



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46701 (13) C2

(51) B A61K31/66,47/00,9/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ БІСФОСФОНОВУ КИСЛОТУ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК, ЯКІ МІСТЯТЬ БІСФОСФОНОВУ КИСЛОТУ**

1

(21) 95062620
(22) 17 11 1993
(24) 17 06 2002
(86) PCT/US93/11172, 17 11 1993
(31) 984399
(32) 02 12 1992
(33) US
(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р
(72) Бечард Саймон Р., СА, Крамер Кеннет А., US, Кетдейр Ашок В., US
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК, US
(56) US, А, 4942157, 1990 US, А, 5041428, 1991 GB, А, 1036368, 1966
(57) 1 Фармацевтическая композиция, содержащая бисфосфоновую кислоту, отличающаяся тем, что включает от 0,5 до 40мас % 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и от 60 до 99,5мас % наполнителей, где указанные наполнители включают разбавитель, выбранный из безводной лактозы или водной хорошо сыпучей лактозы, сухое связующее, дезинтегрирующее средство и смазывающее средство
2 Фармацевтическая композиция, содержащая бисфосфоновую кислоту, отличающаяся тем, что включает от 0,5 до 40мас % 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и от 60 до 99,5мас % наполнителей, включающих безводную лактозу или водную хорошо сыпучую лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармаллозы и стеарат магния
3 Фармацевтическая композиция, содержащая бисфосфоновую кислоту, отличающаяся тем, что включает от 0,5 до 40мас % 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, от 10 до 80мас % безводной лактозы или водной хорошо сыпучей лактозы, от 5 до 50мас % микрокристаллической целлюлозы, от 0,5 до 10мас % натриевой соли кроскармаллозы и от 0,1 до 5мас % стеарата магния
4 Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что включает от 0,5 до 25мас % 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, от 30 до 70мас % безводной лактозы или

2

водной хорошо сыпучей лактозы, от 30 до 50мас % микрокристаллической целлюлозы, от 0,5 до 5мас % натриевой соли кроскармаллозы и от 0,1 до 2мас % стеарата магния
5 Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что активным компонентом является тригидрат моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты
6 Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что активным компонентом является тригидрат моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты
7 Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что активным компонентом является тригидрат моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты
8 Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что активным компонентом является тригидрат моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты
9 Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
10 Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
11 Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
12 Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
13 Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
14 Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
15 Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
16 Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что разбавителем является безводная лактоза
17 Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что включает

(13) C2

(11) 46701

(19) UA

от 1 до 25мас % тригидрата моносодиевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты,
от 40 до 60мас % безводной лактозы,
от 35 до 45мас % микрокристаллической целлюлозы,
от 0,5 до 2мас % натриевой соли кроскармаллозы,
и
от 0,1 до 1мас % стеарата магния
18 Фармацевтическая композиция по 1, представленная в форме таблетки
19 Фармацевтическая композиция по 2, представленная в форме таблетки
20 Фармацевтическая композиция по 3, представленная в форме таблетки
21 Фармацевтическая композиция по 4, представленная в форме таблетки
22 Фармацевтическая композиция по 5, представленная в форме таблетки
23 Фармацевтическая композиция по 6, представленная в форме таблетки
24 Фармацевтическая композиция по 7, представленная в форме таблетки
25 Фармацевтическая композиция по 8, представленная в форме таблетки
26 Фармацевтическая композиция по 9, представленная в форме таблетки
27 Фармацевтическая композиция по 10, представленная в форме таблетки
28 Фармацевтическая композиция по 11, представленная в форме таблетки
29 Фармацевтическая композиция по 12, представленная в форме таблетки
30 Фармацевтическая композиция по 13, представленная в форме таблетки
31 Фармацевтическая композиция по 14, представленная в форме таблетки
32 Фармацевтическая композиция по 15, представленная в форме таблетки

33 Фармацевтическая композиция по 16, представленная в форме таблетки
34 Фармацевтическая композиция по 17, представленная в форме таблетки
35 Способ получения таблеток, содержащих 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, **отличающийся** тем, что способ включает образование смеси смешиванием активного компонента с разбавителем, выбранным из выбранной из безводной лактозы или водной хорошо сыпучей лактозы, сухого связующего, дезинтегрирующего средства, и, необязательно, с одной или более вспомогательной добавки, выбранной из группы, состоящей из добавки для прессования, вкусовых добавок, усилителей вкуса, подсластителей и консервантов, смазывание смеси смазывающим веществом и прессование полученной смазанной смеси в целевую таблетированную форму
36 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что активным компонентом является тригидрат моносодиевой соли 4-амино-1-гидроксибутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты
37 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что разбавителем является безводная лактоза
38 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что сухим связующим является микрокристаллическая целлюлоза
39 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что, дезинтегрирующее средство выбрано из группы, состоящей из модифицированного крахмала, модифицированного целлюлозного полимера и натриевой соли кроскармаллозы или их комбинации
40 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что дезинтегрирующим средством является натриевая соль кроскармаллозы
41 Способ по п 35, **отличающийся** тем, что смазывающим веществом является стеарат магния

В фармацевтической промышленности применяют различные способы смешивания фармацевтических средств для получения препаратов в форме таблеток. В частности, сырое гранулирование является одним из наиболее широко распространенных способов.

Описано много бисфосфоновых кислот, пригодных для лечения и предупреждения заболеваний, включающих костную резорбцию, например в патенте США №3962432, патенте США №4054598, патенте США №4267108, патенте США №4327039, патенте США №4621077, патенте США №4624947, патенте США №4746654, патенте США №4922077 и патенте ЕРО публ. №0252504. Однако, при применении стандартных способов изготовления таблеток бисфосфоновых кислот появляются серьезные трудности.

В частности, бисфосфоновые кислоты, которые имеют азотсодержащие функциональные группы основного характера, могут взаимодействовать с лактозой стандартных составов, вызывая

обесцвечивание, нестабильность и потерю активности. Такое разложение активного компонента в частности проявляется в присутствии воды и/или при повышенной температуре. Полагают, что такая несовместимость специфически обусловлена реакцией Maillard (или "побурения"), в которой свободная аминогруппа бисфосфоновой кислоты реагирует с "гликозидной" гидроксигруппой сахара (например лактозы), в результате чего происходит образование в конце концов бурого цвета. Хотя эту проблему можно решить исключением из составов лактозы, однако, применение лактозы в качестве инертного разбавителя обычно желательно.

Настоящее изобретение решает эту проблему предложением состава для таблетирования и способа его получения, который исключает взаимодействие между бисфосфоновой кислотой и лактозой в составе. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает также преимущество в технологии, поскольку требуется только смешива-

ние компонентов без гранулирования или добавления воды до прессования

Первым вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения фармацевтических композиций бисфосфоновых кислот прямым прессованием состава для получения таблеток (сухой смеси). В этом способе применяют смесь бисфосфоновой кислоты и минимальных количеств других технологических вспомогательных средств без добавления воды. Состав для приготовления таблеток получают смешиванием компонентов состава без гидратации (т.е. без добавления в смесь воды) до прямого прессования.

Более конкретно, этот вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения таблетки, содержащей бисфосфоновую кислоту в качестве активного компонента, предусматривающему

образование смеси путем смешивания активного компонента с

разбавителем,

сухим связующим,

дизинтегрирующим средством

и возможно одним или несколькими дополнительными компонентами, выбранными из группы, состоящей из вспомогательных добавок для прессования, корригентов, усилителей действия корригентов, подслащающих веществ и консервантов,

смазывающим веществом и прессование полученной смазанной смеси в целевые таблетки.

Описанный способ можно применять для получения твердых дозированных фармацевтических препаратов, в частности формы таблеток, для медицинского назначения.

Предпочтительные разбавители включают лактозу. В частности, с точки зрения сыпучести предпочтительна безводная лактоза, хотя можно также применять водную быстро сыпучую лактозу.

Предпочтительным сухим связующим является целлюлоза. В частности предпочтительна микрокристаллическая целлюлоза. Коммерчески доступна микрокристаллическая целлюлоза с фирменным названием «Avicel» от FMC-корпорации.

В качестве дезинтегрирующего средства можно применять один из нескольких модифицированных крахмалов или модифицированных целлюлозных полимеров, в частности предпочтительна натриевая соль кроскармеллозы. Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А коммерчески доступна под фирменным названием «Ac — di — sol».

Предпочтительные смазывающие вещества включают стеарат магния.

Примеры бисфосфоновых кислот, которые можно применять в качестве активных компонентов в данном изобретении, включают

4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту, N-метил-4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту, 4-(N,N-диметиламино)-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту, 3-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту, 3-(N,N-диметиламино)-1-гидроксипропилиден-

1,1-бис-фосфоновую кислоту,

1-гидрокси-3-(N-метил-N-пентиламино)пропилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту,

1-гидрокси-2-(3-пиридил) этилиден-1,1-бисфосфоновую кислоту, и

4-(гидроксиметил)-1,1-бисфосфоновокислота)пиперидин,

или их фармацевтически пригодные соли.

Способ получения бисфосфоновых кислот описаны в патенте США №3962432, патенте США №4054598, патенте США №4267108, патенте США №4326039, патенте США №4407761, патенте США №4621077, патенте США №4624947, патенте США №4746654, патенте США №4982077 и патент на публикацию EPO №0252504. В частности способы получения 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновокислоты и тригидрата мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновокислоты описаны в патенте США №4407761 и патенте США №4922077, соответственно.

В настоящем изобретении можно также применять фармацевтически пригодные соли бисфосфоновых кислот. Примеры солей бисфосфоновых кислот с основаниями включают аммониевые соли, соли щелочных металлов, например калия и натрия (включая моно-, ди- и три-натриевые соли), которые предпочтительны, соли щелочноземельных металлов, например кальциевые и магниевые соли, соли с органическими основаниями, например соли с дициклогексиламином, N-метил-D-глюкаминном, и соли с аминокислотами, например аргинином, лизином и т.д. Предпочтительны нетоксичные физиологически пригодные соли. Соли можно получить способами, известными в данной области, например как описано в патенте США №4922077.

В настоящем изобретении в качестве бисфосфоновокислоты предпочтительна 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновокислота. Даже более предпочтительной в качестве бисфосфоновокислоты является натриевая соль 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновокислоты, в частности тригидрат мононатриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновокислоты.

Другим примером осуществления настоящего изобретения является прямое прессование фармацевтического препарата, например с образованием таблеток, который содержит бисфосфоновокислоту и который получают описанным способом. Обычно эти фармацевтические препараты содержат около 0,5-40% бисфосфоновокислоты в качестве активного компонента, и от около 60 до 99,5 масс. % технологических вспомогательных средств. В эти препараты не добавляют воду. Более конкретно, технологическими вспомогательными средствами являются разбавитель, сухое связующее, дезинтегрирующее средство и смазывающее вещество. Предпочтительные технологические вспомогательные средства включают безводную лактозу или водную хорошо сыпучую лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль, кроскармеллозу и стеарат магния.

Предпочтительные фармацевтические препараты содержат около 0,5 - 40 масс % бисфосфоновой кислоты в качестве активного компонента, около 10-80 масс % безводной лактозы или водной хорошо сыпучей лактозы, около 5 - 50 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 0,5 - 10 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,1 - 5 масс % стеарата магния.

Предпочтительные фармацевтические препараты обычно имеют форму таблеток. Таблетки могут иметь например от 50 мг до 1,0 г чистого веса, более предпочтительно 100 - 500 мг чистого веса и еще более предпочтительно 200 - 300 мг чистого веса.

Более предпочтительные фармацевтические препараты в соответствии с настоящим изобретением содержат около 0,5 - 25 масс % бисфосфоновой кислоты, выбранной из 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты и тригидрата моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, около 30-70 масс % безводной лактозы или водной хорошо сыпучей лактозы, около 30 - 50 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 0,5 - 5 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,1 - 2 масс % стеарата магния.

Особенно предпочтительные фармацевтические препараты содержат около 1-25 масс % активного компонента, около 40 - 60 масс % безводной лактозы, около 35-45 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 0,5-2 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,1 - 1 масс % стеарата магния. Для коммерческого развития изобретения рассматриваются следующие предпочтительные фармацевтические препараты.

Таблетки с активностью 2,5 мг свободной кислоты около 1,63 масс % тригидрата моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, около 56,87 масс % безводной лактозы, около 40 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 1 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,5 масс % стеарата магния.

Таблетки с активностью 5 мг свободной кислоты около 3,25 масс % тригидрата моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, около 55,25 масс % безводной лактозы, около 40 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 1 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,5 масс % стеарата магния.

Таблетки с активностью 25 мг свободной кислоты около 16,4 масс % тригидрата моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, около 42,1 масс % безводной лактозы, около 40 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 1 масс % натриевой соли кроскармаллозы и около 0,5 масс % стеарата магния.

Таблетки с активностью 50 мг свободной кислоты около 21,6 масс % тригидрата моноватриевой соли 4-амино-1-гидроксипропилиден-1,1-бисфосфоновой кислоты, около 36,7 масс % безводной лактозы, около 40 масс % микрокристаллической целлюлозы, около 1 масс % натриевой соли

кроскармаллозы и около 0,5 масс % стеарата магния.

Фармацевтические таблетированные препараты настоящего изобретения могут также содержать один или несколько дополнительных компонентов, которые можно отобрать из широкого набора наполнителей, известных в технологии приготовления фармацевтических препаратов. В соответствии с желаемыми свойствами таблеток можно отобрать любое число компонентов (можно применять один или комбинацию компонентов) на основе известного применения их при получении таблетированных препаратов. Такие компоненты включают, но список не ограничивается ими, разбавители, средства, помогающие прессованию, дезинтегрирующие средства, смазывающие вещества, связующие, корригенты, усилители корригентов, подслащивающие вещества и консерванты.

Термин "таблетка", применяемый в описании, предназначен для обозначения прессованных фармацевтических дозированных препаратов всех форм и размеров, имеющих или не имеющих оболочки. Вещества, которые можно применять для образования оболочки, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, оксид титана, тальк, подслащивающие вещества и красители.

Фармацевтические препараты настоящего изобретения пригодны для терапии или профилактики нарушений кальциевого и фосфатного метаболизма и связанных с этими нарушениями болезней. Эти болезни можно разделить на две категории.

1. Ненормальное (эктопическое) отложение кальциевых солей, главным образом, фосфата кальция, патологическое уплотнение тканей и мальформация костей.

2. Состояния, на которые может оказать благоприятное действие снижение резорбции костей. Снижение резорбции костей должно улучшить баланс между резорбцией и образованием, уменьшить остеопороз или привести к костному нарастанию.

Снижение резорбции костей может облегчить боль, связанную с остеолитическими поражениями и снизить число случаев и/или рост этих поражений.

Эти заболевания включают остеопороз (включая дефицит эстрогена, иммобилизацию, индуцированную глюкокортикоидами, и старение), остеодистрофию, болезнь Педжета, оссифицирующий миозит (myositis ossificans), болезнь Бехтерева, злокачественную гиперкальциемию, метастазирующее костное заболевание, периодонтальное заболевание, нефролитиаз, уролитиаз, мочевого конкремент, уплотнение артерий (склероз), артрит, бурсит, неврит и тетанию.

Повышенная резорбция костей может сопровождаться патологически высокой концентрацией кальция и фосфата в плазме крови, которая будет снижаться при применении фармацевтических препаратов настоящего изобретения.

Приведенные ниже примеры даны для целей иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничение объема или

существа изобретения

ПРИМЕР 1

Методика получения таблеток с активностью 5 мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку	На 4000 таблеток
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	6,55мг	26,2г
Безводная лактоза, NF	110,45мг	441,8г
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	80,8мг	320,0г
Стеарат магния, неосязаемый порошок, NF	1,00мг	4,0г
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	2,00мг	8,0г

Активный компонент (эквивалентный 5мг безводной свободной кислоты на таблетку) предварительно смешивали с 1/3 микрокристаллической целлюлозы NF и 1/2 безводной лактозы) в мешалке с ленточной винтовой лопастью в течение 5мин при скорости вращения 20об/мин. В смесь добавляли оставшиеся 2 - 3 микрокристаллической целлюлозы NF и оставшуюся 1/2 безводной лактозы NF. Массу перемешивали в течение 10мин при скорости вращения 20об/мин. Добавляли натриевую соль кроскармеллозы и смесь перемешивали 5мин. Наконец, в смесь добавляли стеарат магния пропуская через сито 90маш и массу перемешивали дополнительно в течение 5мин при скорости вращения 20 об/мин. Смазанную смесь прессовали с образованием таблеток с 5мг активного компонента

ПРИМЕР 2

Методика получения таблеток с активностью 2,5мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	3,28мг
Безводная лактоза, NF	113,74мг
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	80,0мг
Стеарат магния, неосязаемый порошок, NF	1,00мг
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	2,00мг

Таблетки получали с применением методики примера 1

ПРИМЕР 3

Методика получения таблеток с активностью 10,0мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	13,05мг
Безводная лактоза, NF	103,95мг
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	80,0мг
Стеарат магния, неосязаемый порошок, NF	1,00мг
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	2,00мг

Таблетки получали с применением методики примера 1

ПРИМЕР 4

Методика получения таблеток с активностью 40,0мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	51,21мг
Безводная лактоза, NF	64,79мг
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	80,0мг
Стеринат магния, неосязаемый порошок, NF	1,00мг
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	2,00мг

Таблетки получали с применением методики примера 1

ПРИМЕР 5

Методика получения таблеток с активностью 25мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку	На 4000 таблеток
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	32,75мг	131,0мг
Безводная лактоза, NF	84,25мг	337,0г
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	80,0мг	320,0г
Стеарат магния, неосязаемый порошок, NF	1,00мг	4,0г
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	2,00мг	8,0г

Таблетки получали по методике примера 1

ПРИМЕР 6

Методика получения таблеток с активностью 50 мг 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты

Компоненты	На таблетку	На 2500 таблеток
Активный компонент (тригидрат моноватриевой соли)	65,5мг	163,75г
Безводная лактоза, NF	110,0мг	275,0г
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	120,0мг	320,0г
Стеарат магния, неосязаемый порошок, NF	1,5мг	3,75г
Натриевая соль кроскармеллозы NF типа А	3,00мг	7,5г

Таблетки получали с применением методики примера 1

ПРИМЕР 7 Изучение стабильности

Составы для получения таблеток активного компонента (эквивалентного 5мг безводной свободной 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфоновой кислоты на таблетку) получали в различных условиях с применением различных наполнителей. Таблетки прямого прессования получали по методике примера 1 и таблетки из влажной гранулированной массы получали способом, указанным ниже. Стабильность таблеток изучали в условиях открытых чашек при 40°C/75% относительной влажности. Были сделаны настоящие наблюдения.

1 Изменение цвета таблеток происходило в течение 2 недель в случае препаратов, которые

были изготовлены с применением влажного гранулирования и содержали безводную лактозу

2 Изменение цвета таблеток происходило в течение 4 недель в случае препаратов, которые были изготовлены с применением влажного гранулирования и содержали водную лактозу

3 Таблетки не изменяли цвет после 4 недель в случае препаратов, которые были изготовлены прямым прессованием (сухой смеси) состава для получения таблеток. Анализ активного компонента подтвердили, что не было потери активности или образования продуктов разложения в течение такого же периода времени. Таблица демонстрирует показатели стабильности препарата, полученного прямым прессованием, по сравнению с препаратом, полученным с применением влажного гранулирования

ТАБЛИЦА

Стабильность партии проб 5мг в течение трех месяцев

а) Прямое прессование				
Условия	Анализ, % от исходного			
	Открытая чашка		НДРЕ/CRC - кол-ба	
	срд	аддукт	МК - 0217	аддукт
40°C	101,2%	---	99,8%	---
40°C/75% RH	102,9%	---	98,5% 100,9%	---
60°C	100,6%	---	101,3%	---
RT ^{xx} /90%RH ^{xx}	103,5%	---	102,1%	---

^xДублированная величина

RT^{xx} - комнатная температура, RH - относительная влажность

б) Сырое гранулирование				
Условия	Анализ, % от исходного			
	Открытая чашка		НДРЕ/CRC - кол-ба	
	срд	аддукт	МК - 0217	аддукт
40°C	99,7%	---	97,0%	---

			100,0% ^{xx}	
40°C/75% RH	84,1%	15,9%	94,6% 99,7% ^{xx}	5,6% ---
60°C	92,6%	спеды ^{xxx}	94,3% 94,6%	спеды ^{xxx} спеды
RT/90%RH	101,4%	---	100,4% 99,4%	---

^{xx}С осушителем

^{xxx}Следы обозначают, что пик аддукта детектируем (около 5%), но количество его невозможно определить в условиях эксперимента

срд обозначает 4-амино-1-гидроксипутилен-1,1-бисфосфо-новую кислоту. Способ получения таблеток с влажным гранулированием

1) Безводную лактозу, апендронат - натрий и микрокристаллическую целлюлозу смешивали в подходящем по размеру смесителе

2) Смесь просеивали через сита # 30меш и затем снова перемешивали дополнительное время

3) Порошкообразную смесь гранулировали с адекватным количеством воды до образования гранул

4) Влажную массу пропускали через сито # - 5

5) Влажные гранулы сушили в сушилке в форсированном режиме при 40 - 50°C до тех пор, пока потеря при сушке при 105°C не была менее 2%

6) Сухие гранулы просеивали через подходящее сито

7) Высушенные гранулы смешивали с натриевой солью кроскармеллозы и затем со стеаратом магния

8) Таблетки получали прессованием с применением меченых гранул. Хотя в приведенном выше описании изложены принципы настоящего изобретения с примерами, приведенными для цели иллюстрации, следует понимать, что практическое использование изобретения включает все случайные вариации, адаптации, модификации, пропуска или добавления к описанным в нем способам и протоколам в пределах объема следующих формул изобретения и их эквиваленты

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71