихолат натрію;

цитоадгезиви, наприклад:

лецитини (напр. аглютинін томату справжнього (*Lycopersicon Esculentum*), аглютинін зародків пшениці, аглютинін кропиви дводомної (*Urtica Dioica*)).

N-ацильовані амінокислоти (особливо N-[8-(2-гідрокси-4-

метокси)бензоїл]амінокаприлова кислота (4-МОАС), 4-[4-(2-гідроксибензоїл)аміно]масляна кислота, натрію N-[8-(2-гідроксибензоїл)аміно]-каприлат);

фосфоліпіди, наприклад:

гексадецилфосфохолін, диміристоїлфосфатидилгліцерин, лізофосфатидилгліцерин, фосфатидилінозит, 1,2-ди(2,4-октадекадісноїл)-sn-гліцерин-3-фосфорилхолін і фосфатидилхоліни (напр. дидеканоїл-L-фосфатидилхолін, дилауроїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, дистеа-

роїлфосфатидилхолін), причому лізофосфатидилхолін є предметом особливого інтересу;

циклодекстрини, наприклад:

β-циклодекстрин, диметил-β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гідроксипропіл β-циклодекстрин, метилциклодекстрин; зокрема диметил-β-циклодекстрин є предметом особливого інтересу;

похідні фусидової кислоти, наприклад:

тауродигідрофузидат натрію, глікодигідрофузидат натрію, фосфат натрію-дигідрофузидат; зокрема тауродигідрофузидат натрію є предметом особливого інтересу;

інші:

натрієві солі напр. гліцирризинової кислоти, капронової кислоти, алкани (напр. азациклоалкани), аміни і аміді (напр. N-метил-піролідон, Azone), амінокислоти і модифіковані амінокислоти (напр. ацетил-L-цистеїн), поліолі (напр. пропіленгліколь, гідрогелі), сульфоксиди (напр. диметилсульфоксид), терпени (напр. карвон), гліцирризинат амонію, гіалуринова кислота, ізопропілміристат, n-лаурил-бета-D-мальтопіранозид, сапоніни, хлорид DL-октанонілкарнітину, хлорид пальмітоїл-DL-карнітину, хлорид DL-стеароїлкарнітину, ацилкарнітини, етилендіамін дигідрохлорид, фосфат дигідрофузидат, натрій CAP); зокрема n-лаурил-бета-D-мальтопіранозид є предметом особливого інтересу, альфа 1000 пептид, пептид MW<1000, що містить принаймні 6 моль % аспарагінової і глютамінової кислоти, розкладене маточне молочко, пребіотики, бутират, масляна кислота, вітамін D₂, вітамін D₃, гідрокси-вітамін D₃, 1,25-дигідрокси-вітамін D₃, спіруліна, протеоглікан, соєвий гідролізат, лізин, молочна кислота, ангідрид ди-фруктози, вілітол Ca-(лактат), гідролізат казеїну, зокрема казеїноглікомакропептид, іонізація негативними іонами CaCO₃, ацетилсаліцилова кислота, вітамін K, креатин.

Плівкоутворюючі агенти

Дозована форма може мати покриття. Агенти, що утворюють гідрофільну плівку, включають гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) (напр. ГПМЦ E5, ГПМЦ E15), гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, полідекстрозу і мальтодекстрин, Sepifilm™ і Sepifilm™ LP виробництва Seppic S.A., Pharmacoat® виробництва Shin-Etsu Chemical Co, Opadry® та Opagloss® виробництва Colorcon і Kolicoat® виробництва BASF AG.

Плівкові добавки

Ацетильований моногліцерид, ацетилтрибутил, ацетилтрибутил цитрат, ацетилтриетил цитрат, бензилбензоат, стеарат кальцію, касторове масло, цетанол, хлорбутанол, діоксид колоїдного окису кремнію, дибутилфталат, дибутилсебацінат, діетилосалат, діетилмалат, діетилмалеат, діетилмалонат, діетилфумарат, діетилфталат, діетилсебацінат, діетилсукцинат, диметилфталат, діоктилфталат, гліцерин, гліцеринтрибутират, гліцеринтриацетат, гліцерил бегенат, гліцерил моностеарат, гідроване рослинне масло, лецитин, лейцин, силікат магнію, стеарат магнію, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, полісорбат, силікон, стеаринова кислота, тальк, діоксид титану, триацетин, трибутил цитрат, триетил цитрат, стеарат цинку, віск.

Наступні необмежуючі приклади призначені для ілюстрації представленого винаходу.

Приклади

Дослідження описані в прикладах винаходу проводили на пілотній моделі безперервного псевдозріженого шару WT4/13 в Heinen Technology Centre в Варелі, Німеччина і на пілотній моделі безперервного псевдозріженого шару GF 20 в легкому тесті Глатта у Веймарі, Німеччина під час п'яти окремих строків дослідження в 2003 і 2004.

Матеріали і способи

Використовували попередньо змішану суміш карбонату кальцію і сорбіту, що містить 74,5% карбонату кальцію і 23,3% сорбіту для всіх досліджень описаних в прикладах нижче. Вміст в композиції полівінілпіролідону (PVP) підтримувався сталим протягом досліджень, за винятком декількох прикладів перших серій завантажень. Номінальна або коректна кількість PVP в кальцієвмісному грануляті була 2,2% і спеціально підтримувалась сталою завдяки регулярним складностям, які виникають при зміні складу композиції.

Використовували деіонізовану воду вільну від бактерій для одержання грануляційної рідини. Для досліджень використовували, грануляційні рідини, що містять 10, 15, 20, 26 і 33% полівінілпіролідону (PVP).

Приклад 1 (завантаження 1-15)

Дослідження мали наступні цілі:

- Дослідити можливість одержання гранулят кальцієвмісної сполуки, що мають, по суті, ті ж самі характеристики продукту, як і зернистий матеріал, який одержується в порційному псевдозріженому шарі.

- Дослідити виробничі вікна для критичних параметрів способу в безперервному псевдозріженому шарі WT 4/13.

Використовували 2^3 факторний експеримент з двома центральними точками (H2901-1 і -2) згідно з таблицею приведеною далі, де десять окремих досліджень факторного експерименту показані як заштрихована площа в таблиці. Три додаткові набори значень також включали в модель (1-12801-1, -2 і -3):

Таблиця 1

Концентрація PVP в грануляті, об'єм приточного повітря і набір значень для критичних перемінних у факторіальному експерименті

Завантаження №	Конц. PVP в грануляті (%)	Конц. PVP в рідині (%)	Задані значення тем. гран., що вводиться – спостерігається (°C) *)	Швидкість розпилення (г/хв)	Об'єм приточного повітря (м³/г)
H2801-1	2,2	20	55/55/75-40,3/39,1/42,3	136	1000
H2801-2	2,2	20	55/60/80-42,5/41/44,9	136	1000
H2801-3	2,2	20	55/60/80-43,1/42/44,9	136	1000
H2901-1	2,2	20	60/60/80-44,6/43,2/46,5	136	1000
H2901-2	2,2	20	60/60/80-39,7/38,7/41,1	136	750
H2901-3	0,7	10	45/45/80-40,3/38,9/42,9	83	1000
H2901-4	1,6	10	45/45/80-29/27,9/31,6	205	1000
H2901-5	0,7	10	75/75/80-58,1/56,9/58,9	83	1000
H2901-6	1,6	10	75/75/80-46,4/45,1/48,3	205	1000
H3001-1	2,2	33	45/45/80-42/40,2/44,3	83	1000
H3001-2	5,5	33	45/45/80-31,5/30,4/33,4	205	750
H3001-3	2,2	33	75/75/80-59,7/58,8/60,8	83	1000
H3001-4	5,5	33	75/75/80-49,6/48,8/50,6	205	1000
H3001-5	2,2	26	55/55/80-46,3/44,8/48,7	106	1000
H3001-6	2,2	26	45/45/80-31,3/30,7/32,7	106	500

*) Приводяться три набори значень для температур приточного повітря і температура продукту, що спостерігається, в трьох зонах

Трьома виробничими параметрами, що змінювались на вище або менше значення згідно з 5 моделями, були концентрація PVP, температура грануляції (тобто, температура в перших двох ка-

мерах з приточним повітрям) і швидкість розпилення.

Відносно широкі виробничі вікна вибирались для того, щоб досягти детектованих різниць для

відповідних змінних. Відповідними змінними були вміст вологи, розмір часток/розподілення і насипна густина. Це є важливими характеристиками гранул для подальших властивостей змішування і таблетування.

Ціллю було одержати зернистий матеріал з наступними граничними параметрами:

Розподілення часток за розмірами	>420 мкм: макс 30% <125 мкм: макс 50%
Насипна густина	0,6-1,0 г/мл
Втрата маси при висушуванні	макс 0,5%

Технологічна необхідність у вмісті вологи становить максимум 0,35% завдяки проблемам, які іноді виникають внаслідок локального змочування в псевдозрідженому шарі. Ця проблема імовірно виникає внаслідок поганої флудизації при завантаженні псевдозрідженого шару, що призводить до прикипання грануляту до стінок продуктового контейнера.

Загалом випробування пройшли дуже успішно не дивлячись на широкі виробничі вікна, які були вибрані для критичних параметрів способу. Спостерігалась задовільна флудизація майже у всіх дослідженнях, що вказує на дуже надійний спосіб.

Вимірювали розмір часток/розподілення, насипну густину і вміст вологи після кожного дослідження. Загалом одержували чудовий гранулят з малиноподібною формою поверхні на противагу гранулам з більш круглою поверхнею з вертикального псевдозрідженого шару. Створені таким чином гранули з горизонтального псевдозрідженого

шару з більш широким шаром мають меншу насипну густину.

Черговий експеримент із занадто вологим гранулятом показав, при збільшенні швидкості розпилення або зменшенні об'єму зріджуючого повітря, утворення вологих агломератів, для завантажень 1-15 в прикладі 1.

Це спостереження навело на думку, що внаслідок недостатнього розподілення грануляційної рідини знову збільшується локальне змочування грануляту.

Візуальна оцінка внутрішнього виробничих поверхонь горизонтального псевдозрідженого шару не показали будь-яких відкладень на стінках, нижній поверхні або на форсунках. Коли відкривають нижнє сито на шарнірах, відсутні незвичні акумулювання порошку нижче сита. Таким чином, існуюча проблема з приклеюванням і забруднення грануляту всередині існуючого вертикального завантаження псевдозрідженого шару і застрягання грануляту нижче продуктового сита здається набагато менше проявляється в горизонтальному безперервному псевдозрідженому шарі.

Результати

Відбирали 5 - 6 кг зразків гранулятів з описаних вище і грануляти просівали на 2 мм ситі і вагу занотовували. Вимірювали вміст вологи фракції з більшим розміром також як і вміст вологи в просіяній фракції з розміром менше 2 мм. Вимірювали насипну густину просіяної фракції і повторювали ситовий аналіз розмір часток/розподілення. Розмір часток і розподілення додатково вимірювали використовуючи аналіз Малверна.

Результати приведені в таблиці нижче.

Таблиця 2

Характеристики грануляту з прикладу 1 і завантажень 1-15

Завантаження №	Вологість (%)	Вологість >2 мм (%)	Насипна густина (г/мл)	Ситовий аналіз (%)				Аналіз Малверна(мкм)		
				>2мм	>425мкм	425-125мкм	<125мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
H2801-1	0,10	0,20	0,65	1,7	1,8	55,9	42,3	30,0	150,0	335,2
H2801-2	0,30	0,30	0,70	1,7	1,8	50,9	47,3	24,3	133,6	318,7
H2801-3	0,30	0,30	0,71	2,0	2,0	49,2	49,1	29,5	155,3	367,2
H2901-1	0,20	0,20	0,68	3,0	2,3	45,3	53,0	25,9	127,8	305,5
H2901-2	0,30	0,30	0,67	3,6	2,3	46,9	51,7	26,3	132,4	319,0
H2901-3	0,20	0,20	0,73	0,5	1,3	28,6	70,7	19,8	113,8	336,8
H2901-4	0,30	0,20	0,62	0,4	5,0	47,9	48,2	25,7	128,4	364,2
H2901-5	0,10	0,20	0,78	1,0	1,7	30,1	68,3	18,5	120,3	340,5
H2901-6	0,20	0,20	0,71	6,3	5,3	59,4	35,9	29,3	154,5	396,0
H3001-1	0,30	0,40	0,78	0	1,0	21,5	78,0	16,7	87,0	226,6
H3001-2	0,40	0,50	0,64	4,9	5,8	60,0	34,8	47,6	219,3	536,9
H3001-3	0,20	0,20	0,82	0,3	1,3	30,2	68,9	18,9	102,0	305,7
H3001-4	0,30	0,30	0,69	3,9	5,3	60,6	34,9	38,1	182,6	429,8
H3001-5	0,20	0,30	0,78	0,2	1,7	33,5	66,0	22,2	120,0	326,7
H3001-6	0,30	0,30	0,66	0,9	0,9	39,1	61,2	22,7	116,4	289,1

Вміст вологи: Результати вмісту вологи показують значення значно нижчі необхідного максимуму способом 0,35%. Тільки один гранулят був занадто вологим (H3001-2) і причина полягає у тому, що це завантаження одержувало найвище навантаження розпилення при найнижчій темпера-

турі з концентрацією PVP 33% в грануляційній рідині.

Насипна густина: Середнє значення насипної густини було 0,71 г/мл. Це приблизно 15% менше, ніж значення, що одержується при завантаженні псевдозрідженого шару тією ж самою композицією для грануляту, що використовується у двох випад-

ках. Причиною цього є те, що гранулят з безперервного псевдозрідженого шару менше піддається дії фрикційних сил і, таким чином, проявляє більш об'ємну структуру, що обумовлює нижче значення насипної густини.

Розмір часток/розподілення: Результати ситового аналізу показують, що гранулят загалом є тонким, де 8 із завантажень опису відповідають тонкому розміру фракції нижче 125 мкм. Результати Малверна також підтверджують, що середній розмір часточок для 15 гранулятів становить 136 мкм. Це дещо нижче, коли порівняти з середнім розміром часток із завантаження псевдозрідженого шару, який знаходиться в інтервалі 200 - 250 мкм.

SEM фотографії: Відбитки скануючої електронної мікроскопії показані на Фігурах 3-6 для завантаження Хейнена H2901-2 і для грануляту псевдозрідженого шару на основі порційного псевдозрідженого шару.

Гранули з способу безперервного псевдозрідженого шару характеристично є більш неправильними за формою як ті, що не зазнали дії тих же самих сил тертя і гравітації, що присутні в порційному способі. Дві картинки з найбільшим збільшенням показують, що механізми зв'язування є однаковими в двох технологіях. Тут добре видні довгі ланцюги PVP, що зв'язують кристали кубічної форми карбонату кальцію разом у з'єднанні сітки. Це гомогенне розподілення зв'язувального агента також пояснює відмінні об'єднуючі властивості грануляту під час пресування таблетки.

Статистичний аналіз і важливість швидкості розпилення і концентрації PVP показані на фігурі 7, яка показує основну дію на середній розмір часток. Трьома змінними, що досліджували в факторіальному плані, були концентрація PVP, температура приточного повітря і швидкість розпилення. Видно, що найбільш важливим параметром стосовно розміру частки є швидкість розпилення. Концентрація PVP має позитивний вплив на розмір часток, але вона має значно мене виражений вплив, ніж швидкість розпилення. Температура не має впливу на розмір часток.

Останнє спостереження є неочікуваним, як повинно очікуватись, підвищення вхідної температури

ри викликає збільшення швидкості випаровування, що призводить до зменшення агломераційної здатності. Це означає, що вхідна температура може бути на високому рівні для того щоб оптимізувати міру висушування безперервного способу.

Таким чином, коли враховувати завантаження, які мають кількість 2,2% PVP, можна побачити, що концентрація PVP в 20% забезпечує найбільш підходящий середній розмір часток. З результатів було зроблено висновок, що більш розведені концентрації PVP або вище навантажне розпилення з відповідною кількістю 2,2% PVP будуть імовірно призводити до наступного підвищення середнього розміру часток і можливо, що можна використати вищу температуру гранулювання на вході. Це було досліджено під час спроб у прикладі 3 в наступному тексті.

Головним ефектом, що можна побачити з досліджень в прикладі 1, була важливість навантаженого розпилення, коли збільшення навантаженого розпилення призводить до збільшення середнього розміру частки.

Сенсорна оцінка

Сенсорну оцінку проводили використовуючи список з 7 кваліфікованих осіб. Завантаження PU30305 з низькою насипною густиною і PU30306 з високою насипною густиною із вмістом грануляту кальцію Хейнена тестували порівняно з контролем на основі псевдозрідженого шару порційного способу грануляту кальцію (PU30307). Два завантаження, що ґрунтуються на гранулятах Хейнена, тестували порівняно з контролем використовуючи спарений тест на смак апельсину і твердість.

Сенсорні досліджувачі не детектували будь-яких значних відмінностей з 5% рівнем між зразками в кожному випадку.

Приклад 2 (завантаження 16-21)

Досліди проводили на устаткуванні Глатт в Дрездені, що мали наступні цілі:

- Дослідити агломерацію і висушування в Глатт безперервного псевдозрідженого шару GF 20 з донним розпиленням.

Результати

Відбір зразків і способи аналізу були таким ж самими як і у прикладі 1. Результати для одержаних гранулятів приведені в таблиці нижче:

Таблиця 3

Характеристики грануляту для гранулятів одержаних використовуючи Глатт GF 20

Завантаження №	Вологість (%)	Насипна густина (г/мл)	Ситовий аналіз (%)			Аналіз Малверна (мкм)			
			>450 мкм	425-125 мкм	<125 мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Значення SPAN
Тест 2, Гр.2	0,2	0,80	0,9	30,2	68,9	22,7	126,2	288,0	2,10
Тест 3, Гр.3	0,2	0,80	1,8	33	65,7	22,5	127,5	285,5	2,16
Тест 3, Гр.7	0,2	0,77	1,8	33	65,7	22,2	127,7	279,4	2,01
Тест 3, Гр.10	0,2	0,85	2,1	32,6	65,8	17,8	123,1	280,7	2,14
Тест 4, Гр.7	0,2	0,78	3,1	38,5	58,9	22,7	142,9	329,6	2,15

Вміст води і насипна густина: Результати на вміст води і насипну густину показують дуже добру репродукованість із значеннями, що знаходяться в межах специфічних вимог. Значення насипної густини є вищими, ніж результати з випро-

бувань Хейнена. Це по всій вірогідності тому, що розмір часток гранулятів з досліджень Глатта є більш тонким, що забезпечує більш щільне упакування для гранулятів.

Розмір часток/розподілення: Спостерігається добра кореляція між результатами Малверна і ситовим аналізом. Значення середнього розміру часток змінюється дуже незначним чином, за винятком останнього завантаження, коли середнє значення збільшується від приблизно 125 мкм до 143 мкм. Розмір фракції між 450 і 125 мкм є занадто малим і розмір фракції нижче 125 мкм є занадто великим. Причиною відносно маленького значення середнього розміру часток було те, що спосіб проводили використовуючи виробничі умови, які відносять до "сухих умов". Наступна оптимізація, що включає підвищення навантажного розпилення буде необхідна для того, щоб збільшити значення середнього розміру часток.

Донне розпилення: Випробування показали, що донне розпилення може бути ефективно вико-

ристане для одержання гранулятів, які будуть ціллію для цього набору дослідів.

Приклад 3 (завантаження 22-27)

Ці дослідження мали наступні цілі:

- Концентрація PVP в розпилюваній рідині (15 і 20%) використовуючи коригуванням швидкості розпилення.

- Кількість і тип форсунок: змінюється від двох до трьох форсунок. Три форсунки розташовували після одна за одною в середині шару, де перша форсунка розпилювала під кутом проти руху шару і дві наступні форсунки під кутом по руху шару. Дві форсунки розташовували в першій зоні, в той час як третя форсунка була розташована в другій зоні.

- Температура приточного повітря

Таблиця 4

Концентрація PVP в грануляційній рідині і критичні змінні способу для досліджень, що проводяться на Хеінен WT4/13

Завантаження №	Конц. PVP в рідині (%)	Задані значення тем. гран., що вводиться - температура продукту, що спостерігається (°C) *)	Швидкість розпилення (г/хв)	Об'єм приточного повітря (м³/г)
1A 12:15	20	60/60/80-45,3/45,7/46,9	141	1000
2A 12:40	20	60/60/80-45,2/45,9/46,9	141	1000
4A 15:10	15	80/80/80-51,7/51,7/53,0	187,5	1000
5A 15:50	15	80/80/80-51,7/51,7/53,0	187,5	1000
6A 16:30	15	80/80/80-51,7/51,7/53,0	187,5	1000

Дослідження проводили з вологістю приточного повітря 8 г H₂O/кг повітря, на противагу вологості приточного повітря для завантажень в прикладі 1, яка була 4 г H₂O/кг повітря. Ця різниця викликає збільшення відносної вологості всередині виробничих камер гранулювання, яке знову підвищує агломераційну здатність порівняно з умовами, що використовувались під час досліджень описаних в Прикладі 1.

Всі з п'яти завантажень сушили додатково 10 хв при 80 °C в лабораторному порційному псевдозрідженому шарі (мобатч) для компенсування за-

надто короткої зони сушіння в WT 4/13. Два перші досліді з 20% PVP і з температурою гранулювання на вході 60°C показали занадто високий вміст вологи. Таким чином, температуру на вході підвищували до 80°C для наступних досліджень з 15% PVP.

Результати

Грануляти аналізували згідно з тією ж самою методикою, що використовувалась для досліджень проведених на 5 тижні. Результати приведені в наступній таблиці:

Таблиця 5

Характеристики гранулята досліджень з прикладу 3

Завантаження №	Вологість (%)	Насипна густина (г/мл)	Ситовий аналіз (%)			Аналіз Малверна (мкм)				Значення SPAN
			>2мкм	>425мкм	425-125мкм	<125 мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	
1A 12:15	0,28	0,69	1,4	9,2	67,7	22,9	52	185	424	2,01
2A 12:40	0,25	0,74	0,9	6,2	59,7	34,1	36	174	409	2,14
4A 15:10	0,29	0,72	1,9	8,2	72,1	19,9	79	232	476	1,71
5A 15:50	0,31	0,72	1,3	8,5	71,5	20,1	60	225	449	1,72
6A 16:30	0,29	0,73	0,7	7,3	72,3	20,6	58	224	446	1,73

Вміст вологи і насипна густина: Результати вимірювань вологості і насипної густини всі знаходились в межах вимог і були дуже подібними результатам одержаним в дослідженнях прикладу 1.

Розмір часток/розподілення: Завантаження 1 A і 2A одержували використовуючи ті ж самі набори

виробничих параметрів як і для H2901-1 і H2901-2 (таблиця 1 і 2), ще була значна відмінність в розмірі частки між двома парами завантажень. Розмір часток приведений як D₁₀, D₅₀ і D₉₀ є 26, 130, 312мкм для завантаження H2901-1/H2901-2 і 44, 180, 417 мкм для завантаження 1A/2A. На додаток

до збільшення розміру частки для завантажень одержаних в прикладі 3, також наявні зміни в розподіленні розміру частки, де розподілення ставало вузьким у завантаженнях одержаних в прикладі 3.

Більша відмінність у вмісті вологи в приточно-му повітрі пояснює відмінності в розмірі частки між гранулятами одержаними під час двох періодів дослідження.

Температури продукту для завантажень, що проводили при 60/60/80°C в прикладі 1 і в представленому прикладі, є 45,8 і 40,8 °C, відповідно,

що є еквівалентним відносному вмісту вологи у виробничій камері 16 і 29%.

Таким чином, спостерігається приблизно двократно збільшення відносної вологості, що очевидно вплине на агломераційну здатність.

Порівняння способу порційного псевдозрідженого шару і способу безперервного псевдозрідженого шару проводили і урахуванням розподілення розміру часток.

Результати аналізу Малверна приведені в наступній таблиці.

Таблиця 6

Середній розмір часток, розподілення і значення SPAN для гранулятів завантаження псевдозрідженого шару порівняно з тими ж самими характеристиками з трьох серій завантажень Хеїнен

Завантаження псевдозрідженого шару	Аналіз Малверна (мкм)			
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Значення SPAN
10 FB завантаження (Aeromatic S6, розмір завантаження: 250 кг)	61	183	530	2,56
10 FB завантаження (GPCG 300, розмір завантаження: 750 кг)	42	225	637	2,67
Приклад 3: завантаження Хеїнен CFB: 4A 15:10, 5A 15:50 і 6A 16:30-(15%)	66	227	457	1,72
Приклад 4: завантаження Хеїнен CFB №10206383	60	246	516	1,85
Приклад 5: завантаження Хеїнен CFB №31-37	82	272	604	1,92

(безперервний псевдозріджений шар позначений CFB, в той час як порційний псевдозріджений шар позначений FB)

Грануляти Хеїнена CFB одержували в трьох різних спробах і з тим ж самим набором виробничих умов як визначено у відповідних прикладах. З таблиці можна побачити, що розподілення часток за розмірами є більш вузьким для CFB гранулятів порівняно з результатами для порційного псевдозрідженого шару. Вузьке розподілення часток за розмірами для CFB гранулятів проявляється у низькому значенні SPAN. Більш вузьке розподілення за розмірами для CFB завантажень також підтверджується низьким значенням D₉₀ із зменшенням в порядку фракції приблизно 20-25%, коли порівняти ряд завантажень з приблизно з тим же самим середнім розміром часток.

Контроль середнього розміру часток шляхом оптимізування вологості

Вологість тут визначається як комбінований вплив вологи вологи приточного повітря і навантаженого розпилення (швидкість розпилення при деяких концентраціях PVP). Концентрацію PVP переносили на графік залежності від середнього розміру часток одержаних з аналізу Малверна, фігура 9. Результати на графіку, що знаходяться всередині двох кіл, всі відповідають номінальній або вірній кількості 2,2% PVP, в той час як концентрації PVP для інших завантажень є або вищими, або нижчими ніж це значення. Експерименти проводили в різний час в тиждень 5/2003 і 32/2003, коли абсолютний вміст вологи в приточному повітрі був 2,9 і 7,5 г/м³, відповідно.

Починаючи з 10% PVP завантажень із швидкістю розпилення 83 г/хв (H2901-3 і -5) можна бачити, що є незначні відмінності між температурами гранулювання 45 і 75°C. Коли підвищують швид-

кість розпилення до 205 г/хв (H2901-4 і -6), очевидно є більша різниця між двома температурами гранулювання на вході, де найвища входна температура дає найвище значення середнього розміру часток.

На 32 тижні одержані три завантаження з вмістом PVP 15% і з вмістом вологи в приточному повітрі 7,5 г/м³. Ці три завантаження мають середній розмір часток 227 мкм і таким чином складають фракцію з найбільшим середнім розміром часток серед завантажень зображених на фігурі 8. Це завдяки тому факту, що ці три завантаження зазнають найбільшого впливу вологи, що подається.

На 5 тижні одержані п'ять завантажень з 20% концентрацією PVP в грануляційній рідині і з вмістом вологи в приточному повітрі 2,9 г/м³ (H2801-1, -2, -3 і H2901-1 і -2). Одержані завантаження із швидкістю розпилення 136 г/хв і відрізнялись тільки температурою приточного повітря на 5°C під час фази гранулювання. Як видно з графік середній розмір часток для п'яти завантажень добре попадає в інтервал розмірів від 130 до 155 мкм, що вказує на задовільну відтворюваність.

На 32 тижні одержані два завантаження з ідентичним складом грануляційної рідини, але вміст вологи приточного повітря був 7,5 г/м³. З таблиці 2 і 5 можна бачити, що середній розмір часток підвищився з 140 мкм до 180 мкм для завантажень, що містять 20% PVP і одержаних 5 і 32 тижні, відповідно. Причиною підвищення середнього розміру часток двох завантажень на 32 тижні є збільшення вологи, що подається, і дії якої зазнали ці два завантаження.

Одержані два завантаження (H3001-5 і -6) з 26% концентрацією PVP в грануляційній рідині і з швидкістю розпилення 106 г/хв, в яких грануляційна температура на вході для цих двох заванта-

жень відрізнялась на 10°C. Середній розмір часток зменшився приблизно до 120 мкм.

Спостерігається наступне зменшення середнього розміру часток завдяки зменшенню навантажного розпилення, коли підвищити концентрацію PVP до 33% і вміст PVP зберігається на теоретичному значенні 2,2% (H3001-1 і -3). Навантажне розпилення визначається як кількість води в розпилюваній речовині. Швидкість розпилення в 83 г/хв і вміст PVP в 33% є, таким чином, найнижчим навантажним розпиленням серед дослідів в експериментальному проекті. При цій концентрації PVP і швидкості розпилення видно, що навантажне розпилення є недостатнім для того щоб досягти задовільної агломерації.

Найбільший розмір часток спостерігається при найвищій швидкості розпилення 205 г/хв, але вони також містять до 5,5% PVP в грануляті. При цій швидкості розпилення, навантажне розпилення є достатнім і в комбінації із збільшенням вмісту PVP це гарантує підвищення агломераційної здатності.

Результати приведені на фігурі 9 показують, що це є комбінованим впливом вмісту води в приточному повітрі і навантажного розпилення, що визначає середній розмір часток одержуваного грануляту кальцію. З графіка можна бачити, що

середній розмір часток може коливатись контрольованим чином в інтервалі від 87 до 227 мкм.

Приклад 4 (завантаження 28-30)

Були проведені довготривалі дослідження з найбільш переважними наборами критичних змінних способу для того щоб дослідити стабільність способу і в той же час одержати достатньо грануляту для перенесення дослідження на промислові масштаби.

Заданими значеннями критичних змінних способу були наступні:

Об'єм приточного повітря: 1000 м³/г (приблизно 35°C)

Абсолютний вміст води в приточному повітрі: 4 г/кг

Концентрація PVP в грануляційній рідині: 15%

Швидкість подачі порошкової суміші: 75 кг/г

Час утримування: 1 година

Швидкість розпилення з трьох форсунок: 187,5 г/хв

Температура приточного повітря у всіх трьох камерах: 80 °C

Результати розподілення часток за розмірами, напісна густина і втрати при висушуванні завантаження 10206383 (гранулят безперервного псевдозрідженого шару) до і після змішування (завантаження 10206906) приведені далі.

Таблиця 7

Розподілення часток за розмірами, напісна густина і вміст води для 6 зразків грануляту кальцію безперервного псевдозрідженого шару

Стадія процесу	Результати завантаження № 10206383								
До змішування	Сито (%)			Малверн (мкм)				Напісна густина (г/см ³)	Втрати при висушуванні (%)
	>425 мкм	<425> 125 мкм	<125 мкм	d(0,5)	d(0,1)	d(0,9)	Значення SPAN		
1.	12,6	70,8	16,8	231	55,4	471	1,79	0,68	0,22
2.	13,6	68,4	18,1	235	51,8	494	1,88	0,68	0,20
3.	14,8	67,8	17,5	244	56,5	511	1,86	0,68	0,24
4.	16,6	69,9	13,6	251	59,2	540	1,92	0,66	0,24
5.	18,6	68,3	13,1	262	69,3	539	1,79	0,65	0,25
6.	21,2	66,3	12,7	255	67,3	538	1,84	0,64	0,22
Після змішування	Результати завантаження № 10206906 з міксера Врієко 3								
1.	12,9	61,1	26,2	234	39,5	539		0,81	-

Напісна густина і вміст води: Напісна густина зразків відібраних з великих резервуарів під час безперервного способу гранулювання типово є низькою за значенням. Під час змішаних способів напісна густина підвищується до рівня, який є порівнюваним з напісною густиною для грануляту на основі порційного способу.

Результати вмісту води є низькими і добре попадають у межі вимог способу 0,35%.

Розмір часток/розподілення: Основною часткою гранулятів є відповідність їх розмірів фракції від 425 до 125 мкм, де тільки маленька за розміром фракція має розмір часток менше 125 мкм. Середній розмір часток тільки зменшується від 246 до 234 мкм після завершення процесу змішування,

що показує, що суміш грануляту може протистояти процесу змішування із задовільним ступенем. Відтворюваність розміру часток і розподілення в шести прикладах грануляту з безперервного способу гранулювання показана на фігурі 7, яка показує аналіз Малверна для зразків.

Збільшення об'єму дослідження: одержували 1288 кг кінцевої таблеткової суміші на конічному шнековому змішувачі Врієко і одержували 16 мм двоопуклі таблетки на машині для таблетування Фетте 3090 із швидкістю таблетування 6000 таблеток на хвилину згідно з наступною формулою завантаження:

Гранулят кальцію з безперервного псевдозрідженого шару Хеїнена: 1242 кг

Лимонний гранулятний ароматизатор: 37,5 кг
Холекальциферол 100 CWS - просіяний 250 мкм: 3,26 кг

Аспартам: 0,741 кг

Стеарат магнію: 4,45 кг

Таблетки автоматично переносили до пакувальної машини і пакували у 275 мл контейнери для таблеток.

Таблетування із спеціальною швидкістю таблетування 6000 таблеток на хвилину проводили із задовільною організацією без будь-яких проблем. Також не відбувся автоматичний перенос таблеток до пакувальної машини і проводили пакування самостійно нормальним чином без будь-якого руйнування таблеток.

Приклад 5 (завантаження 31-42)

Дослідження мали наступні цілі:

- Показати відтворюваність результатів стосовно характеристик грануляту в довготривалому дослідженні.

- Показати стійкість способу стосовно зміни якості карбонату кальцію з різними фізичними характеристиками.

- Показати контроль середнього розміру часток при зміні грануляційного навантаженого розпилення.

- Показати задовільну відтворюваність гомогенності вітаміну D₃ у жуйних кальцієвих таблетках.

Використовували той же самий набір виробничих параметрів безперервного гранулювання як описано для прикладу 4. Процес гранулювання проходив протягом 13 годин для того щоб одержати достатню кількість грануляту кальцію для досліджування змішування і показати відтворюваність, як показано в таблиці нижче. Результати

Таблиця 8

Розподілення часток за розмірами і насипна густина для 7 прикладів грануляту кальцію з безперервного псевдозрідженого шару

Завантаження №	Вологість(%)	Ситовий аналіз (%)			Аналіз Малверна (МКМ)			
		>425 мкм	425-125 мкм	<125 мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Значення SPAN
6/5 13 00	0,69	15,2	64,7	20,2	67,6	255	553	1,90
6/5 13 30	0,70	15,5	63,6	21,0	57,2	251	565	2,02
6/5 14 40	0,67	16,1	65,7	18,2	76,9	259	562	1,87
7/5 09 55	0,78	13,5	60,2	26,5	64,5	260	568	1,93
7/5 10 20	0,67	20,3	67,0	12,7	107	311	770	2,13
7/5 11 00	0,65	17,5	67,3	15,3	85	268	576	1,83
7/5 11 40	0,64	19,4	67,1	13,5	112	300	640	1,76
Середнє	0,69	16,9	65,1	18,2	81,5	272	604	1,92
Стандартне відхилення	0,05	2,4	2,5	4,9	21,2	23,7	78,3	0,12

Відтворюваність: Характеристики грануляту стосовно насипної густини і розміру частки і розподілення показали добру відтворюваність і сталі значення. Вузке розподілення часток за розмірами знову підтверджується великою часткою

гранул з розмірами в межах 425-125 мкм згідно із ситовим аналізом і згідно із низьким значенням SPAN в аналізі Малверна

Контроль розміру часток при змінюванні навантаженого розпилення

Таблиця 9

Високе і низьке навантажне розпилення при двох різних температурах гранулювання приточного повітря

Завантаження №	Конц PVP в рідині (%)	Задані значення температури повітря, що вводиться (°C) *)	Навантажне розпилення (г H ₂ O/хв)	Коментарі
1a	33	55/55/70	125,6	Умови низькотемпературного сушіння
1b	20	55/55/70	150,0	Умови низькотемпературного сушіння
1e	25	80/80/80	140,6	Умови високотемпературного сушіння
1f	15	80/80/80	159,4	Умови високотемпературного сушіння

Одержували чотири завантаження із швидкістю грануляційного розпилення 187,5 г/хв і проводили два досліді з високим і низьким навантажним розпиленням відповідно до двох темпера-

тур температур гранулювання на вході, як показано вище. Чотири випробування забезпечували задовільні результати при підвищенні грануляції кальцію з характеристиками як показано нижче.

Таблиця 10

Розподілення часток за розмірами і насипною густиною для гранулятів з низьким і високим навантажним розпиленням

Завантаження №	Насипна густина	Ситовий аналіз (%)			Аналіз Малверна(мкм)		
		>425 мкм	425-125 мкм	<125 мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1a	0,86	0,5	30,0	69,6	16,7	95,3	258
1b	0,67	2,5	48,1	49,6	28,7	130	301
1e	0,69	1,2	38,1	60,8	20	106	277
1f	0,70	24,9	55,3	19,9	58,6	295	642

З приведених вище результатів можна бачити, що розмір часток можна контролювати навантажним розпиленням і що цей контроль найбільш ефективно здійснюється при вхідній температурі гранулювання 80°C. Результати показують контроль середнього розміру часток в інтервалі від 100 до 300 мкм.

Надійність: Дослідження проводили для того, щоб показати надійність стосовно технологічної придатності карбонату кальцію з різними фізичними характеристиками. Всі дослідження ряду прикладів проводили використовуючи Скоролайт 1A+1B, який включає кристали одного розміру кубічної або псевдо-кубічної форми з гладкою і регулярною поверхнею. Кристали мають середній розмір часток приблизно від 10 до 20 мкм, питому площину поверхні 0,3 - 0,6 м²/грам і насипну густину в інтервалі від 0,9 до 1,2 г/мл.

Нова якість для карбонату кальцію означає: "Карбонат кальцію осадовий, екстра чистий, 102064 від Мерк" має розмір часток в інтервалі від 10 до 16 мкм, потому площу поверхні від 0,3 до 0,6 м²/грам і насипну густину в інтервалі від 0,4 до 0,7 г/мл. Відбитки скануючої електронної мікроскопії показали, що поверхні кристалів були нерегулярними, де одна частка складається з трьох або чотирьох кристалів, які "клеєні" разом. Виробничі дослідження з 250 кг завантаженням псевдозріженого шару показали, що існуючий набір вироб-

ничих параметрів для порційного псевдозріженого шару не може бути використаний для карбону кальцію цього сорту. Довелось проводити лабораторні масштабні дослідження для визначення нового набору критичних виробничих параметрів для цього сорту. Це описується з посиланням на приклад приведений далі.

Таким чином, ціллю дослідження з використанням карбонату кальцію нового сорту в безперервному псевдозріженому шарі Хеїнен WF 4/13 було показати що може бути використаний той же набір заданих виробничих параметрів без будь-яких складностей стосовно експлуатаційних характеристик або незадовільних характеристик грануляту при заміні існуючого Скоролайт 1A+1B на новий сорт від Мерк.

Заміну якості сировинного матеріалу проводили без переривання подачі або заданих виробничих параметрів. Було відмічено незначне зменшення швидкості подачі завдяки зменшенню насипної густини сорту Мерк, який впливав на об'ємне дозування попереднього змішаного сировинного матеріалу.

Дослідження з Мерк протікало чотири з половиною годин без зміни будь-яких виробничих параметрів.

Характеристики грануляту знаходились в межах необхідних, як показано на таблиці нижче:

Таблиця 11

Характеристики грануляту для грануляту кальцію з Мерк 102064

Завантаження №	Насипна густина	Ситовий аналіз (%)			Аналіз Малверна(мкм)			
		>425 мкм	425-125 мкм	<125 мкм	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Значення SPAN
6/5 18:30	0,63	4,8	58,5	36,9	36	172	407	2,15

Фактом є те, що спосіб протікав без зміни параметрів способу і характеристики грануляту, що залишались в межах необхідних, показують, що спосіб безперервного псевдозріженого шару є надійним способом здатним витримувати зміни фізичних характеристик сировинного матеріалу із задовільним ступенем. Це контрастує з із способом порційного псевдозріженого шару, де були необхідні екстенсивні кваліфіковані дослідження для того щоб забезпечити використання карбонату кальцію нового сорту, як описано в контрольному прикладі.

Гомогенність вітаміну D₃: Гранулят кальцію використовували для того щоб одержати три змішані порції кожна з яких містить 230 кг грануляту. Середній розмір часток перед змішуванням для трьох порцій був 217, 203 і 252 мкм, відповідно.

Три порції жуйних таблеток кальцію, що містять 10 мкг (400 М. О.) вітаміну D₃ і лимонний ароматизатор, одержували з тієї ж самої композиції, як в прикладі 4.

Змішувач Руберга 400 є двовальним вертикальним низькозсувним змішувачем з примусовою конвекцією і з ефективним об'ємом змішування

320 літрів (80%). Розмір завантаження для трьох завантажень був 238,52 кг. Всі інгредієнти, за винятком стеарату магнію, завантажували у змішувач і перемішували 4 хв при 50 об/хв, додавали стеарат магнію і перемішували ще 1 хв. Відбирали три 3 кг зразки під час розвантаження змішувача: на початку розвантаження, в середині і в кінці розвантаження. Три окремі зразки кожної партії пере-

роблювали у 16 мм нормальні опуклі таблетки і відбирали репрезентативні зразки з 10 таблеток для трьох лотів таблеток для аналізу стосовно вмісту вітаміну D₃. Результати на однорідність вмісту вітаміну D₃ в МО (міжнародні одиниці) для трьох порцій жуйних таблеток кальцію показані в приведені нижче таблиці:

Таблиця 12

Однорідність вмісту вітаміну D₃ для трьох порцій жуйних таблеток кальцію з 20 мкг вітаміну D₃

Таблетка	PU40101		PU40102		PU40103	
	МО	%	МО	%	МО	%
1	486	103,2	486	101,9	482	98,7
2	468	99,3	474	99,3	488	100,0
3	463	98,3	470	98,6	485	99,2
4	469	99,4	476	99,7	469	96,0
5	487	103,3	484	101,4	506	103,6
6	468	99,4	497	104,2	507	104,7
7	502	106,4	446	93,4	512	104,7
8	447	94,9	479	100,4	496	101,4
9	468	99,3	492	103,2	467	95,6
10	455	96,5	467	98,0	474	97,1
Середнє	471		477		488	
СВ	16,1		14,6		16,1	
BCB	3,4		3,1		3,3	

Результати показують відмінну гомогенність вітаміну D₃ в таблетках, де всі значення попадають в межі необхідних $\pm 15\%$ середнього вмісту вітаміну D₃. Це показано на фігурі 11, де на графіку відображений вміст холекальциферолу для трьох завантажень. Добра гомогенність також характеризується низькими значеннями відносного стандартного відхилення в інтервалі 3,1 - 3,4%.

Два найбільш важливих враховуваних фактори, що відносяться до розміру часток і розподілення грануляту кальцію, стосуються гомогенності розподілення вітаміну D₃ і властивостей таблетування кінцевої таблеткової суміші.

Представлений середній розмір часток просіяного вітаміну D₃ знаходиться в інтервалі 180-200 мкм і ціллію є зменшення середнього розміру часток до приблизно 150-180 мкм для того щоб ще покращити гомогенність вітаміну D₃. Зменшення розміру часток вітаміну D₃ є корисним тому, що збільшується кількість часточок вітаміну D₃ на одну дозовану одиницю, що гарантує більш краще розподілення вітаміну D₃.

В цьому відношенні Хеїнен грануляти є задовільними оскільки відповідають за розміром часток і розподіленням вітаміну D₃.

Проблеми розділення в кінцевій суміші, що таблетується, можливо виникають, коли збільшується груба за розміром фракція в суміші, що таблетується. Це може відбуватись внаслідок вібрації під час переробки або нерівномірності потоку в ІВС контейнерах під час стадії таблетування. В цьому відношенні, бажано зменшити вміст грубої фракції в способі порційного FB грануляту.

Хеїнен грануляти містять набагато меншу грубу фракцію порівняно з гранулятами порційного способу і є, таким чином, задовільними стосовно ефективності змішування і попередження наступного розділення.

Еталонний приклад 1

Використовували ту ж саму композицію попереднього змішаного карбонату кальцію і сорбіту. Як ту описано в розділі "матеріали і методи" в наступних кваліфікованих дослідках з карбонатом кальцію, Мерк 102064.

Кваліфіковані дослідки проводили на пристрої Аероматік розміру 6 порційного псевдозрідженого шару з розміром завантаження 250 кг.

Найбільш важливими параметрами способу, що контролюють агломерацію в порційному псевдозрідженому шарі, є температура приточного повітря, швидкість розпилення і вологість приточного повітря. Існуючими заданими значеннями, що ґрунтуються на грануляції Скоралайт 1А+1В, були 50°C і 720 г/мл для температури приточне повітря грануляції і швидкості розпилення, відповідно. Вологість приточного повітря була кімнатною і відповідали вологості оточуючого повітря. Коливання вологості приточного повітря компенсувались коригуванням концентрації PVP і, таким чином, підтримувалась сталою кількість вологи, що подавалась, під час досліджень.

Було швидко встановлено, що існуючий набір заданих значень для температури приточного повітря і швидкості розпилення не забезпечує одержання грануляту кальцію із задовільними характеристиками грануляту. Одержаний гранулят мав набагато вищий вміст мілких часточок з розміром

нижче 125 мкм, що перевищував 50%. Збільшення швидкості розпилення і, таким чином, вологи, що подається, для того щоб збільшити середній розмір часток, призводи до занадто великою частки великих частинок без значного зменшення кількості мілких фракцій. Це вказує на нерівномірне розподілення грануляційної рідини за цих виробничих умов.

Хоча проводили 24 завантаження для того щоб визначити новий набір виробничих умов, в яких було знайдено, що необхідним є зменшення температури гранулювання приточного повітря з 50°C до 38°C. Це призводить до зменшення температури продукту під час гранулювання з 24-26°C до 20-24°C. Відносна вологість продукту в контейнері під час стадії гранулювання підвищується, коли температура продукту зменшується для підтримання сталого значення вмісту вологи. Це дає більш клейкий гранулят і створює загрозу надмірного змочування і утворення агломератів в продукті з контейнером. Це також підкреслює важливість дуже обережного контролювання абсолютної вологості у виробничому повітрі, що подається, і необхідність частого коригування концентрації PVP в грануляційній рідині для компенсування цих змін.

В цілому, карбонат кальцію, Мерк 102064 є складним сортом для проведення способу порційного псевдозрідженого шару. Виробничі складності будуть залежати від фізичних властивостей часточок карбонату кальцію, коли форма і поверхня первинних часточок потребують різних наборів заданих значень критичних виробничих параметрів.

Висновок з досліджень проведених у відповідності із способом згідно з винаходом.

Виробничі параметри: Найбільш переважними заданими значеннями для критичних змінних способу в установці безперервного псевдозрідженого шару Хеїнена WT 4/13 були наступними:

	1000 м ³ /г (приблизно 35 °C)
Об'єм приточного повітря:	
Абсолютний вміст вологи в приточному повітрі:	4 г/кг

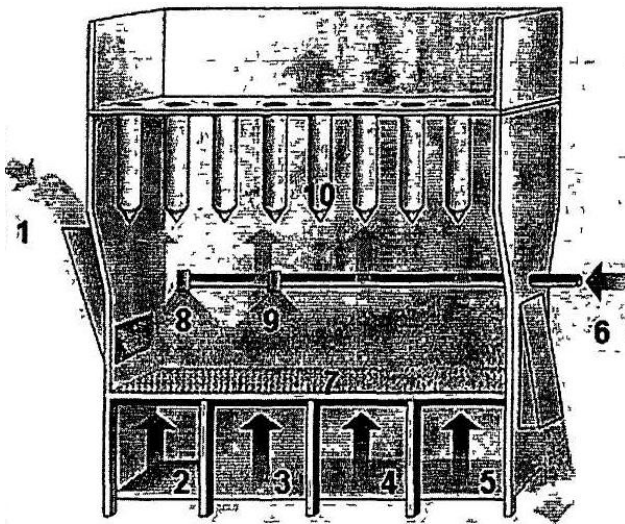
Концентрація PVP в грануляційній рідині:	15%
Швидкість подачі порошкової суміші:	75 кг/г
Час утримування	1 година
Швидкість розпилення з трьох форсунок:	187,5 г/хв
Температура приточного повітря в трьох камерах приточного повітря:	80 °C

Контроль середнього розміру часток і розподілення: Дослідження показують, що середній розмір часток можна ефективно контролювати у вікні розміру часток в інтервалі від 100 до 300 мкм і з вузьким розподіленням за розмірами, що підтверджується низьким значенням SPAN. Цей контроль середнього розміру часток і в той же самий час збереження вузького розподілення за розмірами полегшує здійснення узгодження грануляту кальцію із середнім розміром часток і розподілення малої кількості вітаміну D₃ у вторинному грануляті. Здійснення узгодження двох компонентів під час стадії змішування доказує добру гомогенність вітаміну D₃ в одержаних жуйних таблетках кальцію.

Надійність: Спосіб безперервного псевдозрідженого шару показує набагато більшу надійність в декількох аспектах пов'язаних з гранулюванням і сушінням гранулят кальцію на противагу порційному способу.

Спосіб безперервного псевдозрідженого шару є більш стійким стосовно виробничих труднощів, таких як забруднення порошком сита контейнера з продуктом, стінок контейнера з продуктом і дифузійної камери і забруднення фільтрів випускних газів.

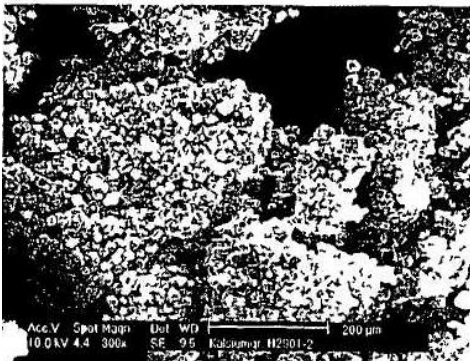
Безперервний спосіб є нечутливим до змін від завантаження до завантаження внаслідок частих змін заданих критичних виробничих параметрів, а також є менш чутливим до змін вмісту вологи в приточному повітрі порівняно з порційним способом. Накінець, було показано, що безперервний спосіб є набагато більш стійким до змін фізичних характеристик кальцієвмісної сполуки.



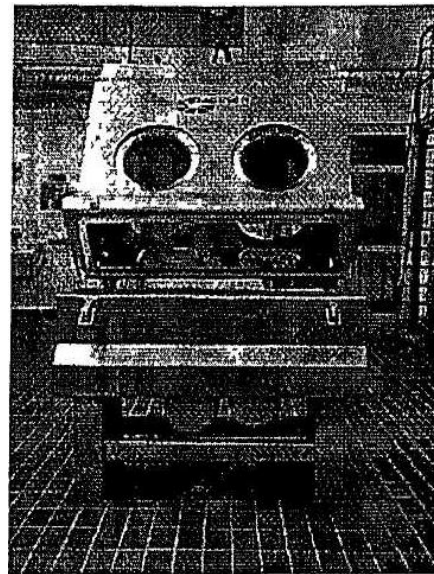
ФІГ. 1

Безперервний псевдозріджений шар

Фіг 3



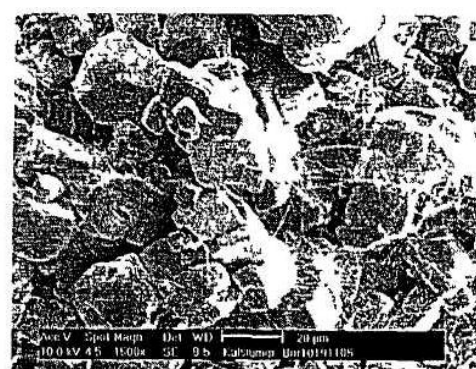
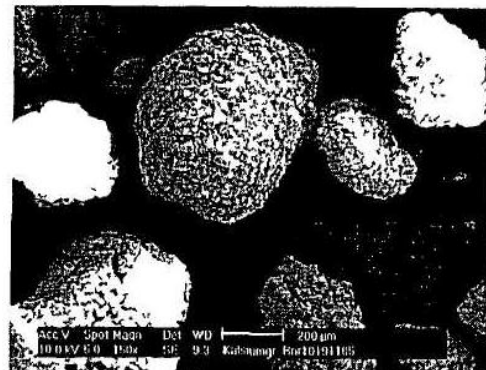
Фіг 5



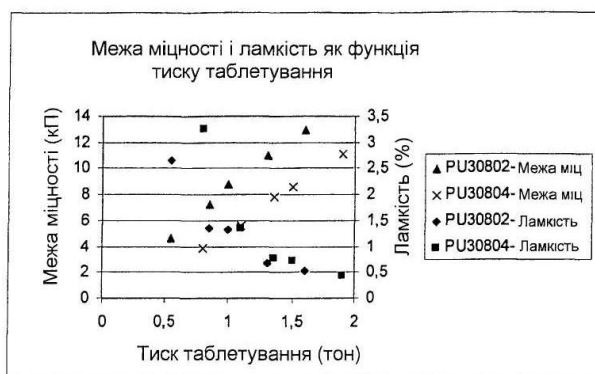
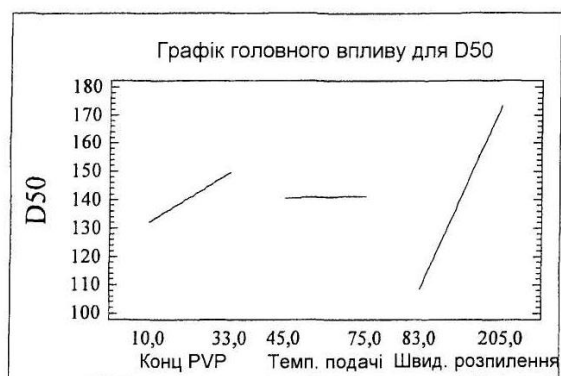
ФІГ. 2

Порційний псевдозріджений шар

Фіг 4

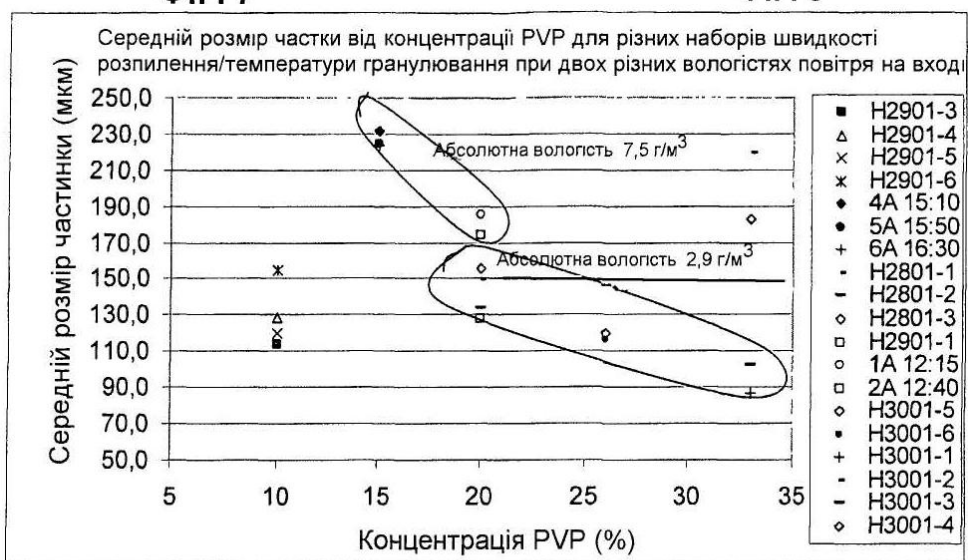


Фіг 6



ФІГ. 7

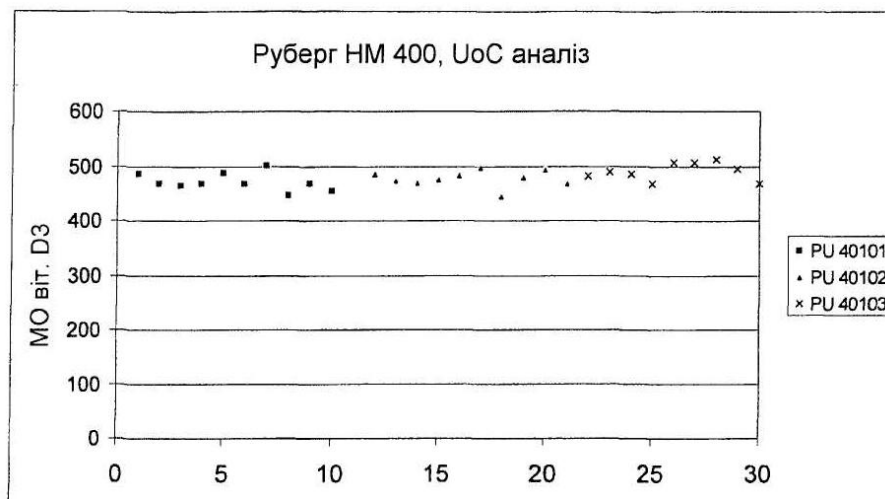
ФІГ. 8



ФІГ. 9



ФІГ. 10



ФІГ. 11