



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90700

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/55

A61K 47/26

A61K 47/34

A61K 47/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОРАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ НЕГАЙНОГО ВИДІЛЕННЯ НА ОСНОВІ СЛАБОВОДОРОЗЧИННОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ

1

2

(21) а200708357

(22) 20.12.2005

(24) 25.05.2010

(86) PCT/EP2005/056970, 20.12.2005

(31) 04106933.7

(32) 23.12.2004

(33) EP

(31) 60/638,111

(32) 23.12.2004

(33) US

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

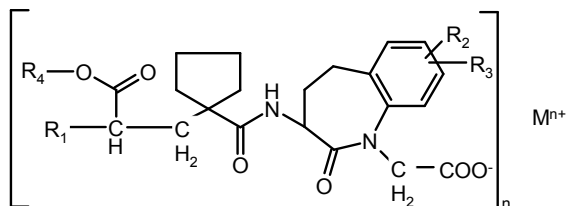
(72) СИНГХ СУКХДЖИТ, IN, ДЖАІН РАДЖЕШ, IN,
КУМАР РОХІТ, IN, ДЕ ВІНТЕР МАРИУС Л., NL(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL, ПАНА-
ЦЕА БІОТЕК ЛТД, IN

(56) WO 2004062692 A

WO 03068266 A

EP 0830863 A

EP 0733642 A

(57) 1. Оральна композиція негайного виділення
діючої речовини загальної формули

(I)

де:

R₁ - вибраний з (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, який може бути заміщений (C₁-C₆)алкокси, феніл(C₁-C₆)-алкілом, та фенілокси(C₁-C₆)-алкілу, у якому фенільна група може бути заміщена (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси або галогеном, та нафтил(C₁-C₆)-алкілу,

R₂ та R₃ є обидва незалежно один від одного водень або галоген,

R₄ - біолабільна ефіроутворююча група,

M - водень або іон металу, переважно іон дво-
валентного металу,

n - 1, 2 або 3;

яка

a) містить зазначену діючу речовину у кількості до 65 % загальної маси композиції;

b) містить принаймні 10 мас. % лужної сполуки або суміші лужних сполук;

c) містить від 0,1 до 10 мас. % однієї або кількох поверхнево-активних речовин,

d) за бажанням містить допоміжні матеріали у кількості від 1 % до 45 % від загальної маси композиції.

2. Оральна композиція негайного виділення за п. 1, у якій лужна сполука вибрана з неорганічних та органічних лужних сполук, як-от бікарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, цитрат натрію, тріс-буферний розчин, триетаноламін, гідроксиди лужних металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид магнію, фосфати лужних металів, наприклад, вторинний кислий фосфат калію, та меглумін, або суміші зазначених лужних сполук.

3. Оральна композиція негайного виділення за будь-яким з пп. 1-2, у якій поверхнево-активна речовина є гідрофільною.

4. Оральна композиція негайного виділення за п. 3, у якій гідрофільна поверхнево-активна речовина вибрана з кремофорів, полуксамерів, ефірів поліоксіетиленсорбітану, докузату та фармацевтично прийнятних солей докузату або їх сумішей.

5. Оральна композиція негайного виділення за п. 4, у якій поверхнево-активна речовина вибрана з докузату натрію, докузату калію, докузату кальцію.

6. Оральна композиція негайного виділення за пп. 1-5, у якій M - це кальцій у 2+ формі.

7. Оральна композиція негайного виділення за будь-яким з пп. 1-6, у якій масове співвідношення між поверхнево-активною речовиною та діючою речовиною становить від 1:200 до 1:5.

8. Оральна композиція негайного виділення за будь-яким з пп. 1-7, у якій масове співвідношення між діючою речовиною та лужною сполукою становить від 1:6 до 1:0.5.

9. Оральна композиція негайного виділення за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що

(13) C2

(11) 90700

(19) UA

е) за бажанням пресують суміш у таблетки, після чого за бажанням наносять покриття або заповнюють сумішшю капсули.

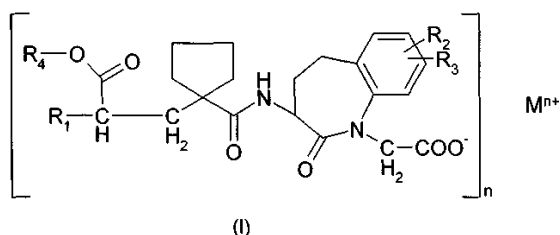
17. Спосіб за п. 16, у якому поверхнево-активною речовиною є докузат натрію і де доданий докузат перед змішуванням подрібнюють шляхом криогенного помелу.

$n - 1, 2$ або 3 .

[0004] Мета цього винаходу полягає у створенні альтернативної оральної композиції для зазначеної сполуки формули I, яка б мала значно

більшу біодоступність у порівнянні із зазначеною діючою речовиною у складі традиційних композицій, була б досить стабільною для широкого вжитку, а також могла використовуватися для виготовлення композицій з високим вмістом діючої речовини при прийнятному обсягу. Також метою цього винаходу є створення композиції, яку можна було б одержувати за звичайною технологією на звичайному обладнанні, що не потребувало б великих капіталовкладень.

[0005] Поставлена мета згідно з винаходом досягається оральною композицією негайного виділення на основі слаблорозчинної діючої речовини загальної формули



де:

R₁ - обраний з-поміж (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, який може бути заміщений (C₁-C₆)алкокси, феніл-(C₁-C₆)-алкілом, та фенілокси-(C₁-C₆)алкілу, у якому фенільна група може бути заміщена (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси або галогеном, та нафтил-(C₁-C₆)-алкілу,

R₂ та R₃ є обидва незалежно один від одного водень або галоген,

R₄ - біолабільна ефірутворююча група,

M - водень або іон металу, переважно іон двохвалентного металу.

n - 1, 2 або 3;

у якій

а) зазначена діюча речовина складає до 65% загальної маси композиції;

б) міститься принаймні 10мас.% лужної сполуки або суміші лужних сполук;

с) міститься від 0,1 до 10мас.% однієї або кількох поверхнево активних речовин;

д) за бажанням містяться допоміжні матеріали у кількості від 1% до 45% від загальної маси композиції.

[0006] M обраний з-поміж Li⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ та Zn²⁺, переважно Ca²⁺. (C₁-C₆)-алкіл визначається як пряма або розгалужена алкільна група з 1-6 атомами вуглецю. (C₁-C₆)-алкокси визначається як пряма або розгалужена алкоксигрупа з 1-6 атомами вуглецю. R₁ - переважно фенілетил, R₂ та R₃ - переважно водень, а R₄ - переважно етил.

[0007] Сполуки загальної формули (I) описані у EP0733642 та WO 03/059939.

[0008] Переважною сполукою є кальцієва сіль 1Н-1-бензазепин-1-оцтової кислоти, 3-[[[1-[2-(етоксикарбоніл)-4-фенілбутил]циклопентил]карбоніл]амін]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-. Найкраще ця сполука застосовується у 3S,2'R формі. Ця сполука надалі називається сполукою S-Ca, відповідна кислота (1Н-1-бензазепин-1-оцтова кислота, 3-[[[1-[2-(етоксикарбоніл)-4-фенілбутил]циклопентил]карбоніл]амін]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-) називається сполукою S-H, а

відповідна сіль S-α-метилбензиламіну - сполукою S-Mba.

[0009] Діюча речовина формули (I) звичайно становить від біля 0,1 до 60мас.%, переважно від 1 до 45мас.%, а оптимально 10 до 45мас.%. За бажанням діючу речовину можна застосовувати у мікронізованій формі.

[0010] Наступні визначення наведені для кращого розуміння певних термінів, які вживаються у межах цього винаходу.

"Негайне виділення" означає, що принаймні 75% дози ліків переходить у розчинну форму протягом 90 хвилин.

«Досить стабільне для широкого вжитку» означає прийнятну хімічну та фізичну стабільність при зберіганні протягом одного року у звичайних умовах, переважно протягом принаймні 2 років, ще краще протягом принаймні 3 років, а оптимально протягом принаймні 5 років. "Прийнятна хімічна стабільність" означає, що розкладається не більше 5% діючої речовини протягом терміну зберігання, переважно не більше 3%, а оптимально не більше 1%. "Прийнятна фізична стабільність" означає, що зовнішній вигляд таблетки суттєво не змінюється, вона не розсипається, коли її виймають з конволюти наприкінці терміну зберігання, а тривалість розчинення збільшується не більш як на 20%. Фізична стабільність є прийнятною за умови, що принаймні 70% діючої речовини розчиняється за 60 хвилин протягом усього терміну зберігання. Термін "мікронізований" стосується розміру часток, коли більше 95% часток за обсягом мають розмір менше 75 мікрон.

[0011] Лужна сполука обрана з-поміж неорганічних та органічних лужних сполук, як от бікарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, цитрат натрію, трис-буферний розчин, триетаноламін, гідроксиди лужних металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид магнію, фосфати лужних металів, наприклад, вторинний кислий фосфат калію, та меглумин. Можна також застосовувати суміші цих лужних сполук. Переважними лужними сполуками є бікарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію та карбонат кальцію. Найкращою лужною сполукою є бікарбонат натрію.

[0012] Лужну сполуку звичайно вживають у кількості принаймні 10% від загальної маси композиції. Якщо це карбонат, він переважно становить 50% загальної маси композиції, переважно принаймні 55мас.%, а оптимально принаймні 60мас.%.

[0013] Переважно вживають гідрофільні поверхнево активні речовини, зокрема, обрані з-поміж неіонних та аніонних ПАР. Приклади неіонних ПАР - ефіри поліоксіетиленсорбітану, кремофори та полуксамери. Аніонними ПАР є, наприклад, лаурилсаркозинат натрію, докузат та фармацевтично прийнятні солі докузату. Можна також застосовувати суміші цих ПАР. Краще застосовувати ефіри поліоксіетиленсорбітану, лаурилсаркозинат натрію, докузат та фармацевтично прийнятні солі докузату. Найкращими є докузат кальцію, докузат натрію та докузат калію. Оптимальною поверхнево активною речовиною є докузат натрію. Докузати

продаються на ринку (наприклад, від виробника фірми Sigma Aldrich).

[0014] Докузати звичайно випускаються у вигляді кубиків зі стороною близько 1см. Їх можна додавати до сухої суміші інгредієнтів після криогенного помелу (тобто помелу при низькій температурі, наприклад, після охолодження твердим двооксидом вуглецю або рідким азотом) або у вигляді розчину, наприклад, у діхлорметані, етилацетаті або метил-трет-бутилєтері. Або ж докузат можна осаджувати разом з діючою речовиною з органічного розчину, який містить діючий інгредієнт та докузат, шляхом додання антирозчинника, наприклад, гексану.

[0015] ПАР звичайно становить від 0,1% до 10% від загальної маси композиції, переважно від 0,5 до 2,5%, краще від 0,8 до 1,5мас.%, а оптимально приблизно 1,0мас.%.

[0016] Масове співвідношення між поверхнево активною речовиною та діючою речовиною переважно становить від 1:200 до 1:5, краще від 1:30 до 1:10, а оптимально біля 1:15. Масове співвідношення між діючою речовиною та лужною сполукою переважно становить від 1:6 до 1:0,5, краще від 1:5 до 1:1,5, а оптимально біля 1:4. Масове співвідношення між ПАР та лужною сполукою переважно становить від 1:2000 до 1:5, краще від 1:100 до 1:10, оптимально біля 1:60.

[0017] За бажанням композиція містить допоміжні матеріали у кількості до 45% від загальної маси композиції, переважно від 1% до 45%. Приклади таких допоміжних матеріалів:

а) Зв'язуючі, як акація, альбінова кислота та її солі, похідні целюлози, метилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксіпропилцелюлоза, алюмосилікат магнію, поліетиленгліколь, смоли, полісахаридні кислоти, бентоніти, гідроксіпропилметилцелюлоза, желатин, полівінілпіролідон, сополімер полівінілпіролідону з вінілацетатом, крос-повідон, повідон, поліметакрилати, гідроксіпропилцелюлоза, крохмаль, переджелатинізований крохмаль, етилцелюлоза, трагакант, декстрин, мікрокристалічна целюлоза, сахароза або глюкоза та подібні.

б) Дезінтегранти, як крохмалі, переджелатинізований кукурудзяний крохмаль, переджелатинізований крохмаль, целюлози, зшита карбоксиметилцелюлоза, крос-повідон, зшитий полівінілпіролідон, альгінатний комплекс кальцію або натрію, глини, альгірати, смоли або крохмаль-гліколят натрію та будь-які дезінтегранти, застосовані у виробництві таблеток.

с) Наповнювачі, як лактоза, карбонат кальцію, фосфат кальцію, вторинний кислий фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, порошок целюлози, декстроза, декстрати, декстран, крохмалі, переджелатинізований крохмаль, сахароза, ксилітол, лактітол, манітол, сорбітол, хлорид натрію, поліетиленгліколь та подібні.

д) Стабілізатори - антиоксиданти, буферні розчини, кислоти тощо.

е) Мاستила, як от стеарат магнію, гідроксид кальцію, тальк, колоїдний двооксид кремнію, стеарилфумарат натрію, гідрогенована рослинна олія, стеаринова кислота, гліцерилбегенат, стеарати магнію, кальцію та натрію, воски, Стеаровет, бор-

на кислота, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, DL-лейцин, поліетиленгліколі, олеат натрію, лаурилсульфат натрію та інші.

ф) Змочувачі - олеїнова кислота, гліцерилмоностеарат, сорбітанмоноолеат, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат,

поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, поліоксіетиленсорбітанмонолаурат, олеат натрію, лаурилсульфат натрію тощо.

г) Розбавники - лактоза, крохмаль, манітол, сорбітол, декстроза, мікрокристалічна целюлоза, двохосновний фосфат кальцію, розбавники на основі сахарози, кондитерський цукор, одноосновний сульфат кальцію моногідрат, сульфат кальцію дигідрат, лактат кальцію тригідрат, декстрати, інозитол, гідролізовані тверді злаки, амілоза, порошок целюлози, карбонат кальцію, гліцин, бентоніт та подібні.

h) Протиприлипальні засоби або ковзальні агенти - тальк, кукурудзяний крохмаль, DL-лейцин, лаурилсульфат натрію, стеарати магнію, кальцію та натрію тощо.

і) Фармаційно сумісні носії, як от акація, желатин, колоїдний двооксид кремнію, гліцерофосфат кальцію, лактат кальцію, мальтодекстрин, гліцерин, силікат магнію, казеїнат натрію, соєвий лецитин, хлорид натрію, трикальційфосфат, дікалійфосфат, стеароїллактат натрію, карагенін, моногліцерид, дигліцерид, переджелатинізований крохмаль та подібні.

[0018] Готова композиція переважно має форму гранул, пресованих таблеток або капсул.

[0019] Описану композицію можна готувати відомими прийомами на звичайному обладнанні. Цей винахід також передбачає спосіб одержання вищенаведеної композиції, згідно з яким:

а) Змішують діючу речовину формули I з лужним компонентом або сумішшю лужних компонентів, а за бажанням також з одним або кількома допоміжними матеріалами;

б) Розчиняють поверхнево активну речовину у розчиннику, за бажанням також з одним або кількома допоміжними матеріалами;

с) Додають розчин поверхнево активної речовини у зазначеному розчиннику до суміші діючої речовини з лужним компонентом, а за бажанням також один або кілька допоміжних матеріалів;

д) Сушать та просіюють одержані гранули, а за бажанням також домішують один або кілька допоміжних матеріалів;

е) За бажанням пресують суміш у таблетки, після чого можливо наносять покриття, або заповнюють сумішшю капсули.

[0020] За іншим варіантом здійснення винаходу композицію одержують наступним чином:

а) Розчиняють діючу речовину формули I у розчиннику, одержуючи перший розчин;

б) Розчиняють поверхнево активну речовину у розчиннику, одержуючи другий розчин;

с) Змішують зазначені перший та другий розчини;

д) Спільно осаджують діючу речовину та поверхнево активну речовину із змішаного розчину шляхом додання антирозчинника;

е) Змішують спільний осад суміші, яка містить діючу речовину та поверхнево активну речовину, із

лужним компонентом, а за бажанням також з одним або кількома допоміжними матеріалами;

f) Сушать та просіюють одержані гранули, а за бажанням також домішують один або кілька допоміжних матеріалів;

g) За бажанням пресують суміш у таблетки, після чого можливо наносять покриття, або заповнюють сумішню капсули.

[0021] Ще один варіант здійснення винаходу передбачає наступний спосіб одержання композиції:

a) Змішують діючу речовину формули I з лужним компонентом або сумішню лужних компонентів з однією або кількома поверхнево активними речовинами, а за бажанням також з одним або кількома допоміжними матеріалами;

b) Пресують суміш у пресовки;

c) Подрібнюють пресовки з одержанням гранул;

d) Змішують гранули з одним або кількома допоміжними матеріалами;

e) За бажанням пресують суміш у таблетки, після чого можливо наносять покриття, або заповнюють сумішню капсули.

[0022] Коли при сухому змішуванні за абзацом [0021] ПАР слугує докузат, його треба подрібнювати. Це подрібнення можна здійснювати криогенним помелом, як описано в абзаці [0014].

[0023] Спосіб може включати різні стадії, наприклад, сушку, подрібнення, розсівання, змішування та розфасовку, але ці стадії не мають суттєвого значення для одержання композиції за винаходом.

[0024] Якщо розчинником слугує вода, а вміст діючої речовини більше 15% загальної маси композиції, то бажано вдатися до пресування.

[0025] Розчинниками, здатними розчинити ПАР у цьому винаході, є, наприклад, діхлорметан, етилацетат, метил-трет-бутилетер та вода. Переважним розчинником є вода, бажано з температурою від 50 до 95°C. Оптимальна температура води у якості розчинника - 50-65°C.

[0026] Наступні приклади лише детальніше ілюструють винахід і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Приклад 1

Матеріали та методика

Матеріали

S-Ca можна приготувати згідно з прикладами 2 та 3 WO 03/059939, починаючи з кислоти, одержаної згідно з прикладом 2 EP 0733642.

Бікарбонат натрію можуть поставити Sigma Aldrich або Canton Labs в Індії.

Докузат натрію надає Sigma Aldrich.

Усі інші допоміжні матеріали є легко доступні на ринку.

Методика

Випробування розчиненням IN-VITRO

Система розчинення

Розчинення таблеток визначають у розчині 900мл фосфатного буфера 0,05моля/л з pH 6,8 у якості розчинного середовища за допомогою випробувального апарата 2 згідно USP (лопатевого) при 50об/хв. Кількість розчиненої S-H визначають, фільтруючи завдані кількості розчиненого матері-

алу та після розбавлення аналізуючи УФ вбирання на хвилі 240nm. Зовнішній еталон одержують, розчиняючи 17,0мг сполуки S-Ca у 50мл метанолу; 2,0мл цього розчину з 2мл розчинного середовища розбавляють до 25мл метанолом. Кількість розчиненої сполуки S-H у відсотках відносно її маси, зазначеної на етикетці, дається рівнянням 1:

$$\% \text{розчиненого} = \frac{Ab_T \times W_S \times 2 \times 900 \times 25 \times P}{Ab_S \times D_S \times 25 \times C \times 2 \times 100} \times 0,09638 \times 100$$

Рівняння 1 розрахунок кількості розчиненої сполуки S-H.

де

Ab_T = оптична щільність дослідної проби.

Ab_S = оптична щільність стандартного зразка.

W_S = маса використаного стандартного зразка S-Ca (мг).

D_S = розбавлення стандартного зразка.

P = розчинна здатність стандартного зразка сполуки S-Ca (%).

C = заявлена на таблетках кількість сполуки S-H (150мг або 300мг)

0,9638 = коефіцієнт конверсії сполуки S-Ca на сполуку S-H.

Приклад 2

Виготовлення композиції за винаходом шляхом гранулювання в органічному розчиннику

Виготовлення композиції

Порції S-Ca та бікарбонату натрію просіюють і змішують. Докузат натрію розчиняють у діхлорметані й гранулюють із сумішню, одержуючи добре перелопачене тісто. Гранули сушать у поличній сушарці. Висушені гранули пропускають крізь сито, змішують з мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, тальком та колоїдним безводним двооксидом кремнію і пресують у таблетки. На таблетки наносять покриття Opadry, суспендоване в органічних розчинниках.

Таблиця 1

Склад таблетки з вмістом 300мг S-H, одержаної неводним способом

Матеріали	Кількість у 1 таблетці (мг)
Діюча речовина (S-Ca)* ¹	311,25
Бікарбонат натрію	600,00
Докузат Na	10,00
Діхлорметан	0.750мл ¹
Мікрокристалічна целюлоза	46,25
Стеарат магнію	7,50
Очищений тальк	7,50
Колоїдний безводний двооксид кремнію	7,50
Плівкове покриття	30
Opadry White OY-IN-58091	0,165мл ¹
2-пропанол Діхлорметан	0,330мл ¹

*) кальцієва сіль 1Н-1-бензазепин-1-оцтової кислоти, 3-[[[1-[2-(етоксікарбоніл)-4-фенілбутил]циклопентил]карбоніл]амін]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-,(3S)-. (Сполука S-Ca)

¹ Розчинники видаляються у ході процесу

Криві розчинності таблеток, виготовлених за цим прикладом, наведені на Фіг.1 (позначка ♦).

Приклад 3

Виготовлення композиції за винаходом шляхом гранулювання у воді та пресування

Змішують біля 33% необхідної кількості S-Ca та необхідну кількість бікарбонату натрію. Суміш зволожують гарячим водним розчином необхідної кількості докузату натрію. Суміш гранулюють, гранули сушать та подрібнюють і додають решту S-Ca та біля 50% необхідної кількості крохмальгліколяту натрію та стеарату натрію, примішуючи їх до висушеного грануляту, пресують та подрібнюють.

Решту крохмальгліколяту натрію та стеарату натрію, а також потрібні кількості мікрокристалічної целюлози, тальку та колоїдного безводного двооксиду кремнію і змішують з гранулятом. З одержаного гранульованого матеріалу пресують таблетки.

Таблетки покривають оболонкою шляхом набризкування на них водної суспензії Opadry II.

Таблиця 2

Склад таблетки з вмістом 300мг S-H, одержаної гранулюванням у воді та пресуванням

Матеріали	Кількість у 1 таблетці (мг)
S-Ca	311,25
Бікарбонат натрію	600,0
Докузат натрію	10,0
Мікрокрис.целюлоза Avicel PH 101	36,25
Крохмальгліколят натрію типу А	20,0
Очищена вода	36 ¹
Стеарат магнію	7,5
Очищений тальк	7,5
Колоїдний двооксид кремнію	7,5
Opadry II Yellow 85F22185	30

¹ розчинник видаляється у ході процесу

Криві розчинності, визначені згідно з прикладом 1, для таблеток, виготовлених за цим прикладом, наведені на Фіг.1 (позначка ■).

Приклад 4

Виготовлення композиції за винаходом шляхом гранулювання у воді

Виготовлення композиції

Змішують необхідні кількості S-Ca, бікарбонату натрію, біля 50% кількості крохмальгліколяту натрію та біля 54% кількості мікрокристалічної целюлози.

Суміш зволожують гарячим водним розчином необхідної кількості докузату натрію та Povidone K30). Суміш гранулюють, гранульований матеріал сушать та подрібнюють.

До висушеного грануляту примішують решту крохмальгліколяту натрію та мікрокристалічної целюлози й необхідні кількості стеарату магнію, тальку та колоїдного безводного двооксиду кремнію. Гранульований матеріал пресують у таблетки. Таблетки покривають оболонкою шляхом набризкування на них водної суспензії Opadry II.

Таблиця 3

Склад таблетки з вмістом 150мг, одержаної гранулюванням у воді

Матеріали	Кількість у 1 таблетці (мг)
S-Ca	155,63
Бікарбонат натрію	600
Докузат натрію	10,0
Мікрокрис.целюлоза Avicel PH 101	161,87
Крохмальгліколят натрію типу А	40,0
Povidone K30	10,0
Очищена вода	72 ¹
Стеарат магнію	7,5
Очищений тальк	7,5
Колоїдний двооксид кремнію	7,5
Opadry II Yellow 85F22185	30

¹ розчинник видаляється у ході процесу

Порівняльні криві розчинення таблеток, виготовлених за прикладами 3 та 4, наведені на Фіг.2 (позначка ♦ для таблеток 150мг та позначка ■ для таблеток 300мг).

Приклад 5

Виготовлення стандартної композиції 400мг
Виготовлення композиції

Необхідну кількість S-Ca пресують всуху на вальцовому пресі, подрібнюють та розсіюють. До пресованого порошку додають необхідні кількості мікрокристалічної целюлози, зшитого полівінілпіролідону та стеарилфумарату натрію. З готового гранульованого матеріалу пресують таблетки. Таблетки покривають оболонкою шляхом набризкування на них водної суспензії Opadry II.

Таблиця 4

Склад таблетки 400мг, виготовленої без ПАР та лужної сполуки

Матеріали	Кількість у 1 таблетці (мг)
S-Ca	414,25
Мікрокрис. целюлоза Avicel PH 301	249,0
Kollidon CL	14,0
Стеарилфумарат натрію	1,75
Opadry II Yellow 85F22185	21,0

Приклад 6

Дослідження біозасвоюваності

У відкритому, рандомізованому, перехресному дослідженні одиничної дози на здорових добровольцях порівнюють біозасвоюваність композиції за переважним варіантом здійснення винаходу з композицією, виготовленою без карбонату та ПАР. Еталонном слугує оральний розчинний препарат. Діючою речовиною є сполука S-Ca. Піддослідним давали наступні композиції:

- розчин з кількістю діючої речовини, яка відповідає 200мг сполуки S-H, у цитратному буфері

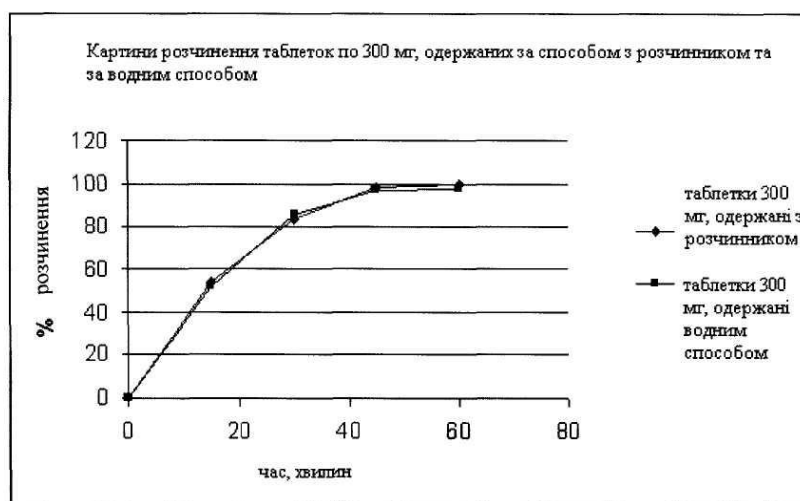
- таблетку, виготовлену за прикладом 1, яка має склад згідно табл.1
- таблетку, виготовлену за прикладом 5.

Значення біозасвоюваності, нормалізовані за дозою й розраховані як відношення до композиції у розчині, наведені у табл.5 та показані на Фіг.3.

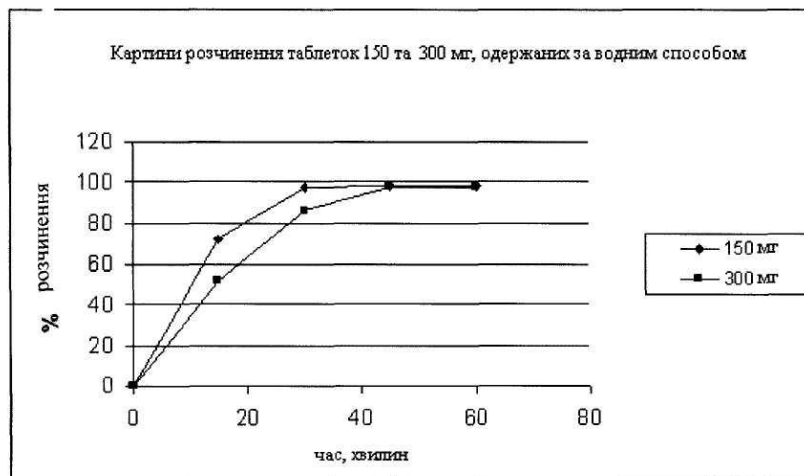
Таблиця 5

Біозасвоюваність, виміряна як нормалізоване за дозою відношення дослідної композиції до композиції у цитратному буфері

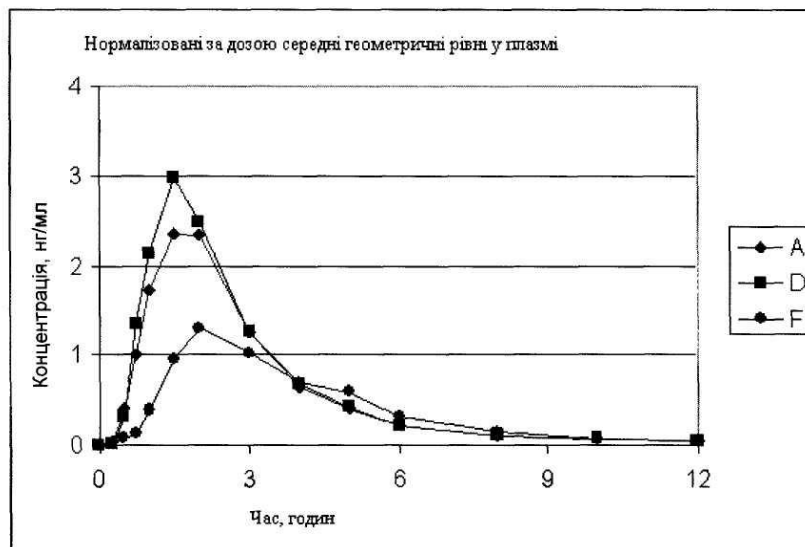
Композиція	Відношення	Позначка на Фіг.3
Еталон - композиція у цитратному буфері	1,00	A
Таблетка 300мг за прикладом 1	1,07	D
Таблетка 400мг без ПАР за прикладом 5	0,81	F



Фіг. 1. Порівняльна картина розчинення таблеток, які містять по 300 мг S-H, одержаних за способом з розчинником та за водним способом



Фіг. 2. Порівняльна картина розчинення таблеток, які містять 150 або 300 мг S-H, одержаних за водним способом



Фіг. 3. Порівняльні, нормалізовані за дозою фармакокінетичні картини, що показують вміст у плазмі діючих метаболітів сполуки S-H з композицій за прикладами:

A: еталон – композиція у цитратному буфері

D: таблетка 300 мг, приклад 1

F: таблетка 400 мг без ПАР, приклад 5