



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39884 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K31/663, A61K47/38,
A61P19/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА НА ОСНОВІ КЛОДРОНОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ

(21) 95114854

(22) 24.07.1993

(24) 16.07.2001

(31) G 9307393.3, P 4322057.6

(32) 15.05.1993, 02.07.1993

(33) DE, DE

(86) PCT/EP93/01967, 24.07.1993

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Прайс Вальтер, DE, Мюзель Бернд, DE, Нойгебауер Гюнтер, DE, Габель Рольф-Дітер, DE

(73) РОШ ДІАГНОСТИКС, ГМБХ, DE

(56) EP-A- 0 124 027.

EP-A- 0 275 468.

EP-A- 0 336 851.

WO-A-93/21907

(57) 1. Таблетка на основе клодроновой кислоты, содержащая биологически активное и вспомогательное вещество, **отличающаяся** тем, что она содержит клодроновую кислоту или ее физиологически приемлемую соль в качестве биологически активного вещества в количестве 200-700 мг, а в качестве вспомогательного вещества - микрокристаллическую целлюлозу в количестве 5-15% в расчете на общую массу таблетки.

2. Таблетка по п. 1, **отличающаяся** тем, что она содержит биологически активное вещество в форме динатриевой соли предпочтительно в форме тетрагидрата.

3. Таблетка по любому из пп. 1-2, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит наполнитель, в частности кукурузный крахмал или тальк.

4. Таблетка по любому из пп. 1-3, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит смазку или разрыхлитель.

5. Таблетка по п. 4, **отличающаяся** тем, что смазка представляет собой физиологически приемлемую соль стеариновой кислоты, предпочтительно стеарат магния, а разрыхлитель представляет собой натрийкарбоксиметилкрахмал.

6. Таблетка по любому из пп. 1-5, **отличающаяся** тем, что содержание клодроновой кислоты составляет 420-460 мг при общей массе таблетки 750-850 мг, предпочтительно 790-810 мг.

7. Таблетка по любому из пп. 1-5, **отличающаяся** тем, что содержание клодроновой кислоты составляет 500-530 мг при общей массе таблетки 870-970 мг, предпочтительно 900-950 мг.

8. Таблетка по любому из пп. 1-5, **отличающаяся** тем, что содержание клодроновой кислоты со-

ставляет примерно 200-270 мг при общей массе таблетки 350-500 мг.

9. Способ получения таблетки по любому из пп. 1-8, включающий смешивание и прессование биологически активного и вспомогательного вещества, **отличающийся** тем, что в качестве биологически активного вещества берут фармакологически эффективное количество клодроновой кислоты и ее физиологически приемлемой соли, а в качестве вспомогательного вещества - микрокристаллическую целлюлозу, при необходимости, вместе с другими фармацевтическими вспомогательными веществами или носителями.

10. Способ по п. 9, **отличающийся** тем, что биологически активное вещество смешивают примерно с 4-8% мас. наполнителей, гранулируют вместе с обычным связующим, к полученному грануляту примешивают 5-15% мас. микрокристаллической целлюлозы до 3% мас. разрыхлителя, до 6% мас. смазки, гранулят таблетуют и, в случае необходимости, наносят покрытие для улучшения вкуса или пролонгирования высвобождения биологически активного вещества.

11. Способ по п. 10, **отличающийся** тем, что биологически активное вещество гранулируют с 6-7% мас. наполнителей, к грануляту примешивают 8-12% мас. микрокристаллической целлюлозы, до 2% мас. разрыхлителя и до 3% мас. смазки.

12. Способ по любому из пп. 10 или 11, **отличающийся** тем, что в качестве наполнителей используют кукурузный крахмал и/или тальк.

13. Способ по любому из пп. 10-11, **отличающийся** тем, что в качестве смазки используют стеарат магния, а в качестве разрыхлителя - натрийкарбоксиметилкрахмал.

14. Способ лечения остеопороза, включающий оральное введение таблеток, содержащих биологически активное и вспомогательное вещество, **отличающийся** тем, что вводят таблетку по любому из пп. 1-8, содержащую в качестве биологически активного вещества клодроновую кислоту или ее физиологически приемлемую соль в количестве 200-700 мг, а в качестве вспомогательного вещества микрокристаллическую целлюлозу в количестве 5-15% в расчете на общую массу таблетки при общей суточной дозе клодроновой кислоты 800-1100 мг.

15. Способ по п. 14, **отличающийся** тем, что клодроновую кислоту берут в количестве 420-

(19) UA (11) 39884 (13) C2

460 мг при общей массе таблетки 750-850 мг, предпочтительно 790-810 мг.

16. Способ по п. 14, **отличающийся** тем, что клодроновую кислоту берут в количестве 500-530 мг при общей массе таблетки 870-970 мг, предпочтительно 900-950 мг.

17. Способ по любому из пп. 14-16, **отличающийся** тем, что суточная доза введения составляет

1-3 таблетки, предпочтительно 2 таблетки, а упаковка содержит 30-400 таблеток.

18. Способ по п. 14, **отличающийся** тем, что клодроновую кислоту берут в количестве 200-270 мг при общей массе таблетки 350-500 мг.

19. Способ по п. 18, **отличающийся** тем, что суточная доза введения составляет 4-8 таблеток, предпочтительно 4 таблетки, а упаковка содержит 30-400 таблеток.

Изобретение относится к таблеткам с улучшенной биодоступностью биологически активного вещества - клодроновой кислоты (дихлорметиллендифосфоновой кислоты) или ее физиологически приемлемой соли с добавкой микрокристаллической целлюлозы в качестве фармацевтического вспомогательного вещества; упаковкам лекарственного средства, содержащим эти таблетки; применению клодроновой кислоты (дихлорметиллендифосфоновой кислоты) вместе с микрокристаллической целлюлозой для приготовления таблетки с улучшенной биодоступностью, а также к способу приготовления этой таблетки.

Известно, что биологически активное вещество, дихлорметиллендифосфоновая кислота, также известная под названием Клодронат (Clodronat), применяется в лекарственных средствах для лечения остеолитических метастаз в кости твердых опухолей, а также для лечения гиперкальцемии (см., например, патент ФРГ 18 13 659). Между тем, также оказалось, что бифосфонаты, как, например, клодроновая кислота или ее физиологически приемлемые соли, можно применять успешно при лечении остеопороза и остеопорозной боли.

Для лечения остеолитических метастаз нужно вводить в относительно высокой дозе в течение длительного времени, чтобы развить его действие. Препарат Ostac® в капсулах содержит биологически активное вещество в форме его натриевой соли (динатриевая соль клодроновой кислоты $\times 4H_2O$; молекулярная масса = 360 г/моль) в количестве 500 мг на капсулу.

В расчете на биологически активное вещество - клодроновую кислоту (молекулярная масса = 244,9 г/моль), это соответствует количеству примерно 340 г. Для лечения необходимо принимать 4 капсулы ежедневно, в более тяжелых случаях вплоть до 8 капсул в сутки. Это соответствует суточной вводимой дозе 1360-2720 мг клодроновой кислоты.

На основании этой необходимой высокой дозировки биологически активного вещества прежде всего разработаны формы введения, которые содержат, по возможности, высокое количество биологически активного вещества, чтобы сделать, по возможности, маленькой величину отдельных форм введения. В европейском патенте EP-0 275 468 описываются такого рода рецептуры с содержанием биологически активного вещества 80-95%.

Препарат Ostac® содержит биологически активное вещество - динатрийклодронаттетрагидрат - в количестве примерно 500 мг (соответственно 91%) при общем весе наполняющей капсулу массы примерно 550 мг.

Для некоторых пациентов по причине их состояния здоровья проблематично проглатывать капсулы такой величины с заполняющей массой 550-570 мг многократно в день в течение более продолжительного промежутка времени.

С другой стороны, из соображений лучшего соблюдения способа приема пациентами желательно снизить суточный прием до 4-8 капсул, так как опыт показывает, что, например, упорно соблюдается одно- или двухразовый прием, чем многократное введение.

В отношении требуемой общей дозы примерно 1400 мг, в более тяжелых случаях примерно 2700 мг, клодроната, которую нужно вводить ежедневно, тем самым необходимы были бы две относительно большие капсулы общей массой, по меньшей мере 1100 мг каждая. Такого рода капсулы, однако, на основании их размера невыгодны.

Задачей изобретения является разработка формы введения с повышенной биодоступностью биологически активного вещества - клодроновой кислоты, благодаря чему можно снизить вводимую ежедневно пациенту общую дозу и таким образом также уменьшать число принимаемых ежедневно форм введения, соответственно, при такой же частоте приема лекарственного средства можно применять меньшие формы введения, такие как, например, таблетки.

Неожиданно было найдено, что в качестве форм введения таблетки с добавкой микрокристаллической целлюлозы при введении человеку вызывают более высокую биодоступность биологически активного вещества по сравнению с капсулами. Благодаря этому можно снижать вводимую суточную дозу клодроновой кислоты до более низких значений.

В частности, было найдено, что предлагаемые согласно изобретению таблетки позволяют уменьшать общую суточную дозу клодроновой кислоты до величины вплоть до 60%. Это означает, что, например, вместо обычного количества 1360 мг клодроновой кислоты суточная общая доза, примерно равная 820 мг клодроновой кислоты, вызывает сопоставимый терапевтический эффект.

При условии, что пациент в обычном случае должен принимать четыре капсулы препарата Ostac® с разовой дозой примерно 340 мг клодроновой кислоты (соответственно общей суточной дозе 1360 мг клодроновой кислоты), предлагаемые согласно изобретению таблетки приводят к снижению общей суточной дозы примерно до 800-1100 мг.

Это означает, с одной стороны, уменьшение содержания биологически активного вещества на разовую дозу примерно до 200-270 мг клодроната.

вой кислоты и понижение общего веса таблетки примерно до 350-500 мг, когда нужно сохранять прием в 4 таблетки в день.

Это в особенности имеет значение для таких пациентов, которым трудно проглатывать более крупные таблетки. Благодаря уменьшению содержания биологически активного вещества создается возможность уменьшения общего веса таблетки, так что в результате получаются относительно маленькие таблетки.

Для того, чтобы достичь уменьшения частоты приема, с другой стороны, можно готовить таблетки, которые заменяют до сих пор обычный прием четырех капсул с Ostac®. Благодаря достигаемой с помощью предлагаемой согласно изобретению рецептуры превосходной биодоступности можно, в зависимости от желаемой суточной частоты приема, любым образом варьировать содержание биологически активного вещества в таблетке и таким образом получить размер таблетки в определенных пределах.

Если, например, исходя из суточной общей дозы 1360 мг клодроновой кислоты, которые до сих пор вводили за счет четырех капсул с Ostac®, и за основу берут найденную при испытании на человеке более высокую биодоступность биологически активного вещества в предлагаемых согласно изобретению таблетках, которая позволяет снижать общую дозу клодроновой кислоты примерно до 65% (соответственно, 884 мг клодроновой кислоты), то эту суточную дозу можно вводить за счет двух, трех или четырех предлагаемых согласно изобретению таблеток с содержанием биологически активного вещества по 442 мг, 295 мг или 221 мг клодроновой кислоты.

Размер таблетки таким образом можно приспособлять любым образом к соответствующей потребности. Более крупные таблетки предпочтительны в особенности тогда, когда опасаются, что пациент упорно не соблюдает многократно требуемого ежедневного приема, и предпочтителен одно- или двухразовый прием лекарственного средства в день.

Более маленькие таблетки предпочтительны в тех случаях, когда пациент сталкивается с трудностями при проглатывании более крупных таблеток, и таким образом предпочтителен прием лекарственного средства в виде более маленьких таблеток многократно в день.

При более высокой или более низкой общей суточной дозе, чем, например, описанная здесь доза 1360 мг клодроновой кислоты, установление содержания биологически активного вещества на таблетку осуществляют аналогичным образом, в зависимости от желаемых требований в отношении частоты приема и размера таблеток.

Следующие примеры поясняют некоторые предпочтительные варианты осуществления изобретения:

а) обычную Ostac® - капсулу (340 мг клодроновой кислоты) можно заменять предлагаемой согласно изобретению таблеткой с содержанием биологически активного вещества примерно 220 мг. В случае, когда используют биологически активное вещество в форме тетрагидрата натриевой соли, это означает уменьшение количества биоло-

гически активного вещества в форме введения от 500 мг до примерно 325 мг;

б) две обычных Ostac® - капсулы (общая доза 680 мг клодроновой кислоты) можно заменять предлагаемой согласно изобретению таблеткой с содержанием биологически активного вещества примерно 440 мг. Это, соответственно данным п. а), означает уменьшение количества биологически активного вещества от 1000 мг до 650 мг тетрагидрата динатрийклодроната, соответственно, в расчете на безводную форму, от 800 мг до 520 мг;

в) три обычные Ostac® - капсулы (общая доза 1020 мг клодроновой кислоты) можно заменять предлагаемой согласно изобретению таблеткой с содержанием биологически активного вещества примерно 660 мг, соответственно, двумя таблетками по 330 мг каждая;

г) четыре обычные Ostac® - капсулы (общая доза 1360 мг клодроновой кислоты) можно заменять предлагаемой согласно изобретению одной таблеткой с содержанием биологически активного вещества примерно 880 мг, соответственно, двумя таблетками примерно с 440 мг биологически активного вещества каждая, соответственно, тремя таблетками с содержанием примерно 300 мг клодроновой кислоты каждая.

В случае вышеуказанного расчета содержания биологически активного вещества в предлагаемой согласно изобретению таблетке за основу взяты результаты изучения биоэквивалентности в отношении человека, из которых следует, что прием одной таблетки с содержанием биологически активного вещества 520 мг (в расчете на безводную форму клодроната натрия) биоэквивалентен приему двух обычных Ostac® - капсул с содержанием, смотря по обстоятельствам, по 400 мг биологически активного вещества. Определение концентрации в сыворотке клодроновой кислоты в крови различных пациентов, далее, показывает сравнимые значения за промежутки времени 16 часов.

Предлагаемые согласно изобретению таблетки применяют в особенности для лечения остеопороза. Так, как в этих случаях зачастую речь идет о длительной по времени терапии, предпочтительно уменьшение суточной дозы клодроновой кислоты и таким образом сведение к минимуму возможных побочных действий имеет особое значение.

Предлагаемая согласно изобретению таблетка содержит биологически активное вещество - дихлорметилендифосфоновую кислоту - в количестве 50-900 мг, предпочтительно 200-700 мг, в расчете на содержание клодроновой кислоты. Предпочтительно используют физиологически приемлемые соли клодроновой кислоты, в особенности соли щелочных металлов, предпочтительно динатриевую соль, которая может применяться либо в виде тетрагидрата, либо в безводной форме.

Само собой разумеется, можно использовать также другие физиологически приемлемые соли, как, например, соль лития, калия, аммония или кальция, соответственно, их гидраты. Содержание в процентах биологически активного вещества (в расчете на клодроновую кислоту) составляет 10-

65% масс., предпочтительно 50-60% масс., в особенности примерно 55% масс., в расчете на общую массу ядра таблетки.

При применении тетрагидрата клодроната натрия в качестве относительной величины количество биологически активного вещества составляет предпочтительно 74-88%, в особенности примерно 80%, от общей массы таблетки.

Предлагаемая согласно изобретению добавка микрокристаллической целлюлозы составляет 1-20% масс., в расчете на общую массу ядра таблетки, в особенности 5-15% масс. или 8-12% масс. Особенно предпочтительно содержание микрокристаллической целлюлозы составляет примерно 10% масс.

Микрокристаллическую целлюлозу используют предпочтительно в виде Avicel®. Вместо микрокристаллической целлюлозы можно использовать также другие, одинаково действующие средства, как, например, другие модифицированные производные целлюлозы или полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000-6000.

Таблетка содержит, далее, одно или несколько фармацевтически обычных вспомогательных веществ или носителей, как, например, наполнители, смазки, разрыхлители, связующие или разделители при формовании. В качестве таковых принимают во внимание крахмалы (картофельный, пшеничный и кукурузный), лактозу, глюкозу, маннит, карбонат кальция, фосфат кальция, целлюлозу, тальк или другие известные для этой цели в технике продукты.

Доля фармацевтически вспомогательных веществ и носителей может колебаться в широких пределах в зависимости от выбранного содержания биологически активного вещества и, смотря по обстоятельствам, составляет 0,1-20% масс.

Доля наполнителей составляет примерно 3 - 10%, предпочтительно 5-7% масс., в расчете на общую массу таблетки. В качестве наполнителей принимают во внимание в особенности кукурузный крахмал, тальк и/или лактозу. Доля талька составляет предпочтительно примерно 3,5-5%; доля кукурузного крахмала составляет примерно 2-5%, в особенности примерно 2,5% масс.

Таблетка может содержать обычные смазки. В качестве таковых принимают во внимание предпочтительно диоксид кремния, тальк и/или стеариновую кислоту или ее соли, в особенности соли магния или кальция. Общее содержание смазок составляет вплоть до 6% масс., в расчете на общую массу таблетки.

Можно применять одну или несколько смазок, смотря по обстоятельствам, в одинаковых или разных количествах. Предпочтительно содержание смазок, смотря по обстоятельствам, составляет вплоть до 3% масс., в особенности 0,1-2% масс. Предпочтительно используют стеарат магния и/или тальк в пределах, смотря по обстоятельствам, 0,2-2% масс.

Таблетка, кроме того, кроме вышеуказанных вспомогательных веществ, может содержать еще в виде добавки разрыхлители, которые вызывают быстрый распад таблетки при контакте с желудочным соком. Такого рода разрыхлители представляют собой, например, карбоксиметилкрахмал-натрий, Crosscamellose, Crospovidon и другие

равнодействующие средства, которые могут находиться в количествах вплоть до 10% масс., предпочтительно вплоть до 3% масс., в расчете на общую массу таблетки. Предпочтительно в качестве разрыхлителя используют натрийкарбоксиметилкрахмал в пределах 1-5% масс., предпочтительно 1-2% масс.

Ядро таблетки, которое служит в качестве носительной величины для расчета вышеуказанных массовых соотношений, может быть снабжено покрытием. Покрытие может служить, с одной стороны, для того, чтобы избежать неприятного привкуса таблетки как таковой. В этом случае при приготовлении покрытия для таблетки добавляют улучшающие вкус вещества.

Покрытие, с другой стороны, может замедлять также высвобождение биологически активного вещества. Для этой цели используют вещества, которые в форме нанесенной диффузионной пленки способствуют пролонгированному высвобождению биологически активного вещества.

При изучении биодоступности оказалось, что, например, предлагаемая согласно изобретению таблетка с содержанием примерно 420-460 мг клодроновой кислоты обладает биодоступностью биологически активного вещества, которая соответствует двум обычным капсулам примерно по 340 мг клодроновой кислоты.

Общая масса этой, предлагаемой согласно изобретению таблетки, которая содержит таким образом двойное количество обычной дозы, при применении тетрагидрата клодроната натрия составляет 750-850 мг, предпочтительно 790-810 мг. При применении безводного клодроната за счет необходимой меньшей навески биологически активного вещества достигают в результате меньшего общего веса (массы) таблетки.

В этих случаях может быть целесообразным при приготовлении таблетки уменьшать долю фармацевтических вспомогательных веществ и носителей соответственно меньшей навеске биологически активного вещества в таком же соотношении.

Точно также, согласно предлагаемой изобретению рецептуре, можно готовить таблетки с содержанием биологически активного вещества 500-530 мг и с максимальным общим весом (массой) (в расчете на тетрагидрат клодроната натрия) 870-970, предпочтительно 900-950 мг. Таким образом, можно иметь в распоряжении предлагаемые согласно изобретению таблетки с разовой и двойной дозами, которые меньше по размеру и таким образом лучше орально применимы, чем это было бы согласно до сих пор известным рецептурам.

Для до сих пор обычной капсулы с содержанием биологически активного вещества 430 мг в виде клодроновой кислоты (соответственно, примерно 500 мг тетрагидрата динатрийклюдроната, соответственно, 400 мг безводного динатрийклюдроната) согласно предлагаемой в изобретении рецептуре требуются только еще примерно 220 мг биологически активного вещества, благодаря чему общая масса таблетки, как правило, составляет 395-410 мг.

Предлагаемая согласно изобретению таблетка также обладает хорошей характеристикой в от-

ношении растворения. Так, растворимая доля предлагаемой согласно изобретению дозы в 440 мг (определяется по USP - paddle - методу) уже спустя 15 минут составляет по меньшей мере 60% и спустя 30 минут - по меньшей мере 75%.

Предметом изобретения также являются упаковки лекарственного средства, содержащие 30 - 400 предлагаемых согласно изобретению таблеток для введения в суточной дозе от одной до трех, предпочтительно двух таблеток (содержание биологически активного вещества = 420-460 мг, соответственно, 500-530 мг) или четырех - восьми, предпочтительно четырех таблеток (содержание биологически активного вещества = 200-270 мг).

Предметом изобретения, далее, является применение биологически активного вещества - дихлорметилendisфосфоновой кислоты или ее физиологически приемлемой соли - вместе с микрокристаллической целлюлозой в качестве фармацевтического вспомогательного вещества для приготовления таблетки с улучшенной биодоступностью, предпочтительно таблетки обычной величины с двукратной (в два раза большей) эффективностью, по сравнению с обычной капсулой.

Предлагаемые согласно изобретению таблетки готовят обычным образом, тем, что массу для получения таблеток перед прессованием путем гранулирования (сухое гранулирование, мокрое гранулирование или распылительное гранулирование) доводят до пригодной гранулированной формы.

Как правило, желаемое количество биологически активного вещества для приготовляемой формы введения смешивают примерно с 4-8% масс. наполнителей в сухом состоянии и гранулируют вместе с обычным связующим, например, кукурузным крахмалом, или также только с водой. Сверх того, можно применять также другие способы, такие как способ уплотнения.

Таким образом полученный гранулят затем в обычной аппаратуре для смешения смешивают с 5-15% масс. микрокристаллической целлюлозы, вплоть до 6% масс. смазки и вплоть до 3% масс. разрыхлителя. После процесса смешения гранулят таблетуют или в случае необходимости предварительно еще опрыскивают ароматизирующим раствором и выдерживают для пропитки. Для улучшения вкуса готовую таблетку также можно покрывать пленкой.

Дозировочные данные в нижеследующих примерах осуществления относятся к содержанию клодроновой кислоты (молекулярная масса = 244,9). Для пересчета на содержание динатрийклодроната, безводного (молекулярная масса = 288,9) фактор пересчета составляет примерно 1,18; в случае тетрагидрата (молекулярная масса = 360,9) он составляет примерно 1,47.

Пример 1. Таблетки с содержанием биологически активного вещества 440 мг клодроновой кислоты.

а) Ниже описывается приготовление смеси в количественном отношении для 200000 таблеток с содержанием клодроновой кислоты 440 мг (соответственно 520 мг безводного клодроната натрия; соответственно 650 мг тетрагидрата клодроната натрия).

1. Клодроновая кислота в виде тетрагидрата динатриевой соли	129945,4 г
2. Кукурузный крахмал	3900,0 г
3. Тальк	5980,0 г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	2654,6 г
5. Стеарат магния	520,0 г
6. Микрокристаллическая целлюлоза	15600,0 г
Масса смеси	158600,0 г

Индивидуальные вещества по пп. 1-3 гранулируют. К грануляту затем примешивают добавки по пп. 4-6. Таким образом приготовленную массу затем прессуют в пригодных машинах в таблетки. Выход визуально безупречных таблеток составляет 177215 штук (88,6%).

б) При применении безводной формы клодроната натрия, аналогично примеру 1 а), получается следующий состав фармацевтической смеси:

1. Безводная динатриевая соль клодроновой кислоты	104000,0 г
2. Кукурузный крахмал	3121,3 г
3. Тальк	4786,0 г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	2124,6 г
5. Стеарат магния	416,2 г
6. Микрокристаллическая целлюлоза	12485,3 г
Масса смеси	126933,4 г

Приготовление гранулята и массы для изготовления таблеток осуществляют аналогично примеру 1а).

В следующей таблице приводится состав ядра таблетки:

Таблица

	Доза 440 мг
Клодронат натрия $\times 4H_2O$	649,727
Тальк	29,90
Кукурузный крахмал	19,50
Микрокристаллическая целлюлоза	78,00
Натрийкарбоксиметилкрахмал	13,273
Стеарат магния	2,6
Вес таблетки в мг	793

Таблетки пригодны в особенности для введения 2-х таблеток в день и таким образом заменяют 4 обычные Ostac - капсулы.

Пример 2. Таблетки с содержанием биологически активного вещества 509 мг клодроновой кислоты.

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1 для количества смеси для 200000 таблеток с содержанием биологически активного вещества - клодроновой кислоты - 509 мг (соответственно, 600 мг безводного клодроната натрия; соответственно, 750 мг тетрагидрата клодроната натрия) на таблетку.

1. Тетрагидрат динатриевой соли клодроновой кислоты	150000 г
2. Кукурузный крахмал	4500 г
3. Тальк	6900 г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	3063 г
5. Стеарат магния	600 г
6. Микрокристаллическая целлюлоза	18000 г
Масса смеси	183063 г

В следующей таблице приводится состав ядра таблетки:

Таблица

	Доза 509 мг
Клодронат натрия × 4H ₂ O	749,685 мг
Тальк	34,50 мг
Кукурузный крахмал	22,50 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	90,00 мг
Натрийкарбоксиметилкрахмал	15,315 мг
Стеарат магния	3,0 мг
Вес таблетки	915 мг

Таблетки в особенности пригодны для введения 2-х таблеток в день и таким образом заменяют 4 обычные Ostac - капсулы.

Пример 3. Таблетка с содержанием 678 мг клодроновой кислоты в качестве биологически активного вещества.

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1 для количества смеси для 100000 таблеток с содержанием биологически активного вещества - клодроновой кислоты - 678 мг (соответственно, 800 мг безводного клодроната натрия; соответственно, 1000 мг тетрагидрата клодроната натрия) на таблетку.

1. Тетрагидрат динатриевой соли клодроновой кислоты	99958 г
2. Кукурузный крахмал	3000 г
3. Тальк	4600г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	2042 г
5. Стеарат магния	400 г
6. Микрокристаллическая целлюлоза	12000 г
Масса смеси	122000,0 г

В следующей таблице приводится состав ядра таблетки:

Таблица

	Доза 678 мг
Клодронат натрия × 4H ₂ O	1000,0
Тальк	46,0
Кукурузный крахмал	30,0
Микрокристаллическая целлюлоза	120,0
Натрийкарбоксиметилкрахмал	20,42
Стеарат магния	4,0
Вес таблетки в мг	1220

Настоящая таблетка заменяет примерно три обычных Ostac - капсулы.

Пример 4. Таблетка с содержанием 220 мг клодроновой кислоты в качестве биологически активного вещества.

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1 для количества смеси для 300000 таблеток с содержанием биологически активного вещества - клодроновой кислоты - 220 мг (соответственно, 260 мг безводного клодроната натрия; соответственно, 325 мг тетрагидрата клодроната натрия) на таблетку.

1. Тетрагидрат динатриевой соли клодроновой кислоты	97459 г
2. Кукурузный крахмал	2925 г
3. Тальк	4485 г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	1992 г
5. Стеарат магния	390 г

6. Микрокристаллическая целлюлоза

11700 г

Вес смеси

118951 г

В нижеследующей таблице приводится состав ядра таблетки:

Таблица

	Доза 220 мг
Клодронат натрия × 4H ₂ O	324,864
Тальк	14,95
Кукурузный крахмал	9,75
Микрокристаллическая целлюлоза	39,0
Натрийкарбоксиметилкрахмал	6,64
Стеарат магния	1,30
Вес таблетки в мг	396,5

Таблетки пригодны в особенности для введения 4-х таблеток в день, в более тяжелых случаях - 8 таблеток в день. Они заменяют обычные Ostac - капсулы, общая масса которых при применении тетрагидрата клодроната натрия составляет 550 мг.

Пример 5. Таблетка с содержанием 254 мг клодроновой кислоты в качестве биологически активного вещества.

Приготовление осуществляют аналогично примеру 1 для количества смеси для 300000 таблеток с содержанием биологически активного вещества - клодроновой кислоты - 254 мг (соответственно, 300 мг безводного клодроната натрия; соответственно, 375 мг тетрагидрата клодроната натрия) на таблетку.

1. Тетрагидрат динатриевой соли клодроновой кислоты	112452 г
2. Кукурузный крахмал	3374 г
3. Тальк	5175 г
4. Натрийкарбоксиметилкрахмал	2298 г
5. Стеарат магния	450 г
6. Микрокристаллическая целлюлоза	13500 г
Масса смеси	137337 г

В следующей таблице приводится состав ядра таблетки:

Таблица

	Доза 254 мг
Клодронат натрия × 4H ₂ O	374,84
Тальк	17,25
Кукурузный крахмал	11,25
Микрокристаллическая целлюлоза	45,0
Натрийкарбоксиметилкрахмал	7,66
Стеарат магния	1,50
Вес таблетки в мг	457,5

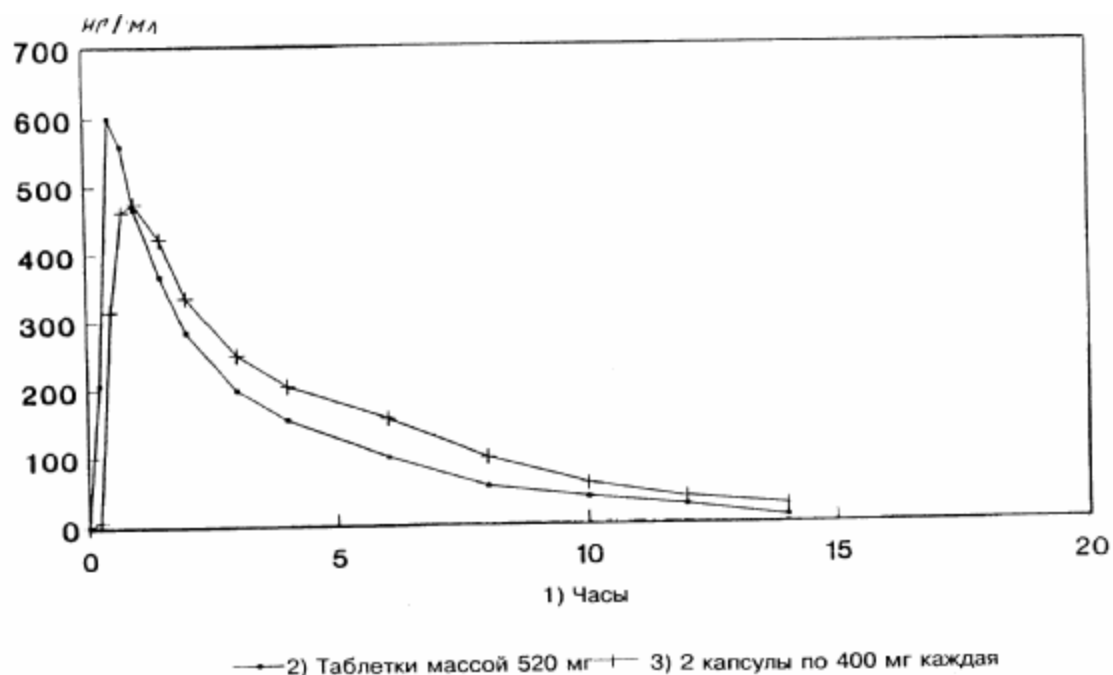
Таблетки в особенности пригодны для введения 4-х таблеток в день, в более тяжелых случаях - 8 таблеток в день. Они заменяют обычные Ostac® - капсулы, общая масса которых при применении тетрагидрата клодроната натрия составляет 550 мг.

Пример 6. 24 пациента получают обычную дозу в виде 2-х Ostac® - капсул с содержанием биологически активного вещества, каждая, 340 мг клодроновой кислоты. Концентрацию в сыворотке клодроновой кислоты определяют стандартными методами через промежуток времени 16 часов.

Изменение во времени концентрации в сыворотке следует из фиг. (кривая +).

Такая же группа пациентов получает одну таблетку с содержанием биологически активного вещества = 440 мг клодроновой кислоты.

По сравнению с группой пациентов, которую лечат с помощью Ostac[®], течение средней концентрации клодроновой кислоты в сыворотке является идентичным, т.е. она биоэквивалентна в отношении введения двух Ostac[®] - капсул.



Фиг.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22