



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95093 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КАЛЬЦІЄВМІСНОЇ СПОЛУКИ

1

2

(21) a200808899

(22) 07.12.2006

(24) 11.07.2011

(86) PCT/DK2006/000696, 07.12.2006

(31) PA 2005 01736

(32) 07.12.2005

(33) DK

(31) PA 2006 01203

(32) 15.09.2006

(33) DK

(31) 60/850,130

(32) 06.10.2006

(33) US

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) ПЬЄНЕ ЯН ІНГВАР, NO

(73) НІКОМЕД ФАРМА АС, NO

(56) WO 98/52541 A1, 26.11.1998

US 6475510 B1, 05.11.2002

FR 2717387 A, 22.09.1995

WO 99/65473 A1, 23.12.1999

WO 00/28973 A1, 25.05.2000

WO 99/06051 A1, 11.02.1999

(57) 1. Спосіб одержання гранульованої кальцієвмісної сполуки, де кальцієвмісна сполука є у формі частинок і/або кристалів, де спосіб включає нанесення грануляційної композиції, що містить
і) одну або більше водорозчинних речовин, що вибирають з групи, яка містить поліоли і карбогідрати, і

її) одну або більше полімерних речовин, що вибирають з групи, яка містить повідони і коповідони або їх суміші,
на кальцієвмісну сполуку,
і водорозчинна речовина і полімерна речовина дисперговані або розчинені у розчиннику.

2. Спосіб за пунктом 1, де розчинником є водний або органічний розчинник.

3. Спосіб за пунктом 2, де розчинником є водний розчинник.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де полімерна речовина має зв'язувальні властивості.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де полімерна речовина є водорозчинною.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де поліолом є цукровий спирт, що вибирають з групи, що містить ксиліт, сорбіт, маніт, мальтит, лактит, еритритол, інозит, ізомальт, ізомальтулозу і їх суміші.

7. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-5, де карбогідрат вибирають з групи, що містить моно-, дисахариди, олігосахариди, полісахариди і їх суміші, де моносахарид вибирають з групи, яка містить глюкозу, манозу, фруктозу, галактозу і їх суміші, і/або дисахарид вибирають з групи, яка містить лактозу, мальтозу, цукрозу, трохалозу, тагатозу і їх суміші, і/або олігосахарид або полісахарид вибирають з групи, яка містить олігофруктозу, циклодекстрини, мальтодекстрини і їх суміші.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де повідон вибирають з K-90, K-30, K-25, K-17 і K-12 і їх сумішей.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісну сполуку вибирають з групи, що містить карбонат кальцію, цитрат кальцію, лактат кальцію, фосфат кальцію, включаючи фосфат трикальцію, глюконат кальцію, бісгліцинокальцій, цитрат малеат кальцію, гідроксіапатит, включаючи його сольвати, і їх суміші.

10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де кальцієвмісною сполукою є карбонат кальцію.

11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де грануляційну композицію наносять використовуючи псевдозріджений шар.

12. Спосіб одержання принаймні частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, де кальцієвмісна сполука є у формі частинок і/або кристалів, де спосіб включає нанесення плівкоутворювальної композиції, що містить

і) одну або більше водорозчинних речовин, що вибирають з групи, яка містить поліоли і карбогідрати, і

її) одну або більше полімерних речовин, що вибирають з групи, яка містить повідони і коповідони або їх суміші,
на кальцієвмісну сполуку,

(13) C2

(11) 95093

(19) UA

і водорозчинна речовина і полімерна речовина дисперговані або розчинені у розчиннику.

13. Принаймні частково покрита плівкою кальцієвмісна сполука, де кальцієвмісна сполука є у формі частинок і/або кристалів, що є принаймні частково покритими водорозчинним плівковим покриттям, що містить i) одну або більше водорозчинних речовин, що вибирають з групи, яка містить поліоли і карбогідрати, і ii) одну або більше полімерних речовин, що вибирають з групи, яка містить повідони і коповідони або їх суміші.

Представлений винахід стосується кальцієвмісних сполук, що мають, принаймні, частково покриті плівкою і/або гранульовані з використанням водорозчинної речовини і полімерної речовини і застосування такої сполуки з покриттям у фармацевтичних композиціях. Принаймні, частково покриті плівкою і/або гранульовані кальцієвмісні сполуки придатні для одержання таблеток, що мають дуже високий вміст елементарного кальцію і досить малий розмір.

Загально прийняте на сьогодні пероральне введення кальцію, який застосовується на сьогоднішній день, у вигляді добавок або медичних препаратів, часто характеризується рядом недоліків або другорядних технічних проблем, на додаток до неприйняття потенційними споживачами.

Кальцій найбільш часто вводиться у вигляді карбонату кальцію, оскільки ця сіль має найвищий вміст кальцію. Зазвичай 500 мг Ca^{2+} , що еквівалентно 1250 мг карбонату кальцію, вводиться у вигляді однієї дози. Включення 1250 мг карбонату кальцію в таблетку для заточування не забезпечує створення доброї форми введення, оскільки така таблетка є досить великою і її складно проковтнути.

Широко розповсюдження знаходить використання дозованої форми, що містить карбонат кальцію, і яка являє собою "жуйну таблетку" і така дозована форма все більше і більше подобається пацієнтам. Наступним удосконаленням є рецептура таблетки, що тане, яка швидко диспергує у ротовій порожнині без жування.

Однак рецептури жуйних таблеток і таблеток, що тануть, мають ряд недоліків, що створюють певні технічні недоліки і проблеми, що обумовлюють неприйняття потенційними споживачами.

Завдяки бажаному високому вмісту карбонату кальцію, до них часто необхідно включати значні кількості екіпієнтів для забезпечення задовільної агломерації при одержанні грануляту і наступного доброго пресування для формування таблеток. Іншою причиною включення високих пропорцій екіпієнтів, подібних розчинним матеріалам наповнювачам, є забезпечення смачної дозованої форми, яка швидко диспергує у роті і яка не приливає до зубів. Це призводить до одержання досить великих таблеток, які пацієнту або споживачу буде досить складно приймати.

Іншим недоліком існуючих жуйних таблеток є те, що вони досить часто містять розчинні матеріали наповнювачі, які є досить гігроскопічними. Та-

14. Принаймні частково покрита плівкою кальцієвмісна сполука за пунктом 13, де принаймні 50 %, принаймні 60 %, принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 99 % або 100 % площі поверхні кальцієвмісної сполуки покриті плівковим покриттям.

15. Композиція, що містить принаймні частково покриту плівкою кальцієвмісну сполуку як визначено в будь-якому з пунктів 13 і 14 і один або більше фармацевтично прийнятних екіпієнтів.

ким чином, у таблеток виникають проблеми із стабільністю, коли вони зберігаються у вологому середовищі. Ця проблема обумовлює використання додаткового упакування для того щоб захистити таблетки від вологи, що збільшує вартість продукту.

Крім того, існує потреба в одержанні дозованої форми, яка надасть пацієнтам вибір при вживанні таблеток.

Люди похилого віку і молоді люди досить часто надають перевагу дозованим формам, що легко диспергують у воді, таким чином є придатними для пиття. Таким чином існує потреба в "багатофункціональній" дозованій формі, яка може жуватись, диспергує у воді або яка тільки тане у роті.

Також існує потреба в раціональному і промислово способі виготовлення для одержання маленької і компактно дозованої форми кальцію з багатфункціональними властивостями, яка не потребує застосування дорогих екіпієнтів або застосування дорогих пакувальних матеріалів.

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 псевдозрідженням шаром. Найбільш загальним способом гранулювання у фармацевтичній галузі є високошвидкісне змішування або змішування з високим зсувом і подальше висушування 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 виготовляються звичайні таблетки для заточування.

Використання кальцієвмісних продуктів для жування вимагає використання дуже спеціалізованих сировинних матеріалів і дуже важливим є спосіб дуже обережного виробництва. Важливість комбінування критичних характеристик сировинних матеріалів разом з обережним вибором процесу одержання було показано 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 знаходився 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 агента, 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:

Складно одержати більш компакту кальцієвмісну жуйну рецептуру шляхом зменшення кількості екціпієнтів внаслідок незадовільної агломерації одержаного грануляту, який містить занадто багато тонко дисперсного матеріалу. Крім того, складно провести наступне пресування таблетки внаслідок незадовільних таблетувальних властивостей, що призводить до несклеюваної таблетки з незадовільним високим відсотком крихкості.

Зменшення рівня екціпієнтів також зменшує органолептичну якість рецептури жуйної таблетки,

що призводить до зменшення сприйняття покупцями або пацієнтами.

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 завантажень грануляту, які не відповідають опису стосовно вмісту вологи, який є занадто високим.

Патент US 5,939,091: "Спосіб одержання таблеток, що швидко тануть" фірми Warner Lambert Сопрану описує композиції і способи одержання таблеток карбонату кальцію, що швидко дезінтегрують і швидко тануть.

Патент описує застосування лужних металів з низькою густиною в інтервалі від 0,3 г/мл до приблизно 0,55 г/мл з такими якостями після висушування розпиленням або компактування, що можуть бути спресовані в таблетки, які мають низьку густину і які швидко дезінтегрують у ротовій порожнині і є приємним на смак. Не описуються таблетки одержані з карбонату кальцію з густиною 0,85 г/мл, які мають прийнятне відчуття у роті.

Однак, US 5,939,091 не описує композицій, які забезпечують швидке дезінтегрування при високому вмісті карбонату кальцію, і, відповідно, не дають розчинів з одержаних маленьких і щільних таблеток dense із швидким дезінтегруванням і добрими смаковими властивостями.

В WO 2004/047810 A1: "Таблетки на основі манози, що швидко розчиняються" фірми Purdue Research Foundation приводиться огляд сучасних технологій і патентів по виготовленню швидко розчинних, швидко дезінтегруючих або швидко танучих таблеток. В ньому приводиться наступна таблиця методик використаних при одержанні швидко розчинних таблеток:

	Переваги	Недоліки
1. Висушування заморожуванням	Розчинення за декілька секунд	Крихкі, дорогі
2. Відливання	Низький тиск для виготовлення таблеток	Низька механічна міцність
3. Сублімація	Відсутність тиску при виготовленні таблеток	Застосування легких матеріалів
4. Безпосереднє пресування	Висока механічна міцність, низька вартість	Повільна дезінтеграція

WO 2004/047810 A1 описує важкий спосіб одержання швидко дезінтегруючих таблеток з манози, що включає спочатку пресування суміші порошку манози і лікарського засобу з одержанням таблетки з дуже низькою механічною міцністю і наступне витримання цієї крихкої таблетки у водяній парі або в атмосфері з високою вологістю для утворення рідинних містків і подальше вису-

шування таблеток з одержанням таблеток з підвищеною механічною міцністю, 40 Ньютонів.

US 6,149,941: "Смак активних фармацевтичних інгредієнтів" фірми Merck Patent Gesellschaft описує спосіб покращення смаку твердих рецептур, що містять один або декілька активних інгредієнтів. Спосіб включає спільне висушування розпиленням активного інгредієнту разом з,

принаймні, одним поліолом, де і активний інгредієнт, і поліол розчиняють або диспергують у водній фазі перед початком висушування розпиленням в або пристрої для висушування розпиленням, або в пристрої із псевдозрідженим шаром.

Патент також описує, що таблетувальні властивості поліолів, таких як маніт, лактит, ізомальтит і ксиліт, є поганими, що дає таблетки з низькою твердістю, їх розшарування і значної крихкості таблеток. З іншого боку, було знайдено, що сорбіт дає таблетки з дуже доброю твердістю і таблетки з особливо гладкими поверхнями. Вміст використаного сорбіту в композиціях з прикладів патенту знаходився в інтервалі від 10 до 33%, і це давало таблетки з покращеними сенсорними властивостями стосовно смаку і придатності для жування.

Таким чином, попередній рівень техніки не забезпечує щільних таблеток, що містять карбонат кальцію з швидким дезінтегруванням у ротовій порожнині і з прийнятним відчуттям у роті. В попередньому рівні техніки також вказується, що коли формуються жуйні таблетки важливим є вибір поліолу, такого як сорбіт, з добрими пресувальними властивостями.

Крім того, можна стверджувати, що технології і процеси одержання таблеток із швидким дезінтегруванням або швидким плавленням дуже часто є трудомістким і дорогим, коли не може бути використане звичайне фармацевтичне устаткування. Рецептури, що швидко тануть, досить часто також проявляють небажані характеристики подібні тим, що мають місце при використанні високих відсотків екціпієнтів, є гігроскопічними і є дуже крихкими і нестабільними у вологому середовищі.

Таким чином, існує потреба в одержанні твердої і пероральної дозованої форми, що містить кальцієву сполуку з наступними властивостями:

- Високий вміст кальцію при маленькому розмірі таблетки і її високій щільності
- Швидке дезінтегрування або швидке плавлення
- Добрі сенсорні властивості
- Багатофункціональні властивості, де таблетка може жуватись, танути у роті або розчинятись у склянці води з утворенням рідкої дозованої форми
- Добрі характеристики пресування таблетки для забезпечення таблеток з високим ступенем механічної міцності
- Трудомісткість формулювання таблетки, яка може витримувати нормальні зміни вологості оточуючого середовища
- Використання стандартного фармацевтичного устаткування і малий час обробки.

Представлений винахід забезпечує такі покращені композиції. Представлений винахід базується на відкритті, що - коли водорозчинна плівка, що містить водорозчинну речовину і полімерну речовину, принаймні, частково наноситься на кальцієвмісну сполуку - тоді необхідна тільки маленька кількість екціпієнтів для того щоб виготовити, наприклад, таблетки, що мають придатні властивості, як ті що згадані вище. Однак, можливо одержати таблетки відносно малого розміру і що містять 96% в/в або більше кальцієвмісної сполуки;

особливо, можна забезпечити вміст кальцієвмісної сполуки приблизно 97% в/в.

Таким чином, одержують рецептури кальцієвмісних жуйних таблеток з відмінними сенсорними властивостями і з кількістю екціпієнтів, яка зменшена до рівня приблизно 2-16,6% ваги таблетки. Жувальні рецептури і рецептури, що тануть, містять 500 мг Ca^{2+} , що еквівалентно 1250 мг карбонату кальцію, мають масу таблетки 1290 - 1500 мг і діаметр таблетки 13-15 мм.

Це досягається завдяки неочікуваній синергичній дії, яка маючи місце призводить до швидкої агломерації при понижених кількостях тонкодисперсного матеріалу і, після наступної стадії таблетування, дає таблетки з дуже добрими клеючими властивостями, які проявляються при низьких тисках таблетування. Синергічна дія досягається шляхом застосування композиції, що містить водорозчинну речовину і полімерну речовину на кальцієвмісній сполуці з утворенням водорозчинної плівки, принаймні, частково на кальцієвмісній сполуці. Без зв'язку з теоріями, пластичність також може бути важливою на наступні стадії таблетування для гарантування добрих клеючих властивостей. Крім того, тверді компоненти включені в композицію повинні бути водорозчинні, тобто, полімерна речовина також повинна бути водорозчинною.

Відповідно, в окремому аспекті, винахід стосується принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, де кальцієвмісна сполука є у формі часточок і/або кристалів, що принаймні, частково покриті розчинним плівковим покриттям, що має зв'язувальні властивості.

Представлений винахід також стосується способу одержання, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, спосіб включає нанесення композиції покриття, що містить одну або більше водорозчинних речовин і одну або більше полімерних речовин, на кальцієвмісну сполуку.

Крім того, представлений винахід стосується ряду композицій, особливо композиції таблетки, що має одну або більше, переважно всі, із згаданих вище характеристик.

Відповідно, в наступному аспекті, представлений винахід стосується композиції, що містить, принаймні, частково покриту плівкою кальцієвмісну сполуку, як тут описано, і один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів. Крім того, винахід стосується способу одержання рецептури такої композиції, де спосіб включає змішування одного або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів з, принаймні, частково покритою плівкою кальцієвмісною сполукою.

В ще одному наступному аспекті, винахід стосується способу покращення смаку кальцієвмісної сполуки, спосіб включає нанесення плівкового покриття, що містить одну або більше водорозчинних речовин і полімерну речовину, на кальцієвмісну сполуку у формі часточок і/або кристалів з одержанням, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, як тут визначено.

В деяких випадках - в залежності від способу виробництва - може бути складно оцінити розмір

(ступінь) покриття на кальцієвмісній сполуці. Однак, спосіб нанесення покриття також є способом гранулювання і, відповідно, в іншому аспекті, винахід стосується гранульованої кальцієвмісної сполуки, що гранулюють з грануляційної композиції, що містить водорозчинну речовину і полімерну речовину. Під покриттям розуміють повне або частково повне нанесення покриття на поверхні кристалів карбонату кальцію, яка має місце на початку процесу нанесення покриття і агломерації в грануляторі із псевдозрідженим шаром. Це повне або частково повне покриття об'єднаного полімерного зв'язувального агента і розчинного наповнювача викликає швидку агломерацію або грануляцію. Наступне застосування грануляції і рідини для покриття буде тільки забезпечувати подальше накопичення покриття, де поверхні гранул будуть одержувати більш повне покриття. Однак, у цей же самий час також буде мати місце подальше зв'язування пилу і мілких часточок з поверхнею початкових гранул. Таким чином, спосіб виробництва є комбінуванням процесу агломерації і нанесення покриття, де первинні часточки або кристали стають повністю або частково покритими, часточки з покриттям потім агломеруються і на гранули потім наноситься покриття. Це очевидно при дуже активній дисперсії первинних часточок, коли кальцієвмісні таблетки, що тануть, згідно з винаходом витримуються у водовмісному середовищі.

Всі деталі і особливості описані стосовно нанесення покриття також відносяться і до гранулювання, див. пункти формули винаходу, що додаються.

В специфічному втіленні, представлений винахід забезпечує компакту кальцієвмісну жуйну композицію, яка швидко диспергує у роті, має низький вміст екіпієнтів і має багатофункціональні властивості; жуйну таблетку; таблетку для заточування; рецептуру таблетки, що тане, і рецептуру, що диспергує у воді. В специфічному втіленні, композиція містить наступні компоненти:

(а) кальцієвмісна сполука (КС), що має площу поверхні від 0,1 до 1,5 м²/г

(b) комбінація водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями; композицію одержувати шляхом

(с) розчинення об'єднаної водорозчинної речовини і полімерної речовини для одержання грануляційної і покривної рідини,

(d) нанесення грануляційної і покривної рідини в апараті із псевдозрідженим шаром на киплячий шар кальцієвмісної сполуки, і

(е) необов'язково змішування одержаного грануляту з іншими екіпієнтами і пресування його в жуйні таблетки або таблетки, що тануть.

Стадія гранулювання у псевдозрідженому шарі призводить до утворення гранул або агломератів окремо покритих частинок або кристалів кальцієвмісної сполуки. Також було помічено, що шари покриття можуть включати або фіксувати тонкі фракції матеріалу кальцієвмісної сполуки у плівці, що оточує окремі часточки або кристали.

В переважному втіленні, одержані жуйні таблетки характеризуються наступними властивостями:

- Щільність таблетки при видимих щільностях таблетки знаходиться в інтервалі від 1,4 до 1,9 г/см³.

- Багатофункціональна швидкотануча таблетка, яка може жуватись, швидко диспергуватись в межах 60 сек у роті без жування, диспергувати в межах 180 сек у склянці водопровідної води або заглочуватись. В специфічному втіленні, як показано в Прикладах тут, застосування технології псевдозрідженого шару дозволяє одержати таблетку, яка швидко диспергує без жування у роті в межах 30 і яка диспергує в межах 60 сек у склянці з водопровідною водою

- Таблетки мають високий вміст активних інгредієнтів, майже 96% або 97% маси таблетки.

- Таблетки одержують при низькому тиску таблетування від 6 до 46 кН. В специфічному втіленні, тиск таблетування може бути низьким від 6 до 20-25 кН або навіть нижчим від 6 до 16 кН. Використовуваний тиск також залежить від використовуваної таблетувальної машини і де вона виготовляється або класу обладнання.

- Таблетки є твердими з крихкістю менше ніж 2% і можуть витримувати дію спричинену звичайними пакувальними машинами.

- Композиція таблетки не потребує застосування дуже дорогих спеціальних екіпієнтів

- Таблетки можуть виготовлятися на наявному звичайному устаткуванні для виробництва і пакування.

- Таблетки не є гігроскопічними.

- Таблетки не потребують спеціального пакувального захисту.

- Час виробництва є коротким і таблетки мають низьку собівартість виробництва. Також забезпечується новий принцип формулювання, шляхом комбінації водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями, що забезпечує переваги під час процесу в псевдозрідженому шарі і включає короткий час обробки, менше утворення мілких часточок, зменшення адгезії тонкого порошку до внутрішніх частин контейнеру з продуктом і дифузійної камери і імовірно зменшення акумулювання тонкого порошку в нижній частині завдяки вищій швидкості агломерації.

Також неочікувано було встановлено, що середній розмір часточки, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, може ефективно змінюватись в широкому інтервалі розміру часточки шляхом обережного контролювання вмісту полімерної речовини і кількості грануляційної рідини використовуваної під час стадії гранулювання.

Крім того, неочікувано було встановлено, що новий принцип формулювання є набагато менш чутливим до перешкод і змін вмісту вологи і розміру часток/розподілення грануляту, коли використовуються різні джерела кальцію з різними фізичними характеристиками, такими як специфічна площа поверхні, розмір часточки/розподілення і форма часточки.

Як згадано вище, існує потреба в покращених дозованих формах, що містять кальцієвмісні сполуки, для того щоб зробити їх меншими, більш

смачними, а також забезпечити гнучкість стосовно введення дозованої форми. Також необхідно забезпечити спосіб одержання, який є раціональним і дешевим і який використовує стандартне фармацевтичне устаткування.

Винахід базується на відкритті, що можна, принаймні, частково покрити кальцієвмісну сполуку комбінацією водорозчинної речовини і полімерної речовини. Таке покриття виглядає досить переважним, оскільки, воно, принаймні, частково інкапсулює кальцієвмісну сполуку і таким шляхом може бути зменшена кількість зазвичай використовуваних наповнювачів і смакопокращуючих агентів при виготовленні кінцевого продукту, і це не призводить до одержання продукту, в якому погіршилися сенсорні властивості.

Принаймні, частково покриті плівкою кальцієвмісні сполуки або кальцієвмісні комбінації або композиції

Відповідно, в одному з аспектів, винахід стосується, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, де кальцієвмісна сполука є у формі часточок і/або кристалів, що є, принаймні, частково покритими водорозчинною плівкою.

Зрозуміло, що нема необхідності наносити покриття на всю доступну поверхню кальцієвмісної сполуки для того щоб одержати бажаний ефект, тобто, одержати композиції, що мають прийнятні сенсорні властивості, коли тестуються із залученням професійної групи експертів з принаймні 6 осіб і/або одержуються таблетки, що мають дуже високий вміст кальцію і підходящий маленький розмір.

Для того щоб одержати бажаний ефект передбачається, що принаймні 50%, наприклад, принаймні приблизно 60%, принаймні приблизно 70%, принаймні приблизно 75%, принаймні приблизно 80%, принаймні приблизно 90%, принаймні приблизно 95%, принаймні приблизно 99% або 100% площі поверхні кальцієвмісної сполуки покрито плівковим покриттям.

Плівкове покриття кальцієвмісної сполуки може бути безперервною плівкою, тобто, плівкою, що по суті покриває зовнішню поверхню кальцієвмісної сполуки.

Для того щоб оцінити ступінь покриття поверхні кальцієвмісної сполуки плівковим покриттям можна проводити дослідження по картинкам SEM (Скануючи електронна мікроскопія) сполуки з покриттям. Також можуть бути використані інші способи, такі як ESEM (Скануючи електронна мікроскопія за умов оточуючого середовища), рентгеноелектронна спектроскопія, TOF-SIMS (Часопролітна мас спектроскопія вторинного іону) і т.і.

Як згадано вище, важливо, що ступінь покриття є достатнім для специфічних цілей. Відповідно, наступний тест може бути використаний для оцінки, коли покриття використовується в достатній мірі.

Таблетку одержують наступним чином

i) змішують, принаймні, частково покрити плівкою кальцієвмісну сполукою із змащувальним агентом, таким як, наприклад, стеарат магнію з одержанням суміші, де концентрація, принаймні,

частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки становить 99,5% в/в, і

ii) пресування одержаної таким чином суміші в таблетку,

обробку одержаної таблетки за описаним тут способом "Таблетка, що висить" і спостереження за часом сповзання, що повинен бути не більше ніж 3 хв, не більше ніж 2 хв, не більше ніж 1 хв, не більше ніж 45 сек або не більше ніж 30 сек.

Згаданий вище тест особливо підходить, коли кінцевий продукт є таблеткою, що тане, або таблеткою для жування:

Крім того, згаданий вище тест є особливо придатним для застосування, коли утворення плівки проводиться у апараті із псевдозрідженним шаром.

Альтернативно, одержують таблетку наступним чином

i) змішують, принаймні, частково покриті плівкою кальцієвмісну сполуку із цукровим спиртом, таким як, наприклад, ксиліт, і змащувальним агентом, таким як, наприклад, стеарат магнію, з одержанням суміші, де концентрація, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки становить принаймні 80% в/в, концентрація цукрового спирту становить не більше ніж 19,5% в/в, і концентрація змащувального агента становить не більше ніж 2%, і

ii) пресують одержану таким чином суміш у таблетки,

піддають одержані таблетки сенсорному тесту із залученням професійної групи експертів, які повинні знайти таблетку із прийнятними сенсорними властивостями.

Однак, спосіб нанесення покриття є насправді комбінацією нанесення покриття і агломерації, тобто, на кальцієвмісну сполуку наносять покриття і агломерують використовуючи високо розчинну плівку із добрими зв'язувальними і/або таблеткоутворюючими властивостями. Таким чином, в представленому контексті можуть бути використані фармацевтичні процеси, які можуть забезпечувати нанесення покриття і агломерацію окремих кристалів або часточок, наприклад, з маленькими розмірами в інтервалі від 5 до 40 мкм. Відповідно, передбачається, що придатними є і інші способи гранулювання або нанесення покриття (див. приведені тут Приклади), такі як, наприклад, інші способи вологого гранулювання або гранулювання розплаву або інші способи нанесення покриття, такі як нанесення покриття розпиленням або із використанням розплаву. Устаткування для агломерації і нанесення покриття включає порційне і безперервне завантаження у псевдозріджений шар з верхнім, нижнім або тангенціальним розпиленням подібне системам від Glatt, Aeromatic і Heinen, горизонтальне і вертикальне високоінтенсивне змішування подібне Fielder або Diosna, безперервне змішування подібне Schugi від Hosokawa, екструдери подібні двофазним екструдерам або устаткування для висушування розпиленням поєднане з блоками внутрішнього або вторинного псевдозрідженого шару, наприклад, від Niro або Anhydro.

Агломерація, також визначається як гранулювання, є процесом, в якому часточки зливаються

разом у великі агрегати, так звана агломерація або гранулювання, де оригінальні часточки є все ще відмінні. При вологій агломерації, цей процес полегшується грануляційною рідиною. Рідина зв'язує часточки завдяки комбінації капілярних сил і сил внутрішнього тертя у вологому стані. Більш постійні зв'язки утворюються під час наступного висушування. Ціллю агломерації є покращення текучості і перороблюваності порошку, зменшення запиленості, фіксування суміші і таким чином попередження відокремлення API (активного інгредієнту).

Сила агломерації залежить від зв'язків утворених під час висушування. Сила зв'язків може бути покращена шляхом додавання полімеру до грануляційної рідини, яка також може призводити до покращення властивостей таблетування. Однак, додавання полімеру до грануляційної рідини може призводити і до збільшення часу дезінтеграції, отвердіння таблетки, зменшення властивостей таяння і т.і.

Вологе гранулювання можна проводити використовуючи, наприклад, змішувач з високим зсувом, агломератор Schugi Flex-O-Mix і псевдозріджений шар та інше устаткування.

Псевдозріджений шар: Гранулювання і висушування в псевдозрідженому шарі відбувається в грануляторі з розпиленням в псевдозрідженому шарі, що складається з контейнеру для продукту і дифузійної камери для псевдозрідження порошкової суміші, що гранулюється. Порошкова суміш зберігається на продуктовій дошці на дні контейнеру для продукту і відокремленого від вихідного простору камери випускним фільтром з вихідного боку гранулятору з розпилення в псевдозрідженому шарі. Потік повітря необхідний для флуїдизації порошку генерується витяжним вентилятором розташованим у верхній частині пристрою. Повітря, що використовується для флуїдизації, нагрівається до бажаної температури повітряним нагрівачем розташованим у повітрязабірнику пристрою. Порошкова суміш флуїдується достатнім об'ємом повітря і грануляційна рідина розпилюється як тонкий спрей через розпилювальну головку, що складається з ряду бінарних форсунок. Розпилювальна головка може доповнюватись мілкокрапельним розприскуванням грануляційної рідини протилежно до пульсуючих часточок, що позначається як "верхнє розбризкування" або прямоточно до пульсуючого шару, що називається "нижнє розбризкування". Зволожені часточки зазнають агломерації або грануляції завдяки взаємодії часточка - часточка. Після досягнення прийнятного ступеня агломерації, розбризкування припиняють і матеріал сушать і вивантажують з пристрою. При коригуванні критичних характеристик формулювання і параметрів процесу для псевдозрідженого шару можна провести агломерацію або нанесення покриття на окремі часточки в порошковій суміші.

Високосувний змішувач: В цьому типі устаткування, часточки приводять у рух за рахунок лопаткового обертання із високою швидкістю. Він також містить подрібнювач, який руйнує великі агрегати. Зв'язувальну рідину додають виливанням, накачуванням або розбризкуванням зверху. Волога агломерація у високосувному змішувачі типово включає від п'яти до шести ваз: Спочатку матеріали змішують сухими, після додавання рідини перемішування продовжують. Потім вологу масу піддають вологому гранулюванню. Після цього гранули просівають, сушать і знову просівають.

Шугі: Типово методика із використанням агломератора Schugi Flex-O-Mix включає наступні загальні стадії. Подача сухого продукту відбувається самоплинно до верхньої циліндричної камери, яка містить внутрішній стрижень, що обертається (приблизно 1000-4400 об/хв) з приєднаними ножами. В точці де сухий продукт поступає до камери, розпиленням на порошок подається грануляційна рідина. Сухий порошок і грануляційна рідина сильно і добре змішуються викликаючи зіткнення часточок і наступний ріст часточок. Стінки циліндричної камери Шугі виготовлені з гнучкого матеріалу, так що під час проведення операції пристрій може періодично стискати камеру забезпечуючи видалення утвореного порошку. Часточки потім негайно подають до осушника для видалення надлишку вологи.

Плівка містить водорозчинну речовину і полімерну речовину, особливо полімерну водорозчинну речовину. Нормально, полімерна речовина має зв'язувальні властивості, які є корисними в способі нанесення покриття придатного для утворення агломератів, що утворюють гранулят. Водорозчинність полімерних речовин становить приблизно 10 мг/мл або більше, наприклад, приблизно 25 мг/мл або більше, приблизно 50 мг/мл або більше, приблизно 75 мг/мл або більше, приблизно 100 мг/мл або більше, приблизно 150 мг/мл або більше, приблизно 200 мг/мл або більше, приблизно 250 мг/мл або більше або приблизно 300 мг/мл або більше.

Водорозчинна речовина в покритті є важливою оскільки вона надає водорозчинності покриттю і забезпечує швидку дезінтеграцію і/або розчинення для таблетки, що базується на, принаймні, частково покритій плівкою кальцієвмісній сполуці згідно з винаходом. Водорозчинність однієї або більшої кількості водорозчинних речовин становить приблизно 10 мг/мл або більше, наприклад, приблизно 25 мг/мл або більше, приблизно 50 мг/мл або більше, приблизно 75 мг/мл або більше або приблизно 100 мг/мл або більше.

В таблиці нижче приведені водорозчинності для водорозчинних речовин (також згадуються як водорозчинні матеріали наповнювачі) для застосування згідно з винаходом.

Водорозчинні речовини для застосування в композиціях покриття	Розчинність у воді при 20°C
Ксиліт	1 в 1,6
Сорбіт	1 в 0,5
Маніт	1 в 5,5
Мальтит	Легкорозчинний
Лактит	1 в 1,75
Еритритол	1 в 1,2
Ізомальт	1 в 4
Ізомальтулоза	1 в 2,8
Мальтодекстрини	Легкорозчинний
Цукроза	1 в 0,5
Олігофруктоза	1 в 1,3
Циклодекстрини	
α-циклодекстрин	1 в 7
β-циклодекстрин	1 в 50
γ-циклодекстрин	1 в 4,4

Нормально, розчинні матеріали наповнювачі повинні мати розчинність більше ніж 1 г/100 мл.

Прикладами придатних водорозчинних речовин для застосування згідно з винаходом є поліолі і карбогідрати і їх суміші.

Іншими прикладами придатних водорозчинних речовин є органічні кислоти, фармацевтично прийнятні солі органічних кислот, включаючи солі лужних і лужноземельних металів (наприклад, карбонати, цитрати, ацетати, фумарати, і т.і.; ілюстративними прикладами є лимонна кислота і аскорбат натрію), амінокислоти (наприклад, гліцин), неорганічні солі, такі як хлорид натрію і т.і..

Типово, поліолом є цукровий спирт. В специфічних втіленнях, цукровий спирт вибирають з групи, що містить ксиліт, сорбіт, маніт, мальтит, лактит, еритритол, інозит, ізомальт, ізомальтулоза і їх суміші.

Водорозчинною речовиною також може бути карбогідрат, що вибирають з групи, яка містить моно-, дисахариди, олігосахариди, полісахариди і їх суміші.

Прикладами придатних моносахаридів для застосування згідно з винаходом є глюкоза, маноза, фруктоза, галактоза і їх суміші. Прикладами придатних дисахаридів для застосування згідно з винаходом є лактоза, мальтоза, цукроза, трехалоза, тагатоza і їх суміші; і прикладами придатних олігосахаридів і полісахаридів для застосування згідно з винаходом є декстроza, олігофруктоза, циклодекстрини, мальтодекстрини і їх суміші.

Нормально, водорозчинна речовина присутня в, принаймні, частково покритій плівкою кальцієвмісній сполуці в концентрації від 0,1% в/в до приблизно 50% в/в, наприклад, від 0,5% в/в до приблизно 50% в/в, від 0,75% в/в до приблизно 50% в/в, від приблизно 1% в/в до приблизно 40% в/в, від приблизно 1,5% в/в до приблизно 30% в/в, або від приблизно 2% до приблизно 20% в/в.

В специфічних втіленнях, концентрація водорозчинної речовини в, принаймні, частково покритій плівкою кальцієвмісній сполуці може бути нижче інтервалу концентрацій, наприклад, від приблизно 0,1% в/в до приблизно 10% в/в, наприклад, від приблизно 0,5% в/в до приблизно 10%

в/в, від приблизно 1% в/в до приблизно 10% в/в або від приблизно 2% в/в до приблизно 5% в/в.

Як згадано вище, полімерна речовина використовується в покритті кальцієвмісній сполуці повинна мати добрі зв'язувальні і/або таблеткоутворюючі властивості. Такі властивості є важливими при подальшому виготовленні, принаймні, частково покритою плівкою кальцієвмісній сполуці, особливо при виготовленні таблеток. Добрими зв'язувальними властивостями і/або таблеткоутворюючими властивостями також можуть бути пластичні властивості. Такі властивості дозволяють, по суті, уникнути розламування або інших руйнувань плівкового покриття, таким чином, властивості, що забезпечуються плівковим покриттям, також переносяться і на кінцевий продукт.

Крім того, корисним є те, що полімерна речовина має зв'язувальні властивості і тому здатна агрегувати кальцієвмісну сполуку (необов'язково разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами). Приклади таких полімерних речовин із зв'язувальними властивостями знаходяться серед фармацевтично прийнятних зв'язувальних агентів. Відповідно, в специфічному втіленні, полімерною речовиною є фармацевтично прийнятний зв'язувальний агент.

Полімерні речовини можна вибирати з різних типів повідонів, коповідонів, целюлозні полімери, інулін і олігосахариди, високомолекулярні полісахариди і крохмалі. Специфічні приклади можна знайти під заголовком "Фармацевтично прийнятні екціпієнти" і в прикладах приведених тут.

Прикладами фармацевтично зв'язувальних агентів, що придатні для застосування згідно з представленим винаходом, є повідони, включаючи K-90, K-30, K-25, K-17 і K-12; коповідон; поліетиленгліколь-полівініловий спирт (наприклад Коллікоут IR), агар; желатин; аравійська камедь; альгірати, такі як алгінат натрію і поліетиленглікольалгінат; крохмалі або модифіковані крохмалі включаючи картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, прежелатинізований крохмаль; карбогідрати включаючи інулін, полідекстроza, декстрин, мальтодекстрини; целюлоза і похідні целюлози, такі як натрій карбоксиметил целюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропіл метил целюлоза (HPMC), мікрокристалічна целюлоза, похідні целюлози, такі як низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза і їх суміші.

Концентрація використовуваної полімерної речовини в, принаймні, частково покритій плівкою кальцієвмісній сполуці може змінюватись в залежності від певної використовуваної полімерної речовини. Загалом, концентрація знаходиться в інтервалі від приблизно 0,09% до приблизно 10% в/в, наприклад, від приблизно 0,2% до приблизно 10% в/в, від приблизно 0,5 до приблизно 5% в/в.

Кальцієвмісну сполуку вибирають з групи, що містить карбонат кальцію, цитрат кальцію, лактат кальцію, фосфат кальцію включаючи трифосфат кальцію, глюконат кальцію, бісгліцинакальцій, цитрат малеат кальцію, гідроксиапатит включаючи його сольвати і їх суміші.

В специфічних втіленнях, кальцієвмісною сполукою є карбонат кальцію або фосфат кальцію (включаючи дифосфат кальцію і трифосфат кальцію), або їх суміші. Особливо цікавим є карбонат кальцію.

Питома площа поверхні використовуваної кальцієвмісної сполуки є особливо цікавою в тих випадках, коли гранулювання в псевдозрізженому шарі включено в процес виробництва. Відповідно, в таких випадках, питома площа поверхні кальцієвмісної сполуки, наприклад, карбонату кальцію становить від приблизно 0,1 до приблизно 3 м²/г, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 2,75 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 2,5 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 2 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 1,8 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 1,5 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 1,6 м²/г, від приблизно 0,1 до приблизно 1,4 м²/г або від приблизно 0,1 до приблизно 1,3 м²/г.

Стосовно карбонату кальцію, питома площа поверхні зазвичай становить від приблизно 0,1 до приблизно 1,2 м²/г.

Як згадано тут вище, загалом зрозуміло, що розмір часточки кальцієвмісної сполуки є важливим фактором для сенсорних властивостей кінцевого продукту. Відповідно, в специфічному втіленні, середній розмір часточки кальцієвмісної сполуки, наприклад, карбонату кальцію становить від приблизно 0,1 мкм до приблизно 100 мкм, наприклад, від приблизно 0,1 мкм до приблизно 80 мкм, від приблизно 0,5 мкм до приблизно 60 мкм, від приблизно 1 мкм до приблизно 50 мкм або від приблизно 2 мкм до приблизно 40 мкм.

В наступному втіленні, середній розмір часточки карбонату кальцію становить від приблизно 3 до приблизно 40 мкм.

Приклади приведені тут демонструють, що особливо придатне покриття одержують коли водорозчинною речовиною є ксиліт і полімерною речовиною є повідон або коповідон, або їх суміші.

Крім того, в специфічному втіленні покриття, по суті, містить водорозчинну речовину, особливо цукровий спирт, і полімерну речовину, особливо полівінілпіролідон.

Принаймні, частково покрити плівкою кальцієвмісну сполуку можна об'єднувати з однією або декількома активними речовинами, такими як, наприклад, терапевтично активна речовина і/або нутрієнт.

Особливо цікавими є композиції, в яких, принаймні, частково покрити плівкою кальцієвмісна сполука присутня в комбінації з вітаміном, таким як, наприклад, вітамін D, включаючи вітамін D₂ і D₃, вітамін B або вітамін K, і їх похідні.

В іншому аспекті винаходу плівкове покриття наноситься на комбінацію кальцієвмісної сполуки і одного або більшої кількості інших речовин. Однією або більшою кількістю інших речовин можуть бути інша активна речовина, така як та що згадана вище, або це може бути один або декілька фармацевтично прийнятних екіпієнтів або добавок. Як видно з приведених тут прикладів, специфічним втіленням винаходу є, принаймні, частково покрити плівкою композиція, що містить кальцієвмісну сполуку і один або більше поліолів, таких як ті що

згадані тут вище. Також в композиції, що, принаймні, частково має плівкове покриття, можуть бути присутні добавки, такі як один або декілька ароматизаторів, смакмаскуючих агентів, агентів, що покращують сенсорні відчуття, підкислювачі, підсолоджувачі, включаючи штучні підсолоджувачі і сильні підсолоджувачі.

Загалом, концентрація таких додаткових речовин присутніх в, принаймні, частково покритій плівкою композиції є не більше ніж приблизно 20% в/в, так як, наприклад, не більше ніж приблизно 15% в/в, не більше ніж приблизно 10% в/в, не більше ніж приблизно 7,5% в/в, не більше ніж приблизно 5% в/в або в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 5% в/в. Стосовно штучних підсолоджувачів, концентрація зазвичай становить навіть менше, наприклад, не більше ніж приблизно 1% в/в або не більше ніж приблизно 0,01% в/в.

Іншими словами, нормально вміст кальцієвмісної сполуки становить принаймні 80% в/в, наприклад, принаймні 85% або принаймні приблизно 90% в/в від загальної ваги, принаймні, частково покритої плівкою композиції.

В специфічному втіленні, принаймні, частково покрити плівкою комбінація згідно з винаходом також містить один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екіпієнтів.

Окрім того, що композиція, яка містить згадані вище речовини разом з кальцієвмісною сполукою, принаймні, частково може бути покрити плівковим покриттям, також можна додати такі речовини до композиції покриття. В таких випадках, плівкове покриття також містить такі речовини. І на кінець, цукралоза використовується в деяких Прикладах тут, як приклад сильного підсолоджувача, що може розчинятись у композиції плівкового покриття (яка є такою ж самою як грануляційна рідина) перед нанесення покриття, наприклад, в псевдозрізженому шарі. Іншими екіпієнтами, що можуть бути додані до грануляційної і покривної рідини, є барвники, ароматизатори, підкислювачі, поверхнево-активні речовини і емульсифікатори.

Типово відсоток сухої речовини в композиції покриття (наприклад, розчині) знаходиться в інтервалі 40 - 70% в/в. В таких випадках, коли використовується псевдозрізжений шар, час процесу нанесення покриття і гранулювання зазвичай де-що коротший і знаходиться в інтервалі 6-20 хв, наприклад, в інтервалі 10-20 хв, включаючи попереднє нагрівання/змішування, нанесення покриття/гранулювання, сушіння і охолодження.

Композиції, особливо фармацевтичні композиції, що включає принаймні, часткове плівкове покриття кальцієвмісної сполуки, комбінації або композиції

Як згадано вище, принаймні, частково покрити плівкою кальцієвмісна сполука, комбінації або композиції описані вище є особливо придатними при виготовленні фармацевтичних композицій. Відповідно, в окремому аспекті, винахід стосується композиції, що містить, принаймні, частково покрити плівкою кальцієвмісну сполуку і один або більше фармацевтично прийнятних екіпієнтів.

Композиція згідно з винаходом може бути використана при виготовленні фармацевтичної або нутріційної композиції.

Композиція може мати будь-яку придатну форму, таку як, наприклад, є зокрема такою формою, як, наприклад, порошки, гранули, грануляти, кульки, драже і т.і.. або вона може бути дозованою формою, такою як, наприклад, таблетки, капсули, саше і т.і.. Композиція також може бути в рідкій формі або присутній у сухій формі призначений для диспергування в придатному середовищі перед заточуванням.

В особливо цікавому втіленні винаходу, композиція є у формі таблетки, особливо у формі таблетки, що тане, або таблетки для жування.

Як згадано вище, принаймні, частково покрита плівкою кальцієвмісна сполука, комбінація або композиція є особливо придатною для використання при виготовленні продуктів з високим вмістом кальцію. Відповідно, в одному з втілень концентрація кальцієвмісної сполуки в композиції (фармацевтичної композиції) становить 50% в/в або більше, наприклад, 55% в/в або більше, 60% в/в або більше, 65% в/в або більше, 70% в/в або більше, 75% в/в або більше, 80% в/в або більше або 85% або більше. Особливо, композиція є у формі таблетки і концентрація кальцієвмісної сполуки в непокритій формі становить 80% в/в або більше, 85% в/в або більше, 90% в/в або більше, 95% в/в або більше, 96% в/в або більше, або 97% в/в або більше.

Щільність і пористість таблетки

Було знайдено, що щільність таблетки є досить важливим параметром оскільки її високе значення для густини таблетки забезпечує збільшення компактності і маленького розміру таблетки при її низькому об'ємі. В той же самий час однаково важливим є те, що таблетка повинна мати достатню пористість для того щоб полегшувати диспергування таблетки у водній фазі, що відбувається у роті або у склянці з водою. В приведених тут Прикладах, щільність і пористість таблетки розраховували шляхом вимірювання абсолютної щільності таблетки і об'єму тієї ж самої таблетки використовуючи прилад АссуРус 1330 і прилад GeoРус 1360, відповідно, обидва від Micromeritics.

Роботи по удосконаленню були спрямовані на те, щоб зробити таблетки меншими і компактними. Як видно з приведених тут прикладів, цього вдалося досягти. Відповідно, винахід також забезпечує таблетки, що містять, принаймні, частково покриті плівкою кальцієвмісну сполуку, комбінацію або композицію, де таблетка має уявну щільність не більше ніж приблизно $2,2 \text{ г/см}^3$, наприклад, не більше ніж приблизно $2,0 \text{ г/см}^3$, не більше ніж приблизно $1,8 \text{ г/см}^3$, або в інтервалі від приблизно $1,4 \text{ г/см}^3$ до приблизно $2,2 \text{ г/см}^3$. В більш специфічному втіленні, таблетка має уявну щільність $1,4 \text{ г/см}^3$ або більше, наприклад, приблизно $1,5 \text{ г/см}^3$ або більше або в інтервалі від приблизно $1,4 \text{ г/см}^3$ до приблизно $1,9 \text{ г/см}^3$ або від приблизно $1,5 \text{ г/см}^3$ до приблизно $1,7 \text{ г/см}^3$. Слід відзначити, що ці значення інтервалів щільності базуються на карбонаті кальцію, як кальцієвмісній сполуці. Інші кальцієві солі або комбінації кальцієвих солей будуть дава-

ти інші інтервали щільностей, що базуються на різниці у відповідній і уявній щільності цих сполук.

Рецептури жуйних таблеток і таблеток, що тануть, описані в деяких Прикладах, мають щільності таблеток в інтервалі від $1,4$ до $1,9 \text{ г/см}^3$. Типово, рецептури кальцію придатні для жування і тануть згідно з винаходом будуть мати щільність таблетки $1,5 - 1,7 \text{ г/см}^3$. Таблетка згідно з винаходом з цієї щільністю має в той же самий час задовільне високе значення пористості таблетки в інтервалі 30 - 40% порівняно з типовими значеннями 32 - 36%.

Можливість одержання маленьких таблеток не впливає на можливість підтримання придатної пористості, тобто, пористості, що є важливою, коли таблетки є таблетками, що тануть, або жуйними таблетками. Відповідно, таблетка може мати пористість від приблизно 10 до приблизно 50%, наприклад, від приблизно 15 до приблизно 40% або від приблизно 20 до приблизно 40%. В специфічних втіленнях, таблетка має пористість від приблизно 30 до приблизно 40%.

Іншим показником маленького розміру таблетки є об'єм таблетки на 500 мг елементного кальцію, що міститься в таблетці згідно з винаходом. Відповідно, об'єм таблетки згідно з винаходом нормально становить не більше ніж $1,5 \text{ см}^3$, наприклад, не більше ніж приблизно $1,25 \text{ см}^3$, не більше ніж приблизно 1 см^3 , не більше ніж приблизно $0,8 \text{ см}^3$, не більше ніж приблизно $0,7 \text{ см}^3$ або не більше ніж приблизно $0,65 \text{ см}^3$ на 500 мг елементного кальцію, що міститься у таблетці.

Дезінтеграція і диспергування таблетки

Дезінтеграцію і диспергування таблетки досліджували трьома різними способами для того щоб охарактеризувати ці важливі властивості.

Спочатку проводили тест по дезінтеграції згідно з Європейською Фармакопеєю (Евр.Фарм.) версія 5.02 для всіх рецептур. Евр.Фарм. показала, що жуйні таблетки не відповідають тесту, але також визначає три інші дозовані форми, які релевантні для опису винаходу: розчинними таблетками є таблетки призначені для розчинення у воді перед застосуванням; таблетками, що диспергують, є таблетки призначені для диспергування у воді перед введенням і таблетками, що диспергують у роті, є таблетки призначені для поміщення у рот, де вони диспергують перед тим як заточуються. Вимоги щодо часу дезінтеграції для розчинних таблеток, таблеток, що диспергують, у роті згідно з Евр.Фарм. є такими, що ці дозовані форми повинні дезінтегрувати протягом 3 хв.

Таблетка згідно з винаходом зазвичай має час дезінтеграції, як виміряно згідно з Евр.Фарм., не більше ніж приблизно 30 хв, наприклад, не більше ніж приблизно 20 хв, не більше ніж приблизно 15 хв, не більше ніж приблизно 10 хв, не більше ніж приблизно 5 хв, не більше ніж приблизно 4 хв або не більше ніж приблизно 3 хв.

В специфічних втіленнях, таблетка згідно з винаходом відповідає Евр.Фарм. Типово, кальцієвмісна таблетка, що тане, згідно з винаходом буде дезінтегрувати в межах 60 - 90 секунд.

Винахідниками був розроблений інший спосіб, що особливо придатний для симулювання умов у ротовій порожнині. Спосіб називається спосіб "Пі-

двішеної таблетки". В цьому способі в середині таблетки просвердлюють отвір і до таблетки прив'язують нейлонову мотузку. Таблетку потім занурюють у танк з водою і витримують для суспендування у воді при 37°C за допомогою мотузки. Занотовують візуальні спостереження дезінтеграції/дисперсії таблетки у водному середовищі разом з часом, який необхідний для таблетки для того щоб відокремитись від мотузки. Приклад на Фіг. 2 найкраща ілюструє спосіб.

Час дезінтеграції Евр.Фарм. є ще більш неспецифічним порівняно із способом "Підвішеної таблетки" стосовно вимірювання часу дезінтеграції у роті. Може все ще залишатись шматок матеріалу таблетки, що знаходиться на піддоні в апараті для дезінтеграції навіть якщо таблетка повністю диспергувала. Коли таблетка повністю диспергувала, це означає, що всі часточки первинного карбонату кальцію повністю розмокли і відокремились одна від одної.

Таблетка, яка суспендує з мотузки в способі "Підвішена таблетка", буде звільнятися сама по собі з мотузки, коли таблетка повністю намокла або диспергувала з повним руйнуванням внутрішньої структури в таблетці. Таким чином, цей спосіб є більш подібний до того що відбувається у роті, якщо присутня достатня кількість слини для руйнування матриксу і диспергування первинних часточок карбонату кальцію.

Нормально, таблетка згідно з винаходом має час сповзання (або час диспергування), як виміряно за допомогою способу "Підвішена таблетка", як тут описано, не більше ніж приблизно 180 сек, наприклад, не більше ніж приблизно 150 сек, не більше ніж приблизно 100 сек, не більше ніж приблизно 60 сек, не більше ніж приблизно 45 сек або не більше ніж приблизно 30 сек.

В специфічному втіленні, час диспергування за способом "Підвішена таблетка" типово становить менше ніж 30 секунд для композиції згідно з винаходом. Крім того, час дисперсії добре корелюється з реальним часом дисперсії у роті, як описано нижче.

Диспергування таблетки, наприклад, таблетки, що тоне, у роті

Використовували професійну групу експертів з шести осіб для того щоб визначити час дисперсійного таяння у роті. Занотовували середній час таяння таблетки у роті і заточуваний вміст для вибраних рецептур згідно з винаходом. Статистичні відмінності визначали використовуючи ANOVA з 95% рівнем достовірності і HSD тест Туї із рівнем значущості 5% для розрізнення значень.

Дві композиції згідно з винаходом досліджували порівняно з жуйною кальцієвою таблеткою згідно з Європейською заявкою EP-A-1128815 від Нікомед Фарма. Обидві рецептури згідно з винаходом відрізнялись значно меншим часом дисперсійного таяння, коли їх порівнювали з таблеткою порівнянням. Рецептатура з найкращими характеристиками таяння диспергувала за 52 секунд. Результати показані на Фіг. 6.

Швидкість розчинення

Як видно з Прикладів приведених тут, застосування, принаймні, частково покритої плівкою

кальцієвмісної сполуки, комбінації або композиції згідно з винаходом для виготовлення таблеток може давати таблетки, що дуже швидко вивільняють кальцієвмісну сполуку. Відповідно, принаймні 60% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 30 хвилин, принаймні 70% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 30 хвилин, принаймні 80% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 30 хвилин, принаймні 60% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 20 хвилин, принаймні 70% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 20 хвилин, принаймні 80% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 20 хвилин, принаймні 60% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 10 хвилин, принаймні 70% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 10 хвилин, принаймні 80% кальцієвмісної сполуки вивільняється з таблетки в межах 10 хвилин, як виміряно за допомогою *in vitro* теста розчинення згідно з Евр.Фарм./USP (лопата, 50 об/хв. в середовищі розчинення: 1000 мл 0,1 M HCl, що містить 0,04% цетриміду, 37°C)

В прикладах приведених тут, аналіз розчинення проводили згідно з Евр.Фарм./USP використовуючи апарат розчинення 2 (Лопатевий апарат) і із швидкістю лопаті 50 об/хв. Середовищем розчинення був 0,1 M HCl з додаванням катіонної поверхнево-активної речовини цетриміду, 0,04% (в/об). Рівень концентрації 0,04% (в/об) цетриміду в 0,1 N HCl визначається критичною концентрацією міцели Цетримід додають для того щоб зменшити поверхневий натяг.

Швидкості розчинення для Прикладів 1 і 2 згідно з винаходом типово були дуже високими і приблизно 90% таблетки розчинялось вже після десяти хвилин. На противагу цьому, швидкості розчинення для двох порівняльних прикладів були досить малими і тільки 17 - 42% в/в розчинялось після 10 хв.

Інші інгредієнти в композиції, що містить принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісну сполуку, комбінація або композицію згідно з винаходом

Як згадано вище, інші інгредієнти, окрім, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, комбінації або композиції, можуть бути включені в композицію винаходу. Таким чином, можуть бути присутні одна або більша кількість активних речовин, таких як, наприклад, терапевтично активна речовина і/або нутрієнт, включаючи вітамін, такий як, наприклад, вітамін D, включаючи вітамін D₂ і D₃, вітамін B або вітамін K, і їх похідні.

Крім того, можуть бути включені один або більше фармацевтично прийнятних екіпієнтів (придатні приклади описані нижче) або добавок. Також можуть бути присутні в композиції згідно з винаходом один або більше ароматизаторів, агентів, що маскують смак, агентів, що покращують сенсорні якості, підкислювачів, підсолоджувачів, включаючи штучні підсолоджувачі і інтенсивні підсолоджувачи.

Одержання принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки, комбінації або композиції винаходу і фармацевтичної композиції, що

містить таку кальцієвмісну сполуку, комбінацію і композицію

Представлений винахід також забезпечує спосіб одержання, принаймні, частково покритої плівкою кальцієвмісної сполуки згідно з винаходом, спосіб включає нанесення покривної композиції, що містить одну або більше водорозчинних речовин і одну або більше полімерних речовин на кальцієвмісну сполуку. Накінець, важливо зазначити, що для того щоб одержати задовільні результати, використовувана покривна композиція і/або грануляційна рідина містять суміш або розчин двох компонентів. Коли наноситься одна і та ж сама покривна композиція або грануляційна рідина, досягається синергічний ефект і це дозволяє одержати дуже маленькі Са-вмісні таблетки з придатними властивостями. Як згадану тут вище, два компоненти є виключно водорозчинними для забезпечення водорозчинної плівки і нормально розчиняються у водному середовищі краще всього у воді, перед застосуванням. Як видно з Прикладів приведених тут, покривна композиція або грануляційна рідина також можуть містити інші речовини, такі як, наприклад, штучний підсолоджувач.

Нормально, водорозчинну речовину і полімерну речовину диспергують або розчиняють у розчиннику, такому як водний або органічний розчинник. В специфічному втіленні, розчинником є водний розчинник.

Як згадано тут раніше, покривна композиція може містити один або більше активних речовин, один або більше фармацевтично прийнятних екціпієнтів і/або одну або більше добавок. В одному з втілень до розчинника додають підсолоджувачі, включаючи сильні підсолоджувачі, фарбники, ароматизатори, підкислювачі, смакові агенти або т.і..

Загалом, нанесення покривної композиції проводять шляхом розпилення, плавлення або висушування розпиленням використовуючи псевдозрідений шар, висушування розпиленням, грануляцію розплавом, екструзію, змішування з високим зсувом або роторну обробку.

Втілення, що стосуються обробки з використанням псевдозріжденного шару

Як зрозуміло з Прикладів приведених тут, специфічне втілення стосується способу, де покривна композиція наноситься із застосуванням псевдозріжденного шару.

На кінець використовують наступні умови:

Композиції згідно з винаходом одержують нанесенням покриття і агломерацією з верхнім розпиленням в псевдозріженому шарі в пілотній моделі Glatt GPCG 3 з загальними виробничими параметрами приведеними далі:

Розмір порції:	3-5 кг (3-3,5 кг)
Температура грануляції на вході:	45-90 °C (45 і 80 °C)
Кількість грануляційної рідини:	200-800 грам (200-400 грам)
Швидкість розпилення:	40-120 г/хв. (40-100 г/хв)
Тиск розпилення:	1,5 бар
Температура сушіння на вході:	80-90 °C (80 °C)

Кінцева температура сушіння:	5°C
Кінцева температура охолодження:	42°C

Скораліт 1В від Scora Watrigant SA, France використовували у всіх випробуваннях, якщо не вказано інше.

У випадку, коли додавали розчинний наповнювач (водорозчинна речовина) до сухої кальцієвмісної сполуки перед обробкою в псевдозріженому шарі, тоді поліол або карбогідрат просівали крізь сито 210 мкм (70 меш). Альтернативно, розчинний наповнювач може бути змелений для того щоб зруйнувати грудки і агломерати. Порошкові суміші карбонату кальцію і ксиліту змішували в Kenwood Major із швидкістю 4 протягом 2 хв перед перенесенням до псевдозріженого шару GPCG 3.

Грануляти псевдозріженого шару після обробки в псевдозріженому шарі просівали крізь сито 1,4 мм (12 меш) і потім змішували з гранульованим ароматизатором і стеаратом магнію і потім таблетували використовуючи нормальні 14 мм вогнуті пуансони.

У всіх дослідженнях як карбонат кальцію використовували Скораліт 1В або Скораліт 1В основний, якщо не вказано інше. Ці сорти є придатними для зрідження і нанесення покриття у псевдозріженому шарі, оскільки він складається з окремих кубічних або псевдокубічних кристалів з розміром часточки в інтервалі 5 - 20 мкм і з низьким значенням питомої площі поверхні в інтервалі 0,2 - 0,6 г/м². Специфічні приклади можна знайти під заголовком "Карбонат кальцію" і в прикладах приведених тут.

Винахід включає часточки або кристали кальцієвмісної сполуки, що мають покриття і є агломерованими. Покриття включає високорозчинну плівку, що принаймні частково покриває поверхню кальцієвмісної сполуки, як показано на Фігурі 1. На Фігурі 1А зображені, принаймні, частково покриті плівкою і агломеровані кристали карбонату кальцію згідно з прикладом 1 винаходу. На карбонат кальцію без будь-яких додаткових наповнювачів екціпієнтів наносять покриття і агломерують використовуючи покривний розчин, що складається з коповідону (наприклад ПВП VA64) і ксиліту. На картинці із збільшенням 1500× показана, принаймні, частково покриті кристали карбонату кальцію.

Як видно з малюнка гранулят містить дуже маленькі тонкозернисті часточки і гранули з розміром до 400 мкм. Можна побачити субмікронні часточки вставлені або зафіксовані на поверхні кристалу або часточки карбонату кальцію. Хімію вставлення субмікронних часточок перевіряли за допомогою енергорозсіюючої спектроскопії під час СЕМ фотографії. Аналіз виявив, що субмікронні часточки мали найвищу щільність за вуглецем порівняно з середнім зчитуванням з великої площі поверхні, яка включає поверхні між субмікронними часточками. Субмікронні часточки також видні в розплаві при вищих підсиленнях завдяки теплу, що генерується від бомбардування електронами в мікроскопі. Фігури 7А і В є СЕМ фотографіями із збільшенням 1500 і 5000×.

На Фігурі 1В показаний гранулят згідно із Європейською заявкою EP-A-1128815 від Нікомед

Фарма, що включає карбонат кальцію (74,5%), сорбіт (23,3%) і коповідон (2,2%), де 28% розчин коповідону наносять під час стадії гранулювання в пілотному пристрої із псевдозрідженим шаром Glatt GPCG 3. Механізм зв'язування проявляється у формі тонкої павутини або сітки, що включає ПВП VA64, який зв'язує кристали карбонату кальцію разом. Значні кількості тонкодисперсного карбонату кальцію можна побачити разом з великими нерегулярно розподіленими часточками сорбіту.

Таким чином, використання тільки коповідону в грануляційній рідині призводить до різних механізмів зв'язування в гранули, де є незрозумілою дія покривної речовини під час стадії гранулювання в псевдозрідженому шарі. Також є незрозумілим включення субмікронних часточок на поверхню кристалів карбонату кальцію.

Як згадано тут раніше, ціллю роботи було зробити менші і більш компактні жуйні таблетки або переважно рецептуру, що тане, з дуже добрими сенсорними властивостями.

Рецептура повинна добре агломеруватись, добре пресуватись при низькому тиску таблетування даючи таблетки з низьким значенням ламкості, нижче 2%.

Ціллю була таблетка з вагою приблизно 1400 мг, що містить 1250 мг карбонату кальцію, і з діаметром 14 мм.

Дослідження із гранулюванням в псевдозрідженому шарі показали, що композиція грануляційної рідини (тобто покривна композиція) була критичним параметром і з точки зору досягнення задовільної агломерації, а також з точки зору сприяння пресуванню таблетки при низькому тиску таблетування, що проявляється у низькому значенні ламкості, нижче 2%. Незадовільну агломерацію одержували в тих випадках, коли карбонат кальцію без будь-яких екціпієнтів гранулювали використовуючи 28% розчин коповідону або використовуючи 50% розчин ксиліту. Незадовільний тиск таблетування також одержували в тому випадку, коли таблетки виготовляли з таких гранулятив.

Неочікувано, було встановлено, що спостерігається синергічний дворівневий ефект, коли повідон K30 або коповідон, як приклади полімерної речовини (із зв'язувальними властивостями), об'єднати з ксилітом, як прикладом водорозчинної речовини (тобто, розчинний матеріал наповнювач) в грануляційній рідині (тобто, покривній композиції). По перше, на стадії гранулювання в псевдозрідженому шарі досягається дуже швидко агломерації з дуже малим вмістом тонкодисперсного матеріалу і з вузьким розподіленням часточок за розмірами, як показано далі:

$$D(v,0,1) = 30 - 90 \text{ мкм}$$

$$D(v, 0,5) = 130 - 350 \text{ мкм}$$

$$D(v, 0,9) = 280 - 800 \text{ мкм}$$

Аналіз розміру часточок проводили на пристрої Malvern Mastersizer S з довгим столом, де $D(v, 0,1)$, $D(v, 0,5)$ і $D(v, 0,9)$ дають розміри часточок для яких 10%, 50% і 90% об'єму часточок мають розміри нижче даних значень.

Вузьке розподілення часточок за розмірами, що досягається в таких прикладах, характеризується низьким значенням розбросу, нижче 2,0.

Значення розбросу розраховували як $[D(v, 0,9) - D(v, 0,1)]/D(v,0,5)$. Було знайдене вузьке розподілення за розмірами і середній розмір часточки, який співпадає з середнім розміром часточки і розподілення часточок за розмірами вітаміну D₃, що є важливим для того щоб гарантувати задовільну гомогенність вітаміну D₃ у вторинному грануляті або кінцевій таблетувальній суміші у випадку, коли бажано включити вітамін D у таблетки.

По друге, спостерігається синергічна дія, коли грануляти, що базуються на комбінації полімерної зв'язувальної речовини і розчинного наповнювача в грануляційній рідині, пресувались в таблетки. Досягаються дуже добрі криві пресування на противагу рецептурам в яких в грануляційній рідині використовувалась тільки один з компонентів.

Криві стискання

Пресування проводили на роторній таблетувальній машині (Manesty V3B), яка була устаткована контролером сили стискання для того щоб вимірювати тиски таблетування. Криві стискання таблетки показували шляхом побудови графіку межі міцності при стисканні у Ньютонах (Н) до відповідного тиску таблетування в кілоньютонах (кН). Середню межу міцності при стисканні п'яти таблеток вимірювали при тиску таблетування 10, 14, 18, 22 і 26 кН.

Задовільна крива стискання характеризувалась прямою лінією по всьому інтервалу тисків таблетування і можна одержати таблетки із задовільними межами міцності при стисканні і ламкістю при низьких тисках таблетування. Ряд рецептур описаних в прикладених прикладах мають значення межі міцності при стисканні в інтервалі 30 - 60 Н і значення ламкості нижче 2% для таблеток одержаних при низьких тисках таблетування 6 -14 кН.

Сенсорна оцінка рецептур таблеток кальцію

Використовували професійна групу експертів, що складається з семи осіб, для визначення відмінностей між рецептурами таблеток для жування і таблеток, що тануть, стосовно інтенсивності лимонного аромату, розчинності таблетки у роті і присипання або приклеювання залишків таблетки до зубів. Інтенсивність кожної позиції характеризували шляхом побудови кривої шкали візуальної аналогії. Тести проводили в сенсорній лабораторії в контрольованому оточенні. Оцінка певного прикладу проводилася двічі кожним експертом.

Статистичні відмінності виражали використовуючи ANOVA з рівнем достовірності 95% і HSD тест Туки із рівнем значущості 5% для розрізнення значень. Реєстрацію даних і статистичний аналіз проводили використовуючи Compusense 4.0 і Statgraphics 4.0, відповідно.

Дві композиції згідно з винаходом досліджували по всім трьом параметрам порівняно з референтними або порівняльними прикладами. Два референтні приклади базуються на двох комерційних зразках безпосередньо пресованого карбонату кальцію, який, як було вказано, має покращені сенсорні якості, коли включається в жуйні таблетки. Результати показані на фігуру 5, на якій показані результати сенсорного аналізу прикладів 3 і 4 згідно з винаходом і референтного прикладу 3 і 4.

Два приклади згідно з винаходом дають статистично значущі відмінності порівняно з двома референтними прикладами стосовно збільшення інтенсивності лимонного аромату, краще розчинні і проявляють гірші адгезивні властивості у роті.

Визначення певних термінів, що тут використовуються

Термін "покриття" означає гомогенний шар, який, принаймні, частково покриває окрему часточку або кристал, яка була піддана нанесенню покриття і агломерації.

Візуальний опис кристалів карбонату кальцію підданих нанесенню покриття і агломерації приведений на фігурі 1А.

Термін "зернистий матеріал" є синонімом гранульованому матеріалу або просто грануляту.

Термін "сформульований" стосується вибору екципієнтів, носіїв, носіїв, розчинників, співрозчинників, консервантів, фарбників, ароматизаторів і т.і. при виготовленні медикаменту використовуючи згадану композицію.

В представленому контексті, термін "фармацевтично прийнятний екципієнт" стосується будь-якого матеріалу, який є інертним у сенсі, що він, по суті, не має будь-якої терапевтичної і/або профілактичної дії *per se*. Фармацевтично прийнятний екципієнт може бути доданий до активної лікарської речовини з ціллю зробити її придатною для одержання фармацевтичної рецептури, яка має прийнятні технічні властивості.

В представленому контексті, термін "вивільнення" означає розчинення, коли мова іде про *in vitro* тести по розчиненню.

Кальцієвмісні сполуки

Кальцієвмісна сполука, що міститься в зернистому матеріалі одержаному 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 застосовують як агент, що нейтралізує кислоту, в антацидних таблетках.

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

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

До того ж, кальцій може мати протиракову активність у товстій кишці. Декілька попередніх досліджень показали зв'язок між багатим на кальцій раціоном або вживанням кальцієвих добавок та пригніченням раку товстої та прямої кишки. Збільшується кількість доказів, що свідчать про те, що кальцій у комбінації із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НСПЗЗ) зменшує ризик колоректального раку.

Нещодавні наукові дослідження дали ґрунт для припущення, що кальцій може полегшити перемінувальний 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, глюбіонат кальцію, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, гідроксиапатит кальцію, лактат кальцію, лактобіонат кальцію, лактоглюконат кальцію, фосфат кальцію, підолат кальцію, стеарат кальцію і фосфат трикальцію. Іншими джерелами кальцію можуть бути розчинні у воді солі кальцію або комплекси, такі як, наприклад, альгінат кальцію, кальцій-EDTA і подібні, або органічні кальцієвмісні сполуки, такі як, наприклад, органофосфати кальцію. Застосування кісткової муки, доломіту та інших неочищених джерел кальцію не схвалюється через те, що ці джерела можуть містити свинець та інші отруйні домішки. В той же час ці джерела можуть бути придатними за умови їх очищення до бажаного рівня.

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

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

Особливий інтерес становить карбонат кальцію.

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

Карбонат кальцію

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

Як показано в приведених тут прикладах, 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 карбонат кальцію із об'ємною щільністю нижче 2 г/мл.

Карбонат кальцію 2064 Мерк (від Merck, Дармштадт, Німеччина) має середній розмір часточок 10-30 мкм, уявну об'ємну густину 0,4 - 0,7 г/мл і питому площу поверхні 0,3 м²/г;

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

Скораліт 1А (від Scora Watrigant SA, Франція) має середній розмір часточок 5 - 20 мкм, уявну об'ємну густину 0,7 - 1,0 г/мл і питому площу поверхні 0,6 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 питому 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 питому 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 питому площу поверхні 0,7 м²/г;

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

Стуркал F має середній розмір часточок приблизно 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, питому площу поверхні 1,0 м²/г;

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

Мікхарт 10 має середній розмір часточок 10 мкм,

Мікхарт SPL має середній розмір часточок 20 мкм,

Мікхарт 15 має середній розмір часточок 17 мкм,

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

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

Хуберкаль Еліт 500 (доступний від J.M.Huber Corp., США) має середній розмір часточки 5,8 мкм і питому площу поверхні 1,8 м²/г;

Хуберкаль Еліт 500 (доступний від J.M.Huber Corp., США) має середній розмір часточки 8,2 мкм і питому площу поверхні 1,3 м²/г.

Оміапур 35, (від Омуа S.A.S, Париж, Франція) має середній розмір часточок 5 - 30 мкм і питому 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, питому 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, питому площу поверхні 0,7 м²/г (від Particle Dynamic Inc., Сент-Луїс, Монтана).

Вміст кальцієвмісної сполуки в таблетці одержаний згідно з представленим винаходом знаходиться в інтервалі від приблизно 40% до приблизно 100% в/в, як наприклад, від приблизно 45% до приблизно 98% в/в, від приблизно 50% до приблизно 95% в/в, від приблизно 55% до приблизно 90% в/в або принаймні приблизно 60% в/в, принаймні приблизно 65% в/в, принаймні приблизно 70% в/в, принаймні приблизно 75% в/в, принаймні приблизно 80% в/в або принаймні приблизно 85% в/в.

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

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

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

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

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

Такими речовинами є один або більша кількість нутрієнтів, як наприклад, один або більше

вітамінів або мінералів. В специфічному втіленні, додатковою активною речовиною є D-вітамін, як наприклад, D₃ вітамін, D₂ вітамін або їх похідні.

D вітамін або інші активні речовини

Зернистий матеріал, також як і таблетка одержана згідно з винаходом можуть включати додаткову терапевтично і/або профілактично активну речовину. Особливий інтерес представляє один або більше D-вітамінів. Не обмежувачими прикладами є сухий вітамін D₃, 100 CWS доступний від Roche і сухий вітамін D₃ 100 GFP доступний від BASF.

Зернистий матеріал або таблетка одержана за винаходом можуть включати додаткову терапевтичну та/або профілактично активну речовину, або вони можуть містити одну або більшу кількість нутрієнтів, таких як, наприклад, один або більшу кількість вітамінів або мінералів. Предметом особливого інтересу є, наприклад, вітамін B, вітамін C, вітамін D та/або вітамін K, а також мінерали, такі як, наприклад, цинк, магній, селен і т.д.

Предметом особливого інтересу є одна або більша кількість сполук - вітамінів D, наприклад вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол), включаючи сухий вітамін D₃, 100 CWS виробництва Roche, і сухий вітамін D₃ 100 rFP виробництва BASF.

Окрім його функції у клітинному та скелетному гомеостазі, вітамін D включений у регулювання деяких основних систем в організмі. Ці функції вітаміну D опосередковані у геномі комплексом, утвореним 1,25-(OH)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 остеопороз 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 малабсорбції, або їх комбінацією. Разом із затримкою мінералізації має місце зменшення доставки кальцію та фосфату, важкий вторинний гіперпаратиреоз разом із гіпокальциємією та гіпофосфатемією, а також підвищення темпів ремоделювання кістки.

Недостатність вітаміну D, преклінічна фаза дефіциту вітаміну D, також спричинює зменшення постачання кальцію та вторинний гіперпаратиреоз, хоча і не так гостро, ніж при дефіциті. Якщо цей стан переходить в хронічний, розвивається остеопенія. Біохімічним процесом, який лежить в основі стану недостатності кальцію, є, ймовірно, невідповідний рівень 1,25-(OH)₂ вітаміну D через зменшення його субстрату 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). Стан недостатності вітаміну D

найчастіше спостерігають у людей похилого віку. Із віком відбувається зменшення рівня 25-ОН 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-(ОН)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 (мкг)
Новонароджені	0 - 0,5	400	10 - 25
	0,5 - 1,0	360 - 400	10 - 25
Діти	1,0 - 3,0	400 - 600	10
	4,0 - 7,0	450 - 600	0 - 10
	8,0 - 10	550 - 700	0 - 10
Чоловіки	11 - 17	900 - 1000	0 - 10
	18 - 24	900 - 1000	0 - 15
	25 - 65	700 - 800	0 - 10
	65+	700 - 800	10
Жінки	11 - 17	900 - 1000	0 - 15
	18 - 24	900 - 1000	0 - 10
	25 - 50	700 - 800	0 - 10
	51 - 65	800	0 - 10
	65+	700 - 800	10
Вагітні жінки		700 - 900	10
Жінки, що годують груддю		1200	10

* РДД кальцію є різні 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 таб-

летка містить вітамін D, дуже важливо забезпечити, щоб сили пресування, які діють на таблетку на стадії таблетування, не погіршили захисної дії матриці і, відповідно, негативно не вплинули на стабільність вітаміну D. З огляду на це комбінація різних компонентів в одержаному за цим винаходом грануляті або таблетці зарекомендувала себе як дуже придатна у тих випадках, коли вітамін D також включений в композицію через те, що існує можливість прикладати відносно невелику силу пресування при таблетуванні і все ж одержувати таблетку із придатною механічною міцністю (міцність роздавлювання, крихкість і т.д.). В специфічному втіленні, винахід забезпечує таблетку, що містить i) кальцієвмісну сполуку, як активну речовину, ii) вітамін D, і

iii) необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин.

Більш особливо, таблетка може містити

i) принаймні 200 мг кальцієвмісної сполуки (звичайно у межах 200 - 1500 мг),

ii) принаймні 5 мкг вітаміну D (звичайно у межах 5-100 мкг - 1 мкг = 40 МО) і

iii) необов'язково, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин.

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

Зокрема, таблетка може містити

i) від приблизно 50% до приблизно 90% ваг/ваг сполуки, що містить кальцій,

ii) від приблизно 5 до приблизно 30% ваг/ваг підсолоджуючого агента,

iii) від приблизно 0,12% до приблизно 4,9% ваг/ваг вітаміну D, включно із захисною матрицею,

iv) необов'язково, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних екципієнтів або активних речовин, за умови, що загальна кількість компонентів відповідає приблизно 100% ваг/ваг.

Інші активні інгредієнти

Прикладами є ізофлавонони, вітамін К, вітамін С, вітамін В6 і олігосахариди, такі як інулін і олігофруктоза. Ізофлавонони проявляють слабку оестрогенну дію і можуть. Таким чином, підвищувати щільність кісток у пост-менопаузальних жінок. Ізофлавонони доступні під торговою маркою Новасой 400 від ADM Nutraceutical, Ілїнойс, США. Новасой 400 містить 40% ізофлавононів і типово використовується в кількості достатній для забезпечення 25 - 100 мг ізофлавонону/дозу. Ізофлавонони 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 К (більш особливо вітамін К₁) 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 грануляту, наприклад вітамін D, загалом спочатку одержується попередня суміш такого компоненту і першого грануляту перед змішуванням попередньо суміші і необхідної кількості першого грануляту, що зали-

шилась. Це гарантує однорідне розподілення неосновного компоненту в другому грануляті.

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, дезінтегранти, змашувальні агенти, ароматизатори, фарбники, включно із підсолоджувачами, рН коригуючі агенти, буферувальні агенти, стабілізатори і т.і.

Нижче наведені приклади екціпієнтів, придатних для застосування у таблетці, одержані за цим винаходом.

Екціпієнт	Концентрація [% в/в рецептури]
Підсолоджувачи	якщо присутній, макс. 20 (3 - 40)
Штучні підсолоджувачи	Якщо присутній, макс. 0,3 (0,02 - 0,3)
Смакові агенти	Якщо присутній, макс. 3 (0,1 - 3)
Дезінтегранти	0,5-5
Гліданти і змашувальні агенти	0,1-5
Наповнювачі/розріджувачі/зв'язувальні агенти, включаючи водорозчинну речовину	0,1-20(0,1 -15)
Плівкоутворюючі агенти (полімерні речовини)	0,1-5
Плівкові добавки	Якщо присутній, макс. 5 (0,05 - 5)

Підсолоджувачи

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, Sorbindex 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 Підсолоджувач, 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 дигідрохалкон, неогесперидину гідрохлорид, сахарин, сахаринава 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 джураром 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, Кемпталь, Швейцарія або Порошковий лимонний ароматизатор 605786, Порошковий лимонний ароматизатор 605897 виробництва Frey + Lau GmbH, Хенштедт-Ульцбург, Німеччина.

Дезінтегранти

Альгінова кислота - альгірати, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), похідні целюлози, такі як низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (напр.. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 виробництва Shin-Etsu Chemical

Со.) та мікрокристалічна целюлоза, калій або натрій полакрилін, поліакрилова кислота, полікарбофіл, поліетиленгліколь, полівінілацетат, полівінілпіролідон (напр. Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); натрію карбоксиметилкрохмаль (напр. Primogel® та Explotab®), кроскармелоза натрію (тобто натрієва сіль поперечно зв'язаної карбоксиметилцелюлози; напр. Ac-Di-Sol®), натрію крохмаль гліколят, крохмалі (напр. картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль), прежелатинізований крохмаль.

Фахівцю у галузі буде зрозуміло, що для таблеток, що пресуються, бажано розкластись 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 лужних та лужноземельних металів) та лимонної кислоти (винної кислоти, фумарової кислоти і т.д.)).

Гліданти та змащувальні агенти

У якості глідантів і змащувальних агентів можна додавати такі речовини як стеаринова кислота, стеарати металів, тальк, воски і гліцериди із високими температурами плавлення, гідровані рослинні олії, колоїдний оксид кремнію, стеарилфумарат натрію, поліетиленгліколи 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'язувальні 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, Tablelose®, різні види Pharnatose®, Microtose або Fast-Flo®), мальтит, мальтоза, маніт, сорбіт, цукроза, тагатоза, трегалоза, 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, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® і Solka-Floc®), крохмалі або модифіковані крохмалі (напр. картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полівінілпіролідон (наприклад, Kollidon 25, 30 та 90F від BASF та Plasdone K-12, K-17, K-25, K-30 і K-90 від ISP), коповідон, який є співполімером полівінілпіролідон/вінілацетат (наприклад, ПВП VA64 від BASF і Plasdone S-630 від ISP), агар (напр. альгінат натрію), гідрофосфат кальцію, фосфат кальцію (напр. основний фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію), сульфат кальцію, карбоксиалкілцелюлоза, декстрати, двоосновний фосфат кальцію, желатин, гуміарабік, гідроксипропілцелюлоза, гідрок-

сипропілметилцелюлоза, карбонат магнію, хлорид магнію, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, полісахариди, напр. декстран, полісахарид сої, карбонат натрію, хлорид натрію, фосфат натрію.

Деякі із згаданих вище речовин також належать до групи полімерних речовин придатних для використання згідно з винаходом (дивіться також параграф приведений нижче). Зокрема, знаходять застосування крохмалі або модифіковані крохмалі (наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, рисовий крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полівінілпіролідон, коповідон або співполімер полівінілпіролідон/вінілацетат, агар (наприклад, альгінат натрію і альгінат поліетиленгліколю), карбоксиалкілцелюлоза, желатин, гуміарабік, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полісахариди, наприклад, інулін, декстран, полісахарид сої.

Поверхнево-активні речовини/посилючі 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, моноізоостеарат 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 нітрію, діоктил сульфосукцинат, калію діоктил сульфосукцинат, бромід додецилтриметиламонію, бромід гексадецилтриметиламонію, бромід триметилтетрадециламонію, поліоксидетиленові етери (поліоксидетилен-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, тауродезоксихолат 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-MOAC), 4-[4-(2-гідроксибензоїл)аміно]масляна кислота, натрію N-[8-(2-гідроксибензоїл)аміно]-каприлат);

фосфоліпіди, наприклад:

гексадецилфосфохолін, диміристоїлфосфатидилгліцерин, лізофосфатидилгліцерин, фосфати-

дилінозит, 1,2-ди(2,4-октадекадієноїл)-sn-гліцерин-3-фосфорилхолін і фосфатидилхоліни (напр. ди-деканойл-L-фосфатидилхолін, дилауроїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, дистеароїлфосфатидилхолін), 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, ізопропілмірістат, 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 Са-(лактат), гідролізат казеїну, зокрема казеїноглікомакропептид, іонізація негативними іонами CaCO₃, ацетилсаліцилова кислота, вітамін К, креатин.

Плівкоутворюючі агенти

Агенти, що утворюють гідрофільну плівку, включають гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) (напр. ГПМЦ Е5, ГПМЦ Е15), гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, полідекстрозу і мальтодекстрин, Sepifilm™ і Sepifilm™ LP виробництва Seppic S.A., Pharmacoat® виробництва Shin-Etsu Chemical Co.

Плівкові добавки

Ацетильований моногліцерид, ацетилтрибутил, ацетилтрибутил цитрат, ацетилтриетил цитрат, бензилбензоат, стеарат кальцію, касторове масло, цетанол, хлорбутанол, діоксид колоїдного окису кремнію, дибутилфталат, дибутилсебацінат, діетиллоксалат, 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

Приклади здійснювали згідно з розділом детальний опис винаходу.

Гранулювання в псевдозрідженому шарі і вишування проводять в грануляторі з псевдозрідженим шаром та розпилювачем, що складається з бункеру для продукту і дифузійною камерою для флуїдизації порошкової суміші при гранулюванні. Деталі стосовно параметрів процесу приведені тут вище. Порошкову суміш, що розташована на піддоні для продукту на дні контейнеру для продукту і відокремлена від відокремлена від дифузійної камери сажовим фільтром з вихідного боку гранулятора з псевдозрідженим шаром та розпилювачем. Повітряний потік необхідний для флуїдизації порошоків генерується за допомогою всмоктувального вентилятора розташованого у верхній частині пристрою. Повітря, що використовується для флуїдизації, нагрівають до бажаної температури використовуючи нагрівач повітря розташований у повітрязабірнику. Порошкову суміш флуїдизують використовуючи достатній об'єм повітря і грануляційну рідину розпилюють у вигляді тонкого спрею через розпилювальну головку, що складається з ряду здвоєних форсунок. Розпилювальна головка може додавати розпилений спрей грануляційної рідини протитоком до пульсуючих часочок, що позначається як "верхнє розпилення" або прямо-точно до пульсуючого шару. Що позначається як "донне розпилення". Зволожені часточки зазнають агломерації або грануляції через контактування часточка-часточка. Після досягнення прийнятної агломерації, розпилення припиняють і матеріал сушать і вивантажують з прилада. При коригуванні критичних характеристик рецептури і параметрів способу для псевдозрідженого шару можна піддати агломерації або нанести покриття на окремі часточки порошкової суміші.

Якщо не вказано інше, композиції були стандартизованими що до ваги таблетки, концентрації і типу сильного підсолоджувача, кількості і типу ароматизатора, кількості стеарату магнію і тиску таблетування, що використовувався для того щоб полегшити порівняння між рецептурами. Тиски таблетування коригували в кожному випадку для того щоб одержати задовільні значення ламкості, нижче 2%.

Криві стискання таблетки приводили для більшості рецептур для того щоб дослідити поведінку при стисканні, як функцію змінних рецептури, наприклад, тип і кількість полімерної речовини і водорозчинної речовини в погрівному шарі кристалів карбонату кальцію.

Водорозчинна речовина, така як ксиліт і інші поліолі і карбогідрати, в більшості рецептур розподіляли на дві частини, в грануляційну рідину і суху порошкову суміш, перед агломерацією в псевдозрідженому шарі і нанесенні покриття, відповідно.

Грануляти і таблетки характеризували об'ємною густиною, розміром часточки і розподіленням, тиском таблетування, міцністю на роздавлювання, ламкістю, щільністю таблетки, пористістю таблетки, дезінтеграцією і розчиненням. І дезінтеграцію, і

розчинення проводили згідно з Евр.Фарм., як описано в приведеному вище тексті. Тест по розчиненню проводили тільки для прикладів 1,2,3, 4, реф. Пр. 3 і реф. Пр. 4.

Приклади 1, 2, референсний приклади 1 і 2

Інгредієнт (мг) на таблетку	Приклад. 1	Приклад 2	Референсний приклад 1	Референсний приклад 2
Карбонат кальцію	1250	1250	1250	1250
Коповідон	46,7	46,7	46,7	
Інулін				
Цукралоза	0,50	0,50	0,33	0,50
Ксиліт (гран.рідина)	32,8	49,5		83,00
% зв'язув.* в гран.рід.	28%	28%	28%	
% напов.** в гран.рід.	19,7	29,7		49,8%
Вага гран.рід.	400	400	400	400
Ксиліт (суха суміш)		53,3		16,5
Сорбіт				
Висушений гранулят	1330	1400	1297	1350
Гранулят ароматизатора	40,2	42,0	39,2	41,2
Стеарат Mg	4,8	5	4,6	4,8
Вага таблетки	1375	1447	1341	1396
Характеристики грануляту:				
Об'ємна густина	0,71	0,71	0,70	0,75
Malvern D ₁₀ (мкм)	82	67	25	26
Malvern D ₅₀ (мкм)	219	225	87	65
Malvern D ₉₀ (мкм)	460	530	214	154
Значення SPAN	1,10	2,06	2,17	1,97
Характеристики таблетки:				
Тиск таблетування (кН)	10	14	18	Пресується при всіх тисках
Щільність таблетки (г/см ³)	1,60	1,56		
Пористість таблетки (%)	36,0	34,9		
Міцність на роздавлювання (Н)	44	45	30	
Ламкість (%)	0,5	1,4	19	100
Дезінтеграція (хв)	3,40	3	***	***
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	60	102	***	***
Швидкість розчинення (10 хв)	90 %	91 %		

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

*** Тести не проводили внаслідок пошкодженості таблеток

В Референсному прикладі 1 показана рецептура, в якій використовують 28% розчин коповідону, як грануляційну рідину, під час гранулювання в псевдозрідженому шарі і сушіння. Рецептура задовільно не агрегувалася даючи гранулят із занадто великою часткою тонкодисперсного матеріалу і низьким значенням для середнього розміру часточки. Пресування грануляту в таблетки при високому тиску таблетування, 18 кН, давало таблетки з поганими показниками, які мали занадто низьку міцність на роздавлювання і дуже крихкі таблетки із занадто високим значенням ламкості.

Гранулювання використовуючи 50% розчин ксиліту в референсному прикладі 2 давало дуже поганий гранулят, який не пресувався при всіх тисках і значення ламкості становило 100%

Приклад 1 згідно з винаходом є карбонатом кальцію, який гранулювали без будь-якого матеріалу наповнювача і використовуючи грануляційну рідину, що містить 28% коповідону і 19,7% ксиліту. Неочікувано, комбінація полімерного зв'язувального матеріалу і розчинного наповнювача в грануля-

ційній рідині забезпечувала дуже добру агрегацію з високим значенням 82 мкм D₁₀ і середнім розміром часточки 219 мкм грануляту.

Приклад 2 згідно з винаходом показує карбонат кальцію з маленьким додаванням ксиліту до порошкової суміші перед гранулюванням в псевдозрідженому шарі і нанесенням покриття і де використовували грануляційну рідину, що містить 28% коповідону і 29,7% ксиліту. Одержували вільнотекучий гранулят з малим вмістом тонкодисперсного матеріалу і з середнім розміром часточки 225 мкм.

Також неочікувано було дуже добрі криві пресування таблеток для прикладів 1 і 2, як показано на фігурі 3. Можна бачити лінійні криві стискання для двох Прикладів із задовільними значеннями ламкості, нижче 2%, при низьких тисках таблетування в інтервалі від 10 до 14 кН.

Таблетки Прикладів 1 і 2 також характеризуються низькими значеннями щільності таблеток, що забезпечує маленькі таблетки, в яких зберігається високе значення пористості таблеток.

Дуже короткий час дезінтеграції, 3 хв, короткий час сповзання підвищеної таблетки, 60 сек, і висока швидкість розчинення, 90% в/в розчиняються за 10 хв, показують, що дві рецептури забезпечують характеристики таблетки, що тане.

Приклади 3, 4, референсні приклади 3 і 4

Два референсні приклади (реф. 3 і 4), що базуються на комерційному і гранульованому карбонаті кальцію, використовували для того щоб порівняти ці рецептури з рецептурами згідно з винаходом.

Інгредієнт (мг) на таблетку	Приклад 3	Приклад 4	Референсний приклад 3	Референсний приклад 4
Карбонат кальцію	1250	1250	(1250)	(980)
Повідон К-30	26,3	16,4		
Яблучна кислота		4,2		
Цукралоза	0,50	0,50	0,5	0,30
Ксиліт (гран.рідина)	56,6	66,5		
% зв'язув.* в гран.рід.	15,8	10		
% напов.** в гран.рід.	34	40		
Вага гран.рід.	400	400		
Ксиліт (суха суміш)	66,6	136,6	11,5	
Лікатаб Мінерал КС 190			1388	
Формакс CaCO ₃ 70				1399,7
Висушений гранулят	1400	1400		
Дураром лимон	14	14	14	14
Стеарат Mg	6	6	6	6
Вага таблетки	1420	1420	1420	1420
Характеристики грануляту:				
Об'ємна густина				
Mavern D ₁₀ (мкм)	43	67	100	141
Malvern D ₅₀ (мкм)	167	150	176	220
Malvern D ₉₀ (мкм)	348	276	300	341
Span значення	1,83	1,39	1,14	0,91
Характеристики таблетки:				
Тиск таблетування(кН)	10	9	14	6
Щільність таблетки (г/см ³)	1,71	1,54	1,71	1,43
Пористість таблетки (%)	30,4	37,4	32,5	33,1
Міцність на роздавлювання (Н)	44	46	44	45
Ламкість (%)	0,5	1,2	1,7	1,9
Дезінтеграція	135 сек	70 сек	>30хв	> 30хв
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	38	24	13 хв	>30хв
Швидкість розчинення, 10 хв (%)	91	90	17	42

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

Приклад 3 і 4 згідно з винаходом і референсний приклад 3 і 4 одержували з тієї ж самої кількості ароматизатора, сильного підсолоджувача і таблеткового змащувального агента для того щоб порівняти їх характеристики таблетки і сенсорні властивості.

Приклад 3 і 4 згідно з винаходом характеризуються, з точки зору щільності таблетки, уявними щільностями таблетки в інтервалі 1,5 - 1,7 г/см³, яка полегшує утворення маленької таблетки. Таблетки також характеризуються достатньо високим значенням пористості, яке знаходиться в інтервалі 30 - 38%. Також можна побачити, що приклади 3 і 4 дають таблетки із задовільною міцністю на роздавлювання і ламкістю 40-50 Н і 0,5 - 1,2%, відповідно, при низькому тиску таблетування 9 - 10 кН. Таблетки також характеризуються малим часом дезінтеграції 1-3 хв і високою швидкістю розчинення, де 90% в/в розчиняється за 10 хв. Час сповзання підвищеної таблетки для прикладу 4 становить тільки 24 сек, що очевидно вказує на відмінне таяння цієї рецептури.

Референсний приклад 3 є таблеткою на основі Лікатаб Мінерал КС 190 від Roquette Freres. Цей сорт базується на сорті Скораліт від Scora Watrigant SA, Франція, що гранулювали з 10% кукурудзяним крохмалем.

Цей сорт дає щільні таблетки, але час дезінтеграції є вищим за 30 хв і розчинення кальцію становить тільки 17% в/в після 10 хв, що є незадовільним з точки зору in vitro вимог для таблетки, що тане, і яка містить кальцій.

Референсний приклад 4 є таблеткою на основі Формакс CaCO₃ від Merck KGaA, Німеччина, що містить 70% карбонату кальцію, який одержували шляхом сушіння розпиленням. Тільки 980 мг карбонату кальцію можуть бути включені в цю таблетку і забезпеченням ваги таблетки 1420 мг, оскільки гранулят містить тільки 70% карбонату кальцію. Це також менш щільна таблетка внаслідок високої пористості висушеного розпиленням матеріалу. Референсний приклад 4 показує гірші властивості стосовно дезінтеграції і швидкості розчинення порівняно з Прикладами згідно з винаходом. Обидва

референсні приклади мають високі значення часу сповзання підвищеної таблетки, що вказує на те, що ці рецептури погано тануть.

Чотири рецептури порівнювали одна з одною за допомогою сенсорного аналізу як описано в розділі детальний опис винаходу. Чотири рецептури, що містять ті ж самі кількості і типи ароматизатора, сильного підсолоджувача і змащувального агенту, за винятком рівня підсолоджувача в прикладі 4, внаслідок високому вмісту сорбіту в цій рецептурі. На Фігурі 5 показані результати сенсорного аналізу проведеного для чотирьох рецептур.

Приклади 3 і 4 позначені однією зірочкою на фігурі 5, де обидва Приклади статистично відрізняються по всім трьом добавкам на рівень достовірності 95% від двох референсних прикладів позначених двома зірочками.

Приклади 3 і 4 згідно з винаходом мають справляють найкраще враження стосовно лимонного аромату серед чотирьох рецептур, що містять однакові кількості ароматизатора. Причина цього полягає в покращеній дезінтеграції/дисперсії і вивільнення ароматизатора у роті в прикладах 3 і 4.

Приклади 3 і 4 згідно з винаходом тестували порівнюючи з референсним прикладом кальцієвмісної жуйної таблетки згідно з Європейською заявкою EP-A-1128815 від Нікомед Фарма. Обидві рецептури згідно з винаходом мають значно менший час диспергування порівняно з референтною таблеткою. Приклад 4 мав найкраще таяння з ча-

сом дисперсного таяння 52 секунд. Також малися статистичні відмінності між Прикладами 3 і 4 за часом дисперсного таяння. Результати показані на фігурі 6.

Таким чином, було показано, що композиції згідно з винаходом надають таблетці надзвичайних характеристик і покращують сенсорні властивості порівняно з комерційними сортами карбонату кальцію, який рекомендується до застосування у жуйних таблетках. Крім того було показано, що кальцієвмісні рецептури, що тануть, згідно з винаходом мають неочікувано малий час дисперсійного плавлення порівняно з кальцієвою таблеткою на основі Європейської заявки EP-A-1128815 від Нікомед Фарма. Ці надзвичайні властивості забезпечуються не дивлячись на той факт, що таблетки є щільними і це таким чином також зменшує об'єми таблетки і розмір/діаметр таблетки.

Приклади 5, 6, 7, 8 і 9

Створювали ряд Прикладів для того щоб змінити пропорції між полімерною речовиною (також згадується як зв'язувальний матеріал) і водорозчинною речовиною (також згадується як розчинний наповнювач). Полімерний зв'язувальний матеріал, яким в цьому випадку був Повідон К-30, додавали в концентраціях 3,8, 9,8, 15,8, 21,8 і 27,9% в/в до грануляційної рідини, де кількість ксиліту коригували для того щоб мати сталий вміст сухої речовини 50% в/в в грануляційній рідині.

Інгредієнт (мг) на таблетку	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8	Приклад 9
Карбонат кальцію	1250	1250	1250	1250	1250
Повідон К-30	6,4	16,4	26,3	36,4	46,5
Яблучна кислота					
Цукралоза	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Ксиліт (гран.рідина)	76,5	66,5	56,6	46,5	36,4
% зв'язув.* в гран.рід.	3,8%	9,8%	15,8%	17%	28%
% напов.** в гран.рід.	45,9%	40%	34%	33%	22%
Вага гран.рід.	400	400	400	400	400
Ксиліт (суха суміш)	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6
Лікатаб Мінерал КС 190					
Формакс CaCO ₃ 70					
Висушений гранулят	1400	1400	1400	1400	1400
Дурарома лимон	14	14	14	14	14
Стеарат Mg	6	6	6	6	6
Вага таблетки	1420	1420	1420	1420	1420
Характеристики грануляту:					
Об'ємна густина	0,67	0,74	0,72	0,65	0,67
Malvern D ₁₀ (мкм)	29	88	65	51	73
Malvern D ₅₀ (мкм)	95	167	166	180	220
Malvern D ₉₀ (мкм)	228	345	319	397	471
Значення SPAN	2,10	1,31	1,53	1,93	1,81
Характеристики таблетки:					
Тиск таблетування(кН)	18	14	10	10	8
Щільність таблетки (г/см ³)	1,68	1,61	1,67	1,60	1,59
Пористість таблетки (%)	31,9	34,9	32,1	34,9	35,1
Міцність на роздавлювання (Н)	42	47	58	73	69
Ламкість (%)	2,2	1,7	0,8	0,8	0,3
Дезінтеграція (сек)	99	82	95	152	148
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	29	23	29	44	48

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

Середній розмір часточки як можна бачити збільшується при збільшенні концентрації зв'язувального агента в грануляті. Грануляти також характеризуються низькими значеннями SPAN, що вказує на вузьке розподілення часточок за розмірами. З таблеток також можна бачити, що маленький 0,5% вміст повідону К-30 на вагу таблетки забезпечує таблетку з прийнятною міцністю на роздавлення і ламкість. Міцність на роздавлення збільшується, а значення ламкості зменшуються при збільшенні концентрації зв'язувального агента в гранулятах.

Також можна бачити, що дезінтеграція і час сповзання підвищеної таблетки збільшується коли

збільшується вміст зв'язувального агента в таблетці. Це обумовлено присутністю більш в'язкої плівки навколо кристалів карбонату кальцію, які зменшують попадання води до малих значень. Найкраще таяння для приведеної вище серії Прикладів спостерігається при вмісті зв'язувального агента (повідон К-30) від 6 до 26 мг, що еквівалентно 0,4 -1,8% в/в зв'язувального агента в рецептурах таблеток.

Приклади 10, 11, 12, 13, 14 і 15

Гнучкість в залежності від типу матеріалу наповнювача в покритті кристалів карбонату кальцію досліджували в приведених далі Прикладах.

Інгредієнт (мг) на таблетку	Пр. 10	Пр. 11	Пр. 12	Пр. 13	Пр. 14	Пр. 15
Карбонат кальцію	1250	1250	1250	1250	1250	1250
Повідон К-30	26,3	26,3	36		26	26
Коповідон				46,7		
Яблучна кислота						
Цукралоза	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Сорбіт (гран.рідина)	56,6					
Мальтит (гран.рідина)		56,6				
Маніт (гран.рідина)			25			
Ізомальт (гран.рідина)				33,3		
Лактит (гран.рід.)					57	
Безводна декстроза (гран.рід.)						56,8
% зв'язув. в гран.рід.	15,8	15,8	21,6	28	15,6	15,6
% напов. в гран.рід.	34	34	15	20	34,2	34,1
Вага гран.рід.	400	400	400	400	400	400
Ксиліт (суха суміш)	66,6	66,6	66,7	66,5	66,5	66,7
Висушений гранулят	1400	1400	1400	1397	1400	1400
Дурарома лимон	14	14	14		14	14
Гранулят ароматизатора				42		
Стеарат Mg	6	6	6	5	5	5
Вага таблетки	1420	1420	1420	1444	1419	1419
Характеристики грануляту:						
Об'ємна густина	0,61	0,65	0,69	0,73	0,77	0,78
Malvern D ₁₀ (мкм)	70	79	97	63	154	132
Malvern D ₅₀ (мкм)	199	222	230	256	307	268
Malvern D ₉₀ (мкм)	372	433	448	598	559	493
Значення SPAN	1,52	1,60	1,53	2,09	1,32	1,35
Характеристики таблетки:						
Тиск таблетування (кН)	8	10	10	14	10	10
Щільність таблетки (г/см ³)	1,57	1,61	1,61	1,63	1,66	1,65
Пористість таблетки (%)	36,0	34,0	34,3	32,5	32,0	32,8
Міцність на роздавлення (Н)	71	117	79	41	112	94
Ламкість (%)	0,4	0,1	0,4		0,1	0,1
Дезінтеграція (сек)	179	123	125	161	124	125
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	71	81	66	159	201	78

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

З результатів можна бачити, що ряд матеріалів наповнювачів можуть використовуватись як компоненти в покритті кристалів карбонату кальцію. Досягається задовільна агломерація із середнім розміром часточок в інтервалі 200 - 307 мкм і низькими значеннями SPAN, що вказує на вузьке розподілення часточок за розмірами.

Також можна бачити, що рецептури забезпечують таблетки із щільністю в інтервалі 1,57 - 1,66 г/см³ і достатньо високими значеннями пористості

в інтервалі 32 - 36%. Значення часу дезінтеграції і часу сповзання підвищеної таблетки є дещо вищими у випадках використання ксиліту, що вказує на те, що ксиліт є одним з переважних матеріалів плівкового покриття кристалів карбонату кальцію.

Досягається відносно висока міцність на роздавлення при 70 - 117 Н і дуже низькі значення ламкості 0,1 - 0,4% при низьких тисках таблетування 8 - 10 кН.

Приклади 16, 17, 18 і 19

В приведених далі Прикладах досліджували різні сорти карбонату кальцію і різні типи вологих

зв'язувальних матеріалів в покритті кристалів карбонату кальцію.

Інгредієнта (мг) на таблетку	Пр. 16	Пр. 17	Пр. 18	Пр. 19
Карбонат кальцію	1250	1250		
Стуркал М (CaCO ₃)			1250	
Хуберкал 500 Еліт (CaCO ₃)				1250
Повідон К-30			26	26
Інулін	25			
Пропіленгліколь алгінат		1,33		
Цукралоза	0,5	0,5	0,5	0,5
Ксиліт (гран.рідина)	55		57	57
Сорбіт (гран.рідина)		81,5		
% зв'язув. в гран.рід.	15	0,8	15,6	15,6
% напов. в гран.рід.	33	48,9	34,2	34,2
Вага гран.рід.	400	400	400	400
Ксиліт (суха суміш)	44,5	66,7	66,5	66,5
Висушений гранулят	1375	1400	1400	1400
Дурарома лимон		14	14	14
Гранулят ароматизатора	41			
Стеарат Mg	5	5	5	5
Вага таблетки	1421	1419	1419	1419
Характеристики грануляту:				
Об'ємна густина	0,71	0,81	0,63	0,75
Malvern D ₁₀ (мкм)	37	116	23	48
Malvern D ₅₀ (мкм)	100	266	273	212
Malvern D ₉₀ (мкм)	253	601	548	455
Значення SPAN	2,16	1,81	1,92	1,91
Характеристики таблетки:				
Тиск таблетування (кН)	14	10	8	8
Щільність таблетки (г/см ³)	1,66	1,73	1,38	1,52
Пористість таблетки (%)	32,6	29,6	41,3	38,1
Міцність на роздавлювання (Н)	43	94	80	51
Ламкість (%)	1,4	0,1	1,2	1,5
Дезінтеграція (сек)	50	155	196	389
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	23	326	56	166

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

З результатів можна бачити, що різні зв'язувальні матеріали можна використовувати як компонент в покритті кристалів карбонату кальцію.

Приклад 17 містить пропіленгліколю алгінат, який присутній в таблетці тільки в концентрації 0,09%. Однак, це дуже в'язкий зв'язувальний агент і навіть при низьких концентраціях забезпечує високе значення часу сповзання підвищеної таблетки.

Приклади 18 і 19 показують, що з добрим результатом стосовно грануляту і характеристик таблетки можуть використовуватись різні сорти

карбонату кальцію з питомою площею поверхні до 1,5 м²/г.

Приклади 20, 21, 22, 23 і 24

Створювали ряд Прикладів для того щоб змінити кількість водорозчинної речовини (також згадується як розчинний наповнювач). Розчинний наповнювач додавали в кількостях 4,2, 2,2, 1,1 і 0,6% в/в таблетки, де кількість полімерного зв'язувального агента підтримували на рівні 16 і 26 мг на таблетку, відповідно.

Інгредієнта (мг) на таблетку	Композиція				
	Пр. 20	Пр. 21	Пр. 22	Пр. 23	Пр. 24
Карбонат кальцію	1250	1250	1250	1250	1250
Повідон К-30	16	16	26	26	26
Цукралоза	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ксиліт (гран.рідина)	56,5	28,5	28,5	14,5	7,5
% зв'язув.* в гран.рід.	11,0	17,8	16,5	22,2	26,8
% напов.** в гран.рід.	38,7	31,7	18,1	12,4	7,7
Вага гран.рід.	350	225	393	293	243
Висушений гранулят	1323	1295	1305	1291	1284
Дурарома лимон	13	13	13	13	13
Стеарат Mg	4	4	4	4	4
Вага таблетки	1340	1312	1322	1308	1301

Характеристики грануляту:					
Об'ємна густина (г/мл)	0,69	0,66	0,61	0,61	0,70
Mavem D ₁₀ (мкм)	43	29	59	34	23
Malvern D ₅₀ (мкм)	130	110	135	121	92
Malvern D ₉₀ (мкм)	262	261	248	266	249
Значення SPAN	1,68	2,11	1,40	1,92	2,46
Характеристики таблетки:					
Тиск таблетування (кН)	20	35	25	25	46
Щільність таблетки (г/см ³)	1,70	1,80	1,74	1,73	1,82
Пористість таблетки (%)	33,2	31,0	32,1	33,3	30,1
Міцність на роздавлювання (Н)	34	35	33	39	45
Ламкість (%)	2,0	0,9	0,2	0,6	1,1
Дезінтеграція (сек)	57	69	101	89	123
Час сповзання підвищеної таблетки (сек)	25	40	45	50	65

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

Грануляти також характеризуються низькими значеннями SPAN, які вказують на вузький розподіл часточок за розмірами. З таблеток можна бачити, що малий вміст 7,5 мг або 0,6% ксиліту на таблетку надає таблеткам прийнятну міцність на роздавлювання і ламкість. Також можна бачити, що рецептури таблеток характеризуються високими щільностями таблеток завдяки низьким рівням розчинного матеріалу наповнювача в таблетці. Відповідно, застосування комбінацію водорозчинної речовини і полімерної речовини для покриття або часткового покриття кальцієвмісної сполуки здатне забезпечити одержання таблеток з неочікувано високим вмістом Са-сполуки. В представленому прикладі, таблетка позначена як жуйна таблетка, але вона має характеристики, що забезпечують нормальне оральне введення, тобто шляхом заточування таблетки. В такому випадку, вміст Са буде навіть більшим (97% в/в) завдяки

тому, що в заточуваній таблетці ароматизатор можна не використовувати.

Таяння таблетки можливе при використанні ряду рецептур з часом дезінтеграції і часом сповзання підвищеної таблетки в інтервалі 57-123 сек і 25-65 сек, відповідно.

Неочікуваним було те, що характеристики таяння таблетки зберігаються навіть при таких низьких рівнях екціпієнтів, коли активний інгредієнт присутній у великій кількості 96% (Пр. 24).

Приклади 25, 26 і 27

Створювали ряд Прикладів для того щоб використати інші кальцієві солі і особливо кальцієві солі органічних кислот. Також формували комбінації карбонату кальцію з лактатом кальцію і цитратом кальцію для того щоб мати достатні кількості кальцію а кожній таблетці. Пр. 25, 26 і 27 містять 350, 400 і 200 мг відповідно кальцію на таблетку.

Інгредієнта (мг) на таблетку	Композиція		
	Пр. 25	Пр. 26	Пр. 27
Карбонат кальцію	700	800	
Лактат кальцію (13,7%)	509		290
Цитрат кальцію (21,0%)		381	761
Повідон К-30	11,2	12,8	12,8
Цукралоза	0,35	0,4	0,4
Ксиліт (гран.рідина)	93,7	106,8	112,8
% зв'язув* в гран.рід.	6,4	6,4	
% напов.** в гран.рід.	53,4	53,4	
Висушений гранулят	1317	1301	1177
Дурарома лимон	13	13	13
Стеарат Mg	4	5	4
Вага таблетки	1334	1319	1194
Характеристики грануляту:			
Об'ємна густина (г/мл)	0,58	0,75	0,72
Mavem D ₁₀ (мкм)	116	41	49
Malvern D ₅₀ (мкм)	231	100	97
Malvern D ₉₀ (мкм)	418	227	279
Значення SPAN	1,31	1,86	2,37
Характеристики таблетки:			
Тиск таблетування(кН)	10	24	14
Щільність таблетки (г/см ³)	1,26	1,52	1,03

Продовження композиції

Пористість таблетки (%)	35,1	32,0	39,0
Міцність на роздавлювання (Н)	44	37	44
Ламкість (%)	1,7	1,6	1,7
Дезінтеграція (сек)	92	78	50
Час сповзання підвішеної таблетки (сек)	90	35	95

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

Як видно з приведеної вище таблиці, таблетки, що тануть, мають прийнятну крихкість і міцність на роздавлювання при низькому тиску таблетування. Таблетка, що тане, характеризується очевидною дезінтеграцією і часом сповзання підвішених таблеток 50-92 сек і 35-95 сек, відповідно.

Як можна бачити, щільність таблетки залежить від вибраної солі кальцію або комбінації кальцієвих солей, що використовуються, де таблетки на основі органічних кальцієвих солей є менш щільними, ніж таблетки на основі тільки карбонату кальцію.

Приклад 28

Вологе гранулювання в змішувачі з високим зсувом

28А. Модель

Тестованими в цьому експерименті композиціями є наступні

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Карбонат кальцію змішують з частиною розчинного наповнювача.

Суміш зволожували розчином/суспензією залишку водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями, розчин/суспензію розпилювали на порошок суміш використовуючи форсунку. Ціллю розпилювання є одержання, по суті, плівкового покриття часточок і/або кристалів карбонату кальцію.

Зволожену порошкову масу піддавали вологому гранулюванню протягом 1-10 хвилин.

Гранульовану порошкову масу переносили до осушника з псевдозрідженим шаром, де сушили до вмісту води нижче 1,0%.

Висушений гранулят пропускали крізь 1,5 мм сито і примішували з експієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресували у жуйні таблетки.

28В. Пілотний масштабний експеримент

Здійснювали один з пілотних прикладів в масштабному розмірі в змішувачі з високим зсувом для того щоб показати що і інші грануляційні про-

цеси можуть бути використані для одержання таблетки, що тануть, з рецептур згідно з винаходом.

Гранулювання проводили в Fielder PMA 25 із завантаженням 6 кг. Головний імпульс і ніж обертались із швидкістю перемішування 400 об/хв і 3000 об/хв., відповідно. 300 г грануляційної рідини із вмістом сухого залишку 60% наносили на порошкову суміш із швидкістю розпилювання 80 г/хв і тиском розпилювання 1,5 бар.

Вологий гранульований продукт піддавали подальшому пропусканню через сито 12 меш і 3 кг переносили до пілотного псевдозрідженого шару (Glatt GPCG 3) для висушування.

Продукт сушили при 80°C до кінцевого вмісту води 0,1%. Висушений гранулят потім змішували з гранулятом ароматизатора і стеаратом магнію і одержували 14 мм нормальні випуклі таблетки.

Інгредієнта (мг) на таблетку	Композиція Пр. 28
Карбонат кальцію	1250
Повідон К-30	16
Цукралоза	0,5
Ксиліт	133,5
% зв'язув.* в гран.рід.	6,4
% налов.** в гран.рід.	53,4
Висушений гранулят	1400
Дурарома лимон	14
Стеарат Mg	5
Вага таблетки	1419
Характеристики грануляту:	
Об'ємна густина (г/мл)	0,76
Malvern D ₁₀ (мкм)	30
Malvern D ₅₀ (мкм)	63
Malvern D ₉₀ (мкм)	614
Значення SPAN	
Характеристики таблеток:	
Тиск таблетування(кН)	38
Щільність таблетки (г/см ³)	1,72
Пористість таблетки (%)	30,1
Міцність на роздавлювання (Н)	41
Ламкість (%)	1,5
Дезінтеграція (сек)	83
Час сповзання підвішеної таблетки (сек)	50

* термін "зв'язувальний", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "полімерна речовина".

** термін "наповнювач", що використовується стосовно грануляційної рідини (або композиції плівкового покриття), є еквівалентним терміну "водорозчинна речовина".

Приведений вище приклад показує, що кальцієві таблетки, що тануть, можуть бути використані з грануляційними методиками іншими ніж псевдозріджений шар. Можна одержати кальцієві таблетки, що тануть, з низьким значенням ламкості і прийнятною міцністю на роздавлювання при тиску таблетування 38 кН. Таблетка, що тоне, характеризується часом дезінтеграції 83 сек і часом сповзання підвищеної таблетки 50 сек.

Рецептура таблетки на основі гранулювання з високим зсувом має високу щільність $1,72 \text{ г/см}^3$ і пористість 30,1%. Щільність є вищою, а пористість

дещо нижчою порівняно з рецептурами одержаними при гранулюванні/наесенні покриття в псевдозрідженому шарі за цим винаходом. Це пояснюється тим фактом, що при одержанні в змішувачі з високим зсувом утворюється більш щільний гранулят під час вологого гранулювання в змішувачі при швидкостях високого зсуву.

Приклад 29

Промислове виготовлення грануляту, що містить карбонат кальцію

Одержували грануляти, що мають склад на одиничну дозу в межах наступних інтервалів:

Матеріал	Нижня межа [одинична доза]	Верхня межа [одинична доза]
Карбонат кальцію	250 мг	1000 мг
Ксиліт	5 мг	800 мг
Повідон 30	2 мг	80 мг
Штучний підсолоджувач	0,1 мг	20 мг

Дослідження гранулювання проводили в грануляторі з псевдозрідженим шаром Glatt використовуючи ряд головних форсунок (2,3 мм). Розмір завантаження 250 кг.

Карбонат кальцію завантажували у продуктивний контейнер, а ксиліт, повідон 30 і штучний підсолоджувач розчиняли у воді.

Порошок нагрівали до температури 35 - 40 °C перед початком гранулювання. Температуру приточного повітря підтримували на рівні 80 °C під час всього тесту до стадії охолодження. Температуру продукту під час стадії гранулювання підтримували в межах 35 - 40 °C, де для розпилення грануляційної рідини використовували тиск повітря приблизно 4,5 бар. Під час висушування продукту температуру піднімали до 50 - 52 °C, після чого

температуру приточного повітря понижували до 20 °C починаючи стадія охолодження. Після доведення температури продукту до 40 - 45 °C охолодження припиняли і гранулят вивантажували з псевдозрідженого шару.

Проводили 6 досліджень. Дослідження 1-4 були початком 2² промислової моделі, де рівень ксиліт/повідон 30 і швидкість розпилення (грануляційна рідина) були незалежними змінними. В дослідженні 5 рівень ксиліту підвищували, а рівень повідону 30 зменшували порівняно з промисловою моделлю. В дослідженні 6 рівень ксиліту зменшували, а рівень повідону 30 збільшували порівняно з промисловою моделлю.

Склад досліджень 1 - 6 в мг/таблетку

Матеріал	Дослідження 1	Дослідження 2	Дослідження 3	Дослідження 4	Дослідження 5	Дослідження 6
Карбонат кальцію	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0
Ксиліт	133,5	133,5	170,5	170,5	170,5	83,5
Повідон 30	16,0	16,0	16,0	16,0	12,0	26,0
Цукралоза	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Час розпилення [хв]	41,4	25	55	31	30	23

Для того щоб визначити ступінь покриття кристалів карбонату кальцію, при різному вмісті твердих речовин в грануляційній рідині, для Досліджень 1, 2 і 4 проводили вимірювання XPS (рентгенівська фотоелектронна спектроскопія) одержаних гранулятів.

Результати показують, що поверхня грануляту покрита наступним чином:

Відсоток покритої поверхні грануляту :

Матеріал	[Відсоток покриття]		
	Тест 1	Тест 2	Тест 4
Карбонат кальцію (не покритий)	23,9	26,9	20,9
Повідон 30	48,6	44,1	45,4
Ксиліт	26,0	28,0	32,2
Цукралоза	1,5	1,0	1,5

Спостерігається, що навіть більший час гранулювання, який повинен давати більш гомогенне розподілення, не гарантує повне покриття кристалів карбонату кальцію зв'язувальним агентом (Повідон 30) і водорозчинним наповнювачем (ксиліт).

Розподілення часточок за розмірами грануляту вимірюють за допомогою лазерної дифракції (Malvern) [мкм]:

№ Дослідження	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Дослідження 1	44	149	304
Дослідження 2	74	171	351
Дослідження 3	51	137	268
Дослідження 4	75	165	373
Дослідження 5	71	163	398
Дослідження 6	69	175	394

Об'ємна густина гранулятів [г/мл]:

№ Дослідження	Дослідження 1	Дослідження 2	Дослідження 3	Дослідження 4	Дослідження 5	Дослідження 6
Об'ємна густина	0,79	0,82	0,80	0,85	0,86	-

Статистичний аналіз досліджень, які є частиною промислової моделі, показує значний статис-

тичний вплив швидкості розпилення. Збільшення швидкості розпилення призводить до збільшення D_{50} і D_{10} .

Аналіз також показав значний статистичний вплив нижчих кількостей ксиліту, що призводить до збільшення об'ємної густини. Це також справедливе для комбінації менших кількостей ксиліту і вищих швидкостей розпилення.

	Тест 1 і 2	Тест 3 і 4	Тест 5	Тест 6
Гранулят	1400 мг	1437 мг	1433 мг	1360 мг
Гранулят ароматизатора	14 мг	14 мг	14 мг	14 мг
Стеарат магнію	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг
Вага таблетки	1419 мг	1456 мг	1452 мг	1379 мг

Таблетки виготовляли з кінцевого грануляту.

Таблетки пресували на 16 пристрої ВЗВ (Manesty) використовуючи 14 мм нормальні вгнуті пуансони і наступні сили стискання: 0,6 тон, 1,0 тон, 1,4 тон, 1,8 тон і 2,2 тон. Одержували профілі міцність на роздавлювання-сила стискання; дивіться Фігура 8, також як час дезінтеграції, пористість таблетки (сила стискання 1 тонна).

Технічні дані таблетки (сила стискання 1 тонна):

№ Дослідження	Час дезінтеграції [сек]	Пористість таблетки [%]
Дослідження 1	68	35,2
Дослідження 2	75	33,4
Дослідження 3	72	32,7
Дослідження 4	69	36,1
Дослідження 5	50	37,6
Дослідження 6	68	39,5

Статистичний аналіз завантажень 1-4, які входять до 2 промислової моделі, показав відсутність

	Низький вміст агару	Середній вміст агару	Високий вміст агару	Низький вміст коллікоуту	Середній вміст коллікоуту	Високий вміст коллікоуту
Карбонат кальцію	4500 г	4500 г	4500 г	4500 г	4500 г	4500 г
Скораліт 1В	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г
Ксиліт	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г	408,6 г
Агар	42,84 г	70,56 г	100,8 г	-	-	-
Коллікоут IR	-	-	-	42,84 г	70,56 г	100,8 г
Вода	490,0 г	800,64 г	1280,60 г	528,56 г	541,11 г	773,1 г
Стеарат магнію	25,2 г	25,2 г	25,2 г	25,2 г	25,2 г	25,2 г
Вага таблетки	1382,4 мг	1390,1 мг	1398,5 мг	1382,4	1390,1 мг	1398,5 мг

Карбонат кальцію переносили до продуктового контейнеру в GPCG 3 з псевдозрідженим шаром (Glatt) з верхнім розпилюванням і ксиліт і полімерну сполуку розчиняли у воді. Карбонат кальцію гранулювали використовуючи приведені далі виробничі параметри:

Швидкість потоку грануляційної рідини: 120 г/хв.

Температура грануляційного повітря на вході: 80 °C

Температура сушіння на вході: 80 °C

Приклад 30

Виготовлення таблеток, що містять карбонат кальцію

Кінцевий гранулят одержували шляхом примішування грануляту ароматизатора Дураром® і стеарату магнію до грануляту одержаного в Прикладі 29 і додавання екстрагранульованих експієнтів.

значного впливу, на що вказує напрямок дуже складного процесу таблетування.

Це також ілюструється технічними даними таблетки і профілями міцність на роздавлювання-сила стискання на Фігурі 8.

Дослідження 5 і 6 не є частиною промислової моделі, однак, з практичної точки зору ні час дезінтеграції, ні пористість таблетки для цих двох досліджень значно не відрізняють від результатів моделі.

З Фігури 8 видно, що міцність на роздавлювання дослідження 6 є нижчою, ніж порівняно з іншими дослідженнями. Це можливо викликано меншою кількістю ксиліте в цій рецептурі (дивіться Приклад 29).

Приклад 31

Тест із використанням альтернативної полімерної сполуки

Досліджували агар і Коллікоут IR з різними концентраціями згідно з наступною моделлю:

Склад грануляту (на завантаження):

Кінцева температура сушіння: 45 °C

Кінцева температура охолодження: 42 °C.

Після охолодження грануляти пропускали крізь 1400 мкм сито для видалення будь-яких більших за розмірами часточок. Для одержання кінцевих гранулятів примішували стеарат магнію. Грануляти пресували у таблетки використовуючи 14 мм пласкі скошені по краям пуансони з роздільною лінією. Результати тестів можна бачити в приведеній таблиці.

Результати

Полімер	Сила стискання [кН]	Міцність на роздавлювання [Н]	Час сповзання підвищеної таблетки [сек]	Час дезінтеграції [сек]
Агар	33	32	37	111
(низька конц.)	46	50	104	154
Агар	18	19	44	276
(середня конц.)	34	34	69	120

Продовження композиції

	46	55	169	292
Агар (висока конц.)	22	24	83	213
	33	41	90	82
	46	64	229	271
Коллікоут IR (низька конц.)	11	25	125	1415
	23	52	578	1800
	37	80	600	1800
Коллікоут IR (середня конц.)	9	39	105	682
	20	80	600	962
	32	109	600	673
Коллікоут IR (висока конц.)	10	53	600	1504
	20	103	600	1425
	27	126	600	1415

Загалом, показано, що міцність на роздавлювання збільшується із збільшенням концентрації полімеру, також як і час сповзання підвішених таблеток. Також можна бачити з приведених в таблиці результатів, що необхідно обережно вибирати параметри процесу і рецептуру для того щоб одержати задовільні продукти.

Приклад 32

Тест альтернативних розчинних сполук

Лимонну кислоту, гліцин, хлорид натрію і аскорбат натрію досліджували згідно з наступною моделлю:

Склад грануляту (на порцію):

	Лимонна кислота	Гліцин	Хлорид натрію	Аскорбат натрію
Карбонат кальцію Скораліт 1В	4500 г	4270 г	4500 г	4500 г
Моногідрат лимонної кислоти	439,9 г			
Гліцин	-	381,1 г	-	-
Хлорид натрію	-	-	386,4 г	396,1 г
Аскорбат натрію				
Повідон 30	56,99 г	54,74 г	54,5 г	55,8 г
Water	439,6 г	2042,3 г	1159,1 г	792,3

Карбонат кальцію переносили до продуктового контейнеру в GPCG 3 з псевдозрідженим шаром (Glat) з верхнім розпиленням і розчинну сполуку і Повідон 30 розчиняли у воді. Гранулювали карбонат кальцію використовуючи приведені нижче параметри:

Швидкість потоку грануляційної рідини: 120г/хв.

Температура грануляційного повітря на вході: 80 °C

Температура сушіння на вході: 80 °C

Кінцева температура сушіння: 45 °C

Кінцева температура охолодження: 42 °C.

Після охолодження грануляти пропускали крізь 1400 мкм сито для видалення будь-яких більших за розмірами часточок. Кінцеві грануляти одержували шляхом примішування стеарату магнію до просіяних гранулятів:

Склад кінцевого грануляту (на порцію):

	Лимонна кислота	Гліцин	Хлорид натрію	Аскорбат натрію
Гранулят	3000 г	3000 г	3000 г	3000 г
Стеарат магнію	15,1 г	15,1 г	15,1 г	15,1 г
Вага таблетки	1386,5 мг	1386,5 мг	1386,5 мг	1386,5 мг

З одержаної таблиці можна бачити, що застосування розчинної сполуки в комбінації з поліме-

ром призводить до одержання таблеток, що мають здатність танути.

Результати

Розчинна сполука	Сила стискання [кН]	Міцність на роздавлювання [Н]	Час сповзання підвішеної таблетки [сек]	Час дезінтеграції [сек]
Лимонна кислота	10,0	21	30	46
	24,6	81	111	122
	34,4	113	195	181
Гліцин	10,0	18	26	81
	20,4	39	49	105
	30,5	57	94	120
Хлорид натрію	10,2	17	60	1086
	19,6	48	138	1200
	38,7	87	300	1627
Аскорбат натрію	17,2	44	60	467
	25,9	68	140	444
	38,8	96	170	666

Для того щоб одержати задовільні продукти, необхідно обережно вибирати параметри процесу і рецептуру. При комбінуванні параметрів рецептури Прикладів 31 і 32, також можна буде одержати задовільні продукти, що відповідають вибраним придатним виробничим параметрам.

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1 -5
Вітамін D ₃ , порошок	0-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Карбонат кальцію змішують з частиною розчинного наповнювача і пропускають крізь систему Флексомікс при швидкості від 100 кг/г 5000 кг/г.

Суміш зволожують розчин/суспензія залишку водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями; використовуючи форсунки при швидкості розпилення від 4 кг/г до 700 кг/г. Змішування відбувається при швидкості ножів в інтервалі від 1000 до 4500 об/хв.

Гранульовану порошкову масу переносять до осушника з безперервним псевдозрідженим шаром, де сушать до вмісту води нижче 1,0%.

Висушений гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і примішують експікенти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

33В. Гранулювання у Шугі флексомікс, тест на кількість розчинної сполуки, полімеру і перемінних Шугі

Приклад 33

Вологе гранулювання в системі Шугі флексомікс

33А. Модель

В цьому експерименті тестували наступні композиції

Одержання гранулятів:

Порошок карбонату кальцію завантажують у бункер. Одержують грануляційну рідину, що містить воду і експікенти, дивіться розрахункову таблицю для композиції, в контейнері з кожухом.

Гранулювання проводять у Шугі Флексомікс FX-160 з розміром завантаження приблизно 30 кг і положенням ножів +2. Швидкість обертання вала змішувача змінюється в інтервалі від 3500 об/хв до 4500 об/хв. Подачу порошку контролюють використовуючи податчик K-tron T-65 з перемішувачем і податчик постійної ваги K-tron WF300. Грануляційну рідину додають до порошку розпиленням за допомогою двох форсунок.

Вологий гранулят переносять до горизонтального осушника з псевдозрідженим шаром і сушать до заданої кінцевої температури продукту.

Модель:

Експеримент	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Коментарі					Повторення 4	Повторення 4
Порошкова суміш						
Карбонат кальцію %	100	100	100	100	100	100
Ксиліт %	-	-	-	-	-	-
Сорбіт %	-	-	-	-	-	-
ПВП 30 %	-	-	-	-	-	-
Грануляційна рідина (вода)	39,98	38,38	38,38	38,38	38,38	38,38
Ксиліт %	53,44	57,02	57,02	57,02	57,02	57,02
ПВП 30 %	6,38	4,39	4,39	4,39	4,39	4,39
Цукралоза %	0,20	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Шуг об/хв	3500	3500	4000	4000	4000	4000
Потік порошку [кг/г]	500	500	500	500	500	500
Потік грануляційної рідини [кг/г]	85	92	78	92	92	92
Температура повітря на вході [°C]	90	90	90	90	90	90
Температура кінцевого продукту [°C]	50-55	50-55	50-55	50-55	50-55	50-55

Грануляти змішували з гранулятом ароматизатора і 0,50 % стеарату магнію використовуючи барабанний змішувач Ервека при 27 об/хв протягом 5 хвилин, розмір завантаження приблизно 5 кг.

Таблетки одержували використовуючи роторний прес Корш (Korsch) PH106 і 14 мм круглі пласкі пуансони із скошеними кряями. Масу таблетки

підбирали таким чином, що вона містила 1250 мг карбонату кальцію на таблетку. Підбирали силу стискування для міцності на роздавлювання приблизно 40 Н, 70 Н і 100 Н для кожного грануляту для того щоб одержати необхідний профіль міцності на роздавлювання/сила стискування.

Склад таблеток

Композиція	Експеримент (1)	Експеримент (2)	Експеримент (3)	Експеримент (4)	Експеримент (5)	Експеримент (6)
Карбонат кальцію	1250	1250	1250	1250	1250	1250
Ксиліт	113,55	131,14	111,18	131,14	131,14	131,14
ПВП	13,56	10,09	8,55	10,09	10,09	10,09
Цукралоза	0,428	0,504	0,43	0,504	0,504	0,504
Ароматизатор дураром	14	14	14	14	14	14
Стеарат магнію	7	7	7	7	7	7

Таблетки характеризували міцністю на роздавлення, дезінтеграцією, часом сповзання підвищеної таблетки.

Вплив на міцність на роздавлення моделі описаної вище показана на Фігурі 9, час сповзання підвищеної таблетки на Фігурі 10 і час дезінтеграції на Фігурі 11. Міцність рецептур показана шляхом порівняння повторень (тест 4-6) з варіаціями, тест 1-3, по кількості ксиліту і ПВП (склади таблеток) і швидкості потоку рідини і об/хв (дійсний образ).

Відсутність основних відмінностей в міцності на роздавлення, часі сповзання і часі дезінтеграції між тестами 1-6 підкреслює міцність таблеток на основі технології Шугі-Флекс-О-Мікс.

33С. Гранулювання в Шугі Флексомікс, випускаючи полімер з рецептури

Виготовлення і аналіз таблеток проводили як описано в Прикладі 33С з наступною моделлю дослідження і складом:

Експеримент	(8)
Порошкова суміш	
Карбонат кальцію %	100
Ксиліт %	-
Сорбіт %	-
ПВП 30 %	-
Грануляційна рідина (вода)	39,91
Ксиліт %	59,87
ПВП 30 %	-
Цукралоза %	0,22
Сорбіт %	-
Шугі об/хв	4000
Потік порошку [кг/г]	500
Потік грануляційної рідини [кг/г]	87
Температура повітря на вході [°C]	90
Температура кінцевого продукту [°C]	50-55

Склад таблеток

Композиція	Експеримент (8)
Карбонат кальцію	1250
Ксиліт	130,22
ПВП	-
Цукралоза	0,47
Ароматизатор дураром	14
Стеарат магнію	5

Пресування продукту Експерименту показало, що неможливо одержати таблетки прийнятної якості внаслідок руйнування або таблетки були надто м'якими.

Приклад 34

Ілюстрація покритих і непокритих поверхонь кальцієвмісної сполуки гранульованої використовуючи ксиліт, як розчинну речовину, і ПВП 30, як полімер, в грануляційній рідині

Грануляти одержані згідно з прикладом 29 досліджували за допомогою XPS, дивіться приклад 29. Видно, що від 20,9 % до 26,9 % видимих поверхонь кальцієвмісної сполуки в гранулятах є не покритими сухою масою, що міститься в грануляційній рідині. ESEM (Скануюча Електронна Мікроскопія за умов оточуючого середовища) використовували для дослідження наявності цих непокритих поверхонь.

На фігурі 12а-12с стрілки позначені А вказують на площі непокритої поверхні кальцієвмісної сполуки. Ці площі часто характеризуються гострими краями або скоріше великими пласкими площами або прямими смугоподібними структурами на поверхні. Стрілки позначені В вказують на покриті площі. Ці площі характеризуються округлими поверхнями або хвилеподібними структурами або нерегулярними площинами.

З огляду на результати Прикладу 29, ці результати вказують на те, що нема необхідності в 100% покритті Са-вмісної сполуки інгредієнтами покривної композиції або грануляційної рідини.

В наступних Прикладах описуються наступні заплановані дослідження.

Приклад 35

Волога грануляція у двогвинтовому екструдері

В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Карбонат кальцію змішують з частиною водорозчинної речовини і переносять до стартової частини двогвинтового екструдера Леїстрієц MIC 27GL/28D, 8,4 кВ.

Суміш зволожують додаючи до екструдера розчин/суспензію залишку водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями.

Порошок подають із швидкістю до 100 г/хв і швидкістю гвинта 100 об/хв..

Матричний диск не потрібен.

Гранульовану порошкову масу переносять до осушника з псевдозрідженим шаром, де його сушать до вмісту води нижче 1,0%.

Висушений гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і примішують експієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

Приклад 36

Гранулювання гарячого розплаву у двогвинтовому екструдері

В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Суміш водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями завантажували до стартової частини двогвинтового ек-

струдера Леїстрієц MIC 27GL/28D, 8,4 кВ за наступними температурним профілем:

Температурний профіль, сегменти, °C						
старт	2	3	4	5	6	кінець
60	120	120	120	120	120	100

Порошок підганяють для подачі реальної рецептури і швидкість гвинта є фіксованою - 100 об/хв.

Карбонат кальцію завантажують у частину 3 двогвинтового екструдера.

Порошок подають із швидкістю до 100 г/хв.

Матричний диск не потрібен.

Гранульовану порошкову масу охолоджують і потім гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і

примішують експієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

Приклад 37

Гранулювання гарячого розплаву у двогвинтовому екструдері

В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Суміш водорозчинної речовини, полімерної речовини із зв'язувальними властивостями і карбонату кальцію завантажують до стартової части-

ни двогвинтового екструдера Леїстрієц MIC 27GL/28D, 8,4 кВ за наступними температурним профілем:

Температурний профіль, сегменти, °C						
старт	2	3	4	5	6	кінець
60	120	120	120	120	120	100

Порошок підганяють для подачі реальної рецептури і швидкість гвинта є фіксованою - 100 об/хв.

Матричний диск не потрібен.

Гранульовану порошкову масу охолоджують і потім гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і примішують експієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.
Приклад 38
Гранулювання гарячого розплаву у двогвинтовому екструдері

В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Суміш водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями змочують водою і потім завантажують до стартової час-

тини двогвинтового екструдера Леїстрієц MIC 27GL/28D, 8,4 кВ за наступними температурним профілем:

Температурний профіль, сегменти; °C						
старт	2	3	4	5	6	кінець
60	120	120	120	120	120	100

Порошок підганяють для подачі реальної рецептури і швидкість гвинта є фіксованою - 100 об/хв.

Карбонат кальцію завантажують у частину 3 двогвинтового екструдера.

Порошок подають із швидкістю до 100 г/хв.

Матричний диск не потрібен.

Гранульовану порошкову масу охолоджують і потім гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і

примішують екціпієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

Приклад 39

Гранулювання гарячого розплаву у двогвинтовому екструдері

В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

Суміш водорозчинної речовини і полімерної речовини із зв'язувальними властивостями змочують водою змішують з карбонатом кальцію і потім

завантажують до стартової частини двогвинтового екструдера Леїстрієц MIC 27GL/28D, 8,4 кВ за наступними температурним профілем:

Температурний профіль, сегменти; °C						
старт	2	3	4	5	6	кінець
60	120	120	120	120	120	100

Порошок підганяють для подачі реальної рецептури і швидкість гвинта є фіксованою - 100 об/хв.

Матричний диск не потрібен.

Гранульовану порошкову масу охолоджують і потім гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і примішують екціпієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

Приклад 40

Гранулювання в осушнику з розпиленням В цьому експерименті досліджують наступну композицію

Матеріали	Кількості у відсотках
Карбонат кальцію	50-95
Водорозчинна речовина	3-40
Полімерна речовина із зв'язувальними властивостями	0,5-5
Ароматизатор	0,1-5
Вітамін D ₃ , порошок	0,1-5,5
Стеарат магнію	0,2-2

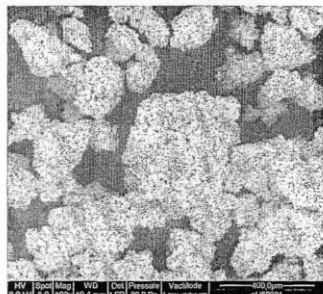
Водорозчинну речовину розчиняють в розчиннику, полімерну речовину із зв'язувальними властивостями розчиняють/диспергують в розчині і на кінець в розчині/дисперсії диспергують карбонат кальцію, кінцевий вміст твердих речовин в суспензії становить від 10% до 90%. Розпилювання проводять використовуючи форсунку введену потік сухого повітря, що має температуру від 120 °C до 300 °C.

Одержаний гранулят сушать до вмісту води нижче 1,0%, необов'язково, використовуючи псевдо-дозрілий шар.

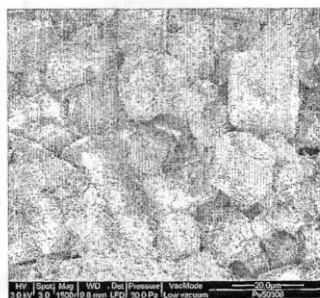
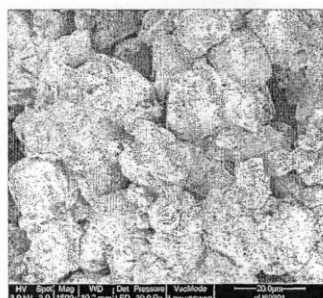
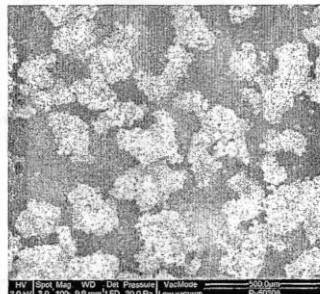
Висушений гранулят пропускають крізь 1,5 мм сито і примішують експієнти, що залишились, з одержанням кінцевого грануляту.

Кінцевий гранулят пресують у жуйні таблетки.

Фігура 1А



Фігура 1В



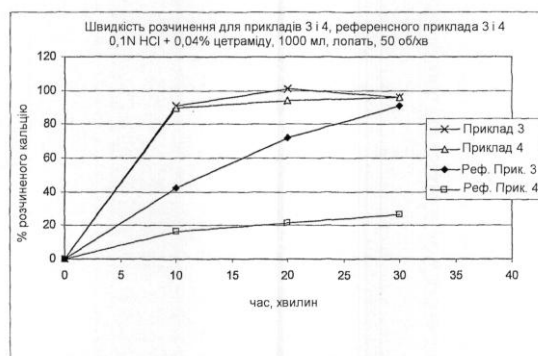
ФІГ. 1



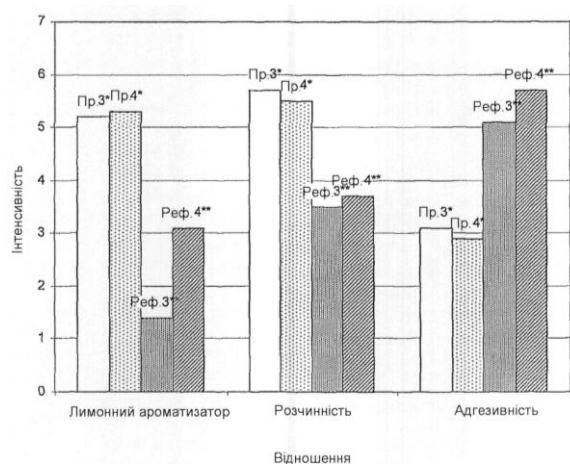
ФІГ. 2



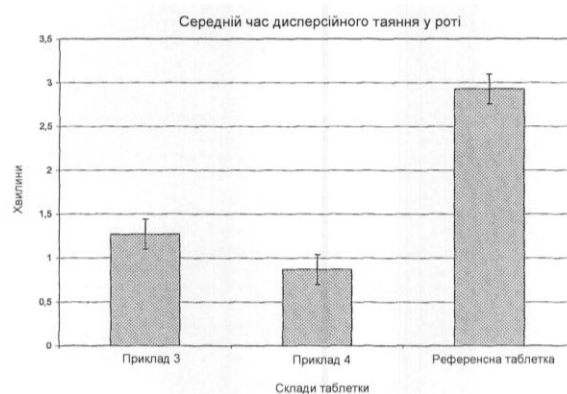
ФІГ. 3



ФІГ. 4

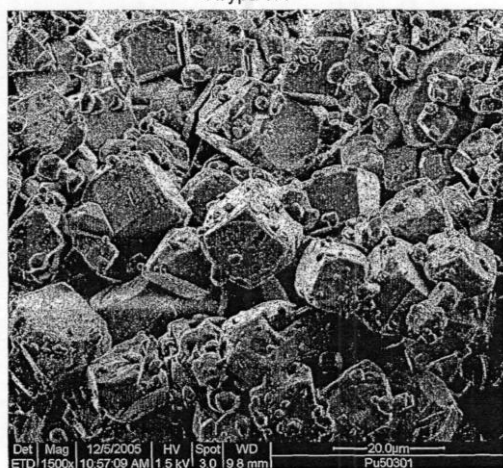


ФІГ. 5

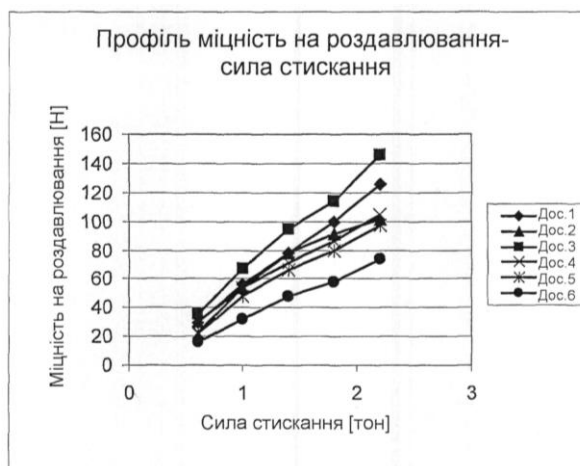
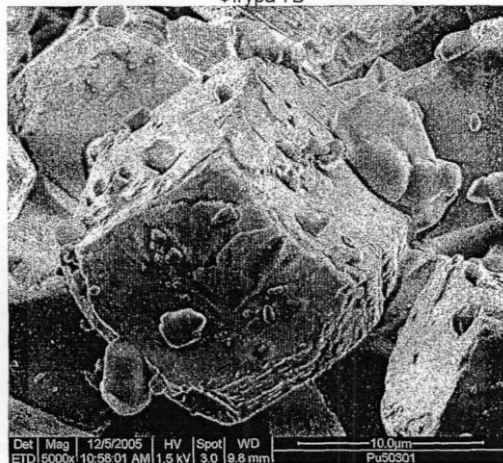


ФІГ. 6

Фігура 7A

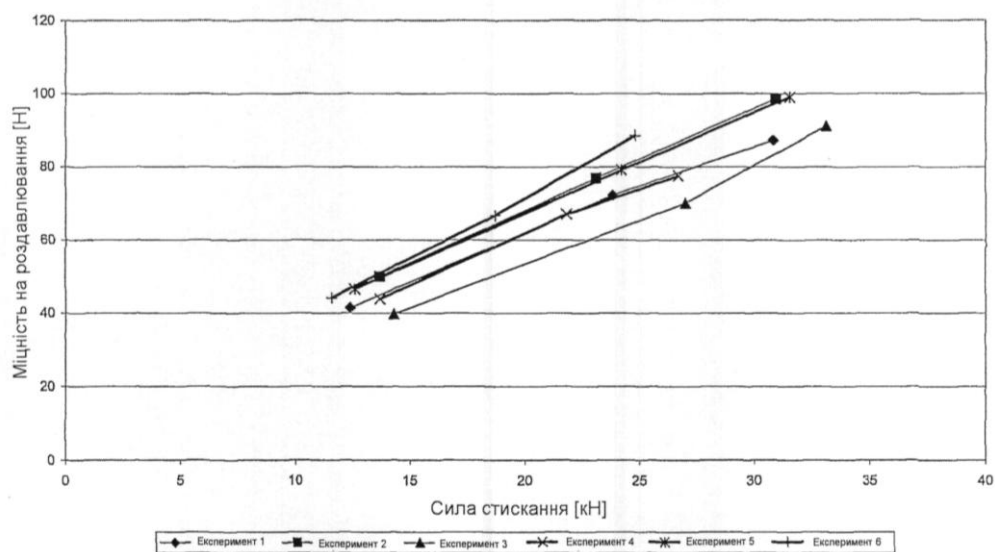


Фігура 7B



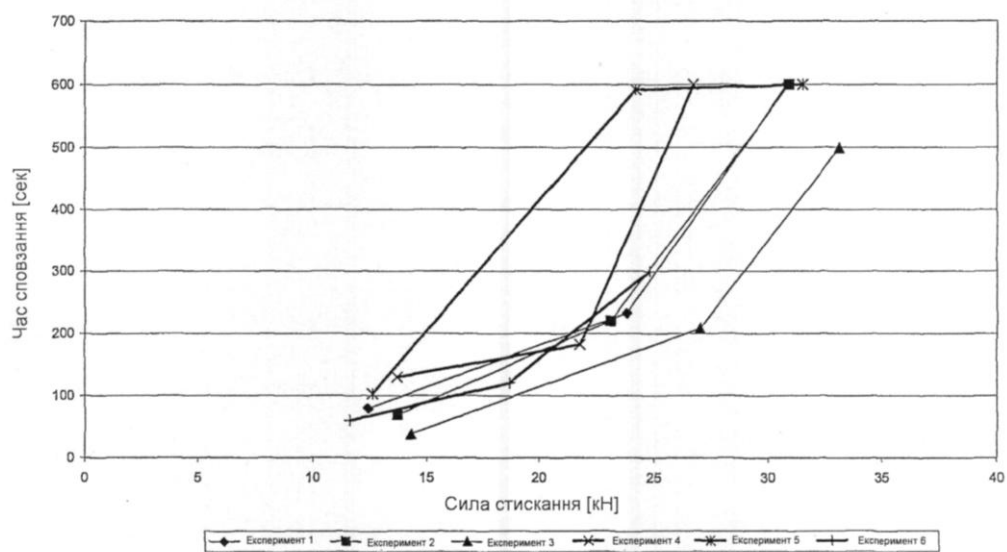
ФІГ. 8

Міцність на роздавлення : сила стискання

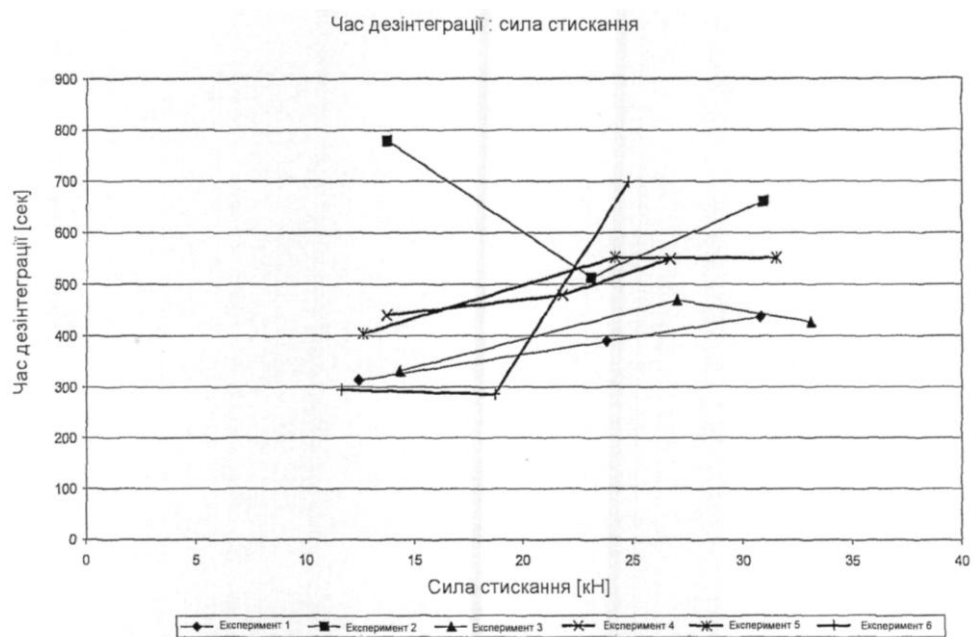


ФІГ. 9

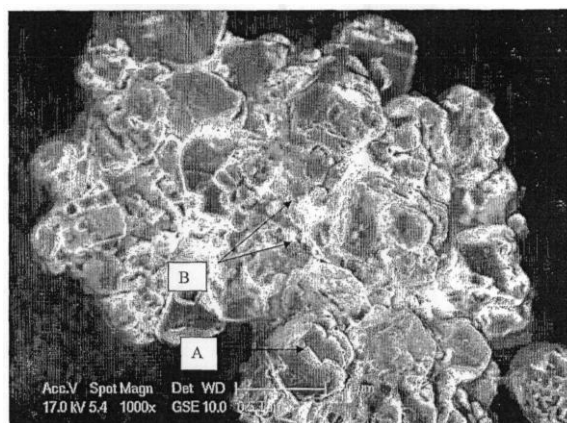
Час сповзання підвішеної таблетки : сила стискання



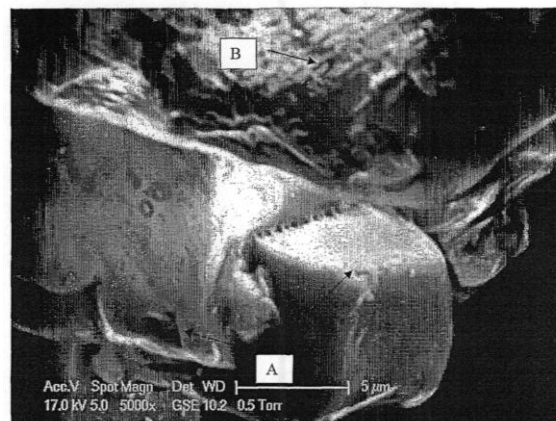
ФІГ. 10



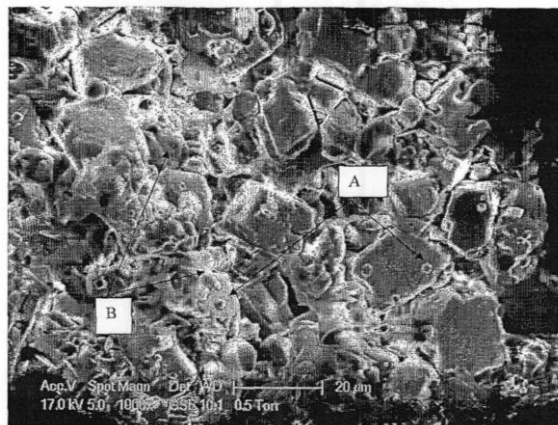
ФІГ. 11



ФІГ. 12A



ФІГ. 12B



ФІГ. 12С