



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39946 (13) C2

(51) 7 A61K31/445, A61K31/382,  
A61K47/00, A61K47/08,  
A61K31/79МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ХЛОРИД РАЛОКСИФЕНУ (ВАРІАНТИ)

(21) 95028203

(22) 28.02.1995

(24) 16.07.2001

(31) 08/204.915

(32) 02.03.1994

(33) US

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Гібсон Лоуел Лі, US, Хартауер Керрі Джон, US,  
Стоуерс Джуліан Леррі, US, Суїтана Стефані Енн,  
US, Тхаккар Арвінд Лавджі, IN

(73) Елі Ліллі Енд Компані, US

(56) CA, A1, 2101356, 29.01.1994.

US, 4,418,068, 29.11.1983.

Intestinal drug absorption enhancement: an overview  
/ Ewoud J. Van Hoogdaem et. al. // Pharmac. Ther.,  
vol. 44, No. 3, 1989, p. 407-443

(57) 1. Фармацевтический препарат для перорального применения, содержащий хлорид ралоксифена в сочетании с поверхностно-активным веществом, поливинилпирролидоном и водорастворимым разбавителем, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой эфир жирной кислоты сорбитана или эфир жирной кислоты полиоксиэтиленсорбитана; и водорастворимый разбавитель представляет собой полиол или сахар.

2. Препарат по п. 1, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой эфир жирной кислоты полиоксиэтиленсорбитана.

3. Препарат по п. 1 или 2, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

4. Препарат по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что водорастворимый разбавитель представляет собой сахар.

5. Препарат по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что водорастворимый разбавитель представляет собой лактозу.

6. Препарат по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что он дополнительно содержит смазывающее вещество и разрыхлитель.

7. Препарат по п. 6, отличающийся тем, что смазывающее вещество является стеаратом магния или стеариновой кислотой, а разрыхлитель - структурированным поливинилпирролидоном.

8. Препарат по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что он дополнительно содержит пленочное покрытие.

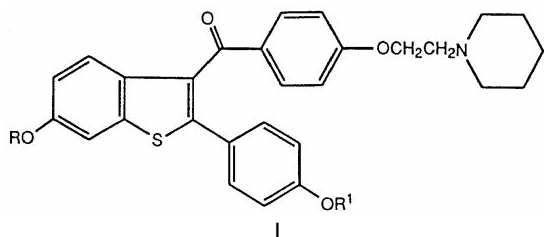
9. Фармацевтический препарат для перорального применения, содержащий хлорид ралоксифена в сочетании с поливинилпирролидоном и стеаратом магния, отличающийся тем, что он также содержит полисорбат 80 и лактозу.

10. Препарат по п. 9, отличающийся тем, что он дополнительно содержит разрыхлитель.

11. Препарат по п. 10, отличающийся тем, что разрыхлитель представляет собой структурированный поливинилпирролидон.

12. Препарат по п. 9 или 10, отличающийся тем, что он дополнительно содержит пленочное покрытие.

Некоторые бензотиофены общей формулы

где R и R<sup>1</sup> представляют собой независимо друг от друга водород, COR<sup>2</sup> или R<sup>3</sup>;R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-хлор-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-группу, фенил или моно- или дизамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом фенил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гидрокси-, нитро-, хлор-, фтор- или три(хлор или фтор) метил;R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил или бензил; или их фармацевтически приемлемые соли;

являются нестероидными антиэстрогенными и антиандрогенными средствами. Эти соединения применяются при лечении опухолей молочной и предстательной железы, фиброзно-цистозного

C2  
(13)39946  
(11)UA  
(19)

заболевания молочной и предстательной железы. Соединения общей формулы I описаны в патенте США 4418068 (выдан в ноябре 1983 г.). В этом патенте описано получение данных соединений, а также их применение для антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. Также описано получение фармацевтических композиций для антиэстрогенной и антиандрогенной терапии.

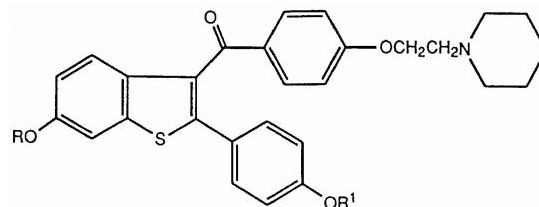
Ралоксифен, представляющий собой 6-гидрокси-2(4гидроксифенил)3[4(2пиперидиноэтокси)бензоил]бензо[*b*]тиофен, является особенно полезным соединением из этой серии бензотиофенов. Ралоксифен конкурентно ингибирует активность эстрогена в ряде моделей *in vitro* и *in vivo* (Black, Jones, Falcone, Life Sci., 32, 1031-1036 (1983); Knecht, Tsai-Morris, and Catt, Endocrinology, 116, 1771-1777 (1985); and Simard and Labrie, Mol. Cell. Endocrinology, 39, 141-144 (1985)). Рассматриваемое соединение также проявляет некоторую эстрогенноподобную активность в добавление к его антагонистическому действию на эстроген (Ortmann, Emons, Knuppen and Catt, Endocrinology, 123, 962-968 (1963)). В недавно опубликованном сообщении указывается, что ралоксифен может быть использован при лечении остеопороза у женщин в постклимактерический период (Turner, Sato, and Bryant, Journal of Clinical Investigations (в печати)).

Соединения формулы I могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых солей. Особенно полезной фармацевтически приемлемой солью ралоксифена является его хлоргидрат. В виде такой соли ралоксифен легко получают при добавлении хлористого водорода к раствору ралоксифена в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или метанол. Однако растворимость хлоргидрата ралоксифена в воде оказалась намного ниже ожидаемой для хлоргидрата органической соли, содержащей две фенольные гидроксильные группы. Такая низкая растворимость до некоторой степени ограничивала биологическую пригодность предпочтительной солевой формы. Другим значительным барьером для оптимальной и постоянной абсорбции гидрохлорида ралоксифена является его гидрофобность.

Для преодоления ограниченной биологической применимости настоящее изобретение предлагает применяемые орально фармацевтические препараты, содержащие ралоксифен, его сложные или простые эфиры или их фармацевтически приемлемые соли в комбинации с гидрофильными наполнителями, причем такие препараты имеют повышенную растворимость в водной среде. Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает получение орально применяемых фармацевтических препаратов, содержащих ралоксифен, его сложные или простые эфиры или его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с поверхностно-активным веществом, водно-растворимым разбавителем и необязательно гидрофильным связывающим веществом. Также настоящее изобретение позволяет получить фармацевтические рецептуры, содержащие смазывающее вещество и диспергирующую добавку.

Настоящее изобретение обеспечивает получение орально применяемых фармацевтических

препаратов, содержащих ралоксифен, его простой или сложный эфир или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с поверхностно-активным веществом, водно-растворимым разбавителем и необязательно гидрофильным связывающим веществом. Ралоксифен, его сложные и простые эфиры представлены следующей формулой:



где R и R¹ представляют независимо друг от друга водород, COR² или R³;

R² представляет водород, C₁-C₁₄-алкил, C₁-C₃-хлоралкил, C₁-C₃-фторалкил, C₅-C₇-циклоалкил, C₁-C₄-алкокси-группу, фенил или моно- или дизамещенный C₁-C₄-алкилом фенил, C₁-C₄- алкокси-, гидрокси-, нитро-, хлор-, фтор- или три(хлор или фтор)метил;

R³ представляет собой C₁-C₄-алкил, C₅-C₇-циклоалкил, бензил.

Ралоксифен представляет собой соединение, где заместители R и R¹ представляют собой атом водорода.

Получение указанных соединений описано в патенте США 4418068, который включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Химик-фармацевт без труда поймет, что данные вещества могут эффективно использоваться в виде сложного или простого эфира, образованного с одной из двух или с обеими фенольными гидроксильными группами. Получение настоящих сложных и простых эфиров также описано в патенте США 4418068.

Общие химические термины, использовавшиеся в вышеуказанной формуле имеют их обычное значение. Под термином "C₁-C₁₄-алкил" подразумевается линейная или разветвленная цепочка атомов углерода, содержащая от одного до 14 атомов углерода. Типичными C₁-C₁₄-алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил, 2-метилпентил, н-октил, децил, 2-метилдецил, 2,2-диметилдецил, ундецил, додецил и им подобные. Термин "C₁-C₁₄-алкил" включает в себя термин "C₁-C₄-алкил". Типичными C₁-C₄-алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Под термином "C₁-C₃-хлоралкил" и "C₁-C₃-фторалкил" подразумевается метил, этил, пропил и изопропил, в которых любое число атомов водорода замещено на атом хлора или фтора, причем может быть замещено от одного атома и до полного замещения. Типичными C₁-C₃-хлоралкильными группами являются хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,1,2,2-тетрахлорэтил, 1,2,2,2-тетрахлорэтил, пен-

тахлорэтил, 3-хлорпропил, 2-хлорпропил, 3,3-дихлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 2,2-дихлорпропил, 3,3,3-трихлорпропил, 2,2,3,3,3-пентахлорпропил. Типичными  $C_1$ - $C_3$ -фторалкильными группами являются фторметил, дифторметил, три-фторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 1,2,2,2-тетрафторэтил, пентафторэтил, 3-фторпропил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил, 2,3-дифторпропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил и 2,2,3,3,3-пентафторпропил.

Под термином " $C_5$ - $C_7$ -циклоалкил" подразумеваются циклические углеводородные группы, содержащие от пяти до семи атомов углерода.  $C_1$ - $C_3$ -циклоалкильные группы представляют собой циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Под термином " $C_1$ - $C_4$ -алкокси" подразумеваются такие группы, как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси- группы и им подобные.

Под термином "фармацевтически приемлемые соли" подразумеваются солевые формы ралоксифена, его простых и сложных эфиров, физиологически подходящие для фармацевтических целей. Фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы при кислотном присоединении первичного, вторичного, третичного или четвертичного аммония, щелочного или щелочноземельного металла к ралоксифену, его простому или сложному эфиру. В общем случае кислотно-аддитивные соли получают взаимодействием кислоты с соединением формулы I, в котором заместители  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  принимают значения, определенные выше.

Соли щелочных и щелочно-земельных металлов в общем случае получают взаимодействием гидроокиси требуемого металла с соединением формулы I, в котором хотя бы один из заместителей  $R$  в  $R^1$  представляет собой атом водорода.

Кислоты, используемые обычно для получения таких кислотно-аддитивных солей, представляют собой неорганические кислоты, такие как соляная, бромоводородная, йодоводородная, серная и фосфорная,

а также органические кислоты, такие как толуолсульфо кислота, мотансульфо кислота, щавелевая, парабромфенилсульфо кислота, угольная, янтарная, лимонная, бензойная и уксусная кислоты и родственные неорганические и органические кислоты.

Такие фармацевтически приемлемые соли включают в себя сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, соли аммония, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, соли декановой, гептановой, капроновой и каприновой кислот, акрилат, формиат, изобутилат, оксалат, малонат, сукцинат, субарат, соль себаиновой, фумаровой, гиппуровой, малеиновой кислот, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, -гидроксibuтират, гликолат, тартрат, метан-

суль-фонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, соль миндальной кислоты, аммониевая, магниевая, тетраметиламмониевая, калиевая, триметиламмониевая, натриевая, метиламмониевая, кальциевая и им подобные соли.

Под термином "гидрофильное связывающее вещество" подразумевается связывающее вещества, обычно используемые в фармацевтических препаратах, такие как поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, сахароза, декстроза, кукурузная патока, полисахариды (включая камедь, трагакант, кизельгур и альгинаты), желатин и производные целлюлозы (включая гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу).

Под термином "поверхностно-активное вещество", используемом здесь, подразумеваются ионные и неионные поверхностно-активные или смачивающие агенты, обычно используемые в фармацевтических препаратах, такие как этоксилированное касторовое масло, полиглицозилированные глицериды, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, полксамеры, полиокси-этилированные сложные эфиры сорбита и жирных кислот, производные полиоксиэтилена, их моноглицериды или этоксилированные производные, их диглицериды или полиоксиэтиленовые производные, докусат (*docusate*) натрия, лаурилсульфат натрия, желтая кислота или ее производные, лецитины и фосфолипиды.

Под термином "водорастворимый разбавитель" подразумеваются соединения, обычно используемые в фармацевтических рецептурах, такие как сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая мальтодекстрин и декстраты), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит) и циклодекстрины.

Под термином "дезинтегрирующая добавка" подразумеваются такие соединения, как крахмалы, глины, целлюлозы, альгиниты, резины, поперечно-сшитые полимеры (такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон и поперечно-сшитая натрий-карбоксиметил-целлюлоза), крахмал-гликолат натрия, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и соевые полисахариды. В качестве дезинтегрирующей добавки предпочтительны поперечно-сшитые полимеры, наиболее предпочтителен поперечно-сшитый поливинилпирролидон.

Под термином "смазывающее вещество" подразумеваются вещества, часто используемые в качестве смазки или обеспечивающие скольжение при изготовлении фармацевтических препаратов, такие как тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, коллоидный диоксид кремния, карбонат магния, силикат кальция, оксид магния, микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы, минеральное масло, парафины, натриевая соль бегеновой кислоты, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия и гидрогенизированные растительные масла. В качестве смазывающего вещества предпочтительны стеа-

рат магния и стеариновая кислота, наиболее предпочтителен стеарат магния.

Хотя все препараты настоящего изобретения обладают повышенной растворимостью в водной среде и, следовательно, можно ожидать более высокой биодоступности, некоторые препараты являются более предпочтительными. Предпочтительно поверхностно-активное вещество (ПАВ) представляет собой анионное или неионное ПАВ. Конкретными примерами ПАВ из этой предпочтительной группы являются лаурилсульфат натрия, докусат натрия, этоксилированное касторовое масло, полиглицолизированные глицериды, ацетилованные моноглицериды, сорбитановые эфиры жирных кислот, полксамеры, полиоксиэтилированные сорбитановые эфиры жирных кислот, производные полиоксиэтилена, моноглицериды или их этоксилированные производные и диглицериды или их полиоксиэтилированные производные. Предпочтительно водорастворимый разбавитель представляет собой сахар или полиол. Если в рецептуре присутствует гидрофильное связывающее вещество, то предпочтительно оно представляет собой сахарозу, декстрозу, кукурузный сироп, желатин, производное целлюлозы или поливинилпирролидон.

Некоторые рецептуры настоящего изобретения являются более предпочтительными. Более предпочтительным ПАВ является неионное ПАВ, такое как этоксилированное касторовое масло, полиглицолизированные глицериды, ацетилованные моноглицериды, сорбитановые эфиры жирных кислот, полксамеры, полиоксиэтилированные сорбитановые эфиры жирных кислот, производные полиоксиэтилена, моноглицериды или их этоксилированные производные и диглицериды или их полиоксиэтилированные производные. Более предпочтительным водорастворимым разбавителем является сахар, такой как лактоза, сахароза или декстроза. Более предпочтительным гидрофильным связывающим веществом является производное целлюлозы или поливинилпирролидон.

Некоторые препараты настоящего изобретения являются наиболее предпочтительными. Наиболее предпочтительным ПАВ является полиоксиэтилированный сорбитановый эфир жирной кислоты, такой как полисорбат 80. Наиболее предпочтительным водорастворимым разбавителем является лактоза. Наиболее предпочтительным гидрофильным связывающим веществом, если оно присутствует в препарате, является поливинилпирролидон.

Применяемые орально композиции настоящего изобретения готовятся и используются в соответствии с методами, которые хорошо известны в фармацевтической химии (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed. / Ed. A.Osel, 1985).

Например, композиции настоящего изобретения могут быть использованы в виде твердых дозирующих форм, таких как таблетки и капсулы. Предпочтительно композиции приготавливаются в виде таблеток. Такие таблетки получают путем мокрого гранулирования или путем прямого прессования.

Таблетки настоящего изобретения получают с использованием обычных технологий таблетирования. Общий способ получения включает смешение ралоксифена, его сложного эфира, простого эфира или его соли, водорастворимого разбавителя и необязательно части диспергирующего агента. Затем полученную смесь гранулируют с раствором гидрофильного связывающего вещества и ПАВ в воде и/или органическом растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, метилхлорид и ацетон, и подвергают помолу, если это необходимо. Полученные гранулы сушат и уменьшают до приемлемого размера. Любые другие ингредиенты, такие как смазывающие вещества (например, стеарат магния) и дополнительный диспергирующий агент, добавляют к гранулам и перемешивают. Эту смесь затем прессуют с получением таблеток необходимой формы и размера с использованием обычных таблетующих машин, таких как роторный таблетующий пресс. Таблетки могут быть покрыты пленкой по технологии, известной в данной области.

Капсулы настоящего изобретения также получают по обычным методикам капсулирования. Общий способ получения включает смешение ралоксифена, его сложного эфира, простого эфира или его соли, водорастворимого разбавителя и необязательно части диспергирующего агента. Затем полученную смесь гранулируют с раствором гидрофильного связывающего вещества и ПАВ в воде и/или органическом растворителе и, если это необходимо, подвергают помолу. Полученные гранулы сушат и уменьшают до приемлемого размера. Любые другие ингредиенты, такие как смазывающие вещества (например, коллоидный диоксид кремния) добавляют к гранулам и перемешивают. Полученной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы необходимого размера с помощью обычных машин для заполнения капсул.

Следующие примеры являются только иллюстрирующими примерами и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Таблетки могут быть получены с использованием ингредиентов и методик, описанных ниже.

#### Препарат 1

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	200,00
Поливинилпирролидон	15,75
Полисорбат 80	5,25
Лактоза безводная	264,62
Поперечно-сшитый поливинил-пирролидон	31,50
Стеариновая кислота	5,25
Стеарат магния	2,63

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы и части поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 30. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния и

оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 525 мг.

Препарат 2

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	200,00
Поливинилпирролидон	25,75
Полисорбат 80	5,75
Лактоза безводная	132,06
Декстроза	132,06
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	31,50
Стеариновая кислота	5,25
Стеарат магния	2,63

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы, декстрозы и части поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют со спиртовым раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 525 мг.

Препарат 3

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	200,00
Гидроксипропилцеллюлоза	16,00
Лаурилсульфат натрия	10,00
Декстроза	154,00
Поперечно-сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	16,00
Стеарат магния	4,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, декстрозы и поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы гранулируют с водным раствором гидроксипропилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 400 мг.

Препарат 4

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	30,00
Лактоза безводная	144,00
Лактоза водная, высушенная распылением	36,00
Поливинилпирролидон	12,00
Полисорбат 80	2,40
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	14,40
Стеарат магния	1,20

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80.

Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 5

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	30,00
Лактоза безводная	160,00
Гидроксипропилцеллюлоза	11,00
Полосамер	7,00
Поперечно-сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	23,00
Стеариновая кислота	7,00
Стеарат магния	2,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы и поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы гранулируют с водным раствором полосамера и гидроксипропилцеллюлозы. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и стеариновой кислотой. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 6

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	30,00
Лактоза	89,00
Декстроза	89,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,00
Лаурилсульфат натрия	5,00
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	12,00
Стеариновая кислота	5,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы, декстрозы и поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 7

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	60,00
Лактоза безводная	156,00
Поливинилпирролидон	7,20
Полисорбат 80	7,20
Стеарат магния	2,40

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы в поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

#### Препарат 8

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	60,00
Лактоза безводная	120,00
Лактоза водная, высушенная распылением	30,00
Поливинилпирролидон	12,00
Полисорбат 80	2,40
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	14,40
Стеарат магния	1,20

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

#### Препарат 9

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	60,00
Маннит	77,00
Декстроза	73,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза	7,00
Полисорбат 80	4,00
Натрий-крахмал гликолат	14,00
Стеариновая кислота	4,00
Стеарат магния	1,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, маннита, декстрозы и натрий-крахмал гликолата гранулируют с водным раствором полисорбата 80 и гидроксипропилметилцеллюлозы. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

#### Препарат 10

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	150,00
Лактоза безводная	41,00
Лактоза водная, высушенная распылением	10,25
Поливинилпирролидон	11,50

Полисорбат 80	2,30
Стеарат магния	1,15

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.

#### Препарат 11

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	150,00
Лактоза водная, высушенная распылением	56,00
Поливинилпирролидон	7,00
Полисорбат 80	1,20
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	13,80
Стеарат магния	2,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.

#### Препарат 12

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	150,00
Лактоза безводная	52,40
Полисорбат 80	4,60
Поливинилпирролидон	11,50
Полиэтиленгликоль 8000	11,50

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с полиэтиленгликолем 8000. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.

Капсулы могут быть приготовлены с использованием ингредиентов и методик, описанных ниже.

#### Препарат 13

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	30,00
Лактоза водная, высушенная	

распылением	178,30
Лаурилсульфат натрия	4,60
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	9,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,90
Коллоидный диоксид кремния	5,00

Смесь хлоргидрата ралоксифона, водной лактозы, высушенной распылением, в поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размером 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.

Препарат 14

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	60,00
Лактоза водная, высушенная распылением	148,30
Лаурилсульфат натрия	4,60
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	9,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,90
Коллоидный диоксид кремния	1,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и поперечно-

сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размером 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.

Препарат 15

Ингредиенты	Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена	150,00
Лактоза водная, высушенная распылением	58,30
Лаурилсульфат натрия	4,60
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон	9,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,90
Коллоидный диоксид кремния	1,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размера 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.

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 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

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