

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042006**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.23 | (51) Int. Cl. <i>A23L 29/269</i> (2016.01)
<i>A61K 31/19</i> (2006.01)
<i>A61K 33/06</i> (2006.01)
<i>A23L 33/10</i> (2016.01)
<i>A23L 33/16</i> (2016.01) |
| (21) Номер заявки
202090654 | |
| (22) Дата подачи заявки
2018.09.06 | |

(54) **КОМПОЗИЦИЯ В КАЧЕСТВЕ ДОБАВКИ КАЛЬЦИЯ**

- | | |
|--|-------------------|
| (31) 102017000099690 | (56) US-A-5232709 |
| (32) 2017.09.06 | US-A-4851221 |
| (33) IT | US-A1-2007065542 |
| (43) 2020.06.24 | US-A-5075499 |
| (86) PCT/EP2018/073979 | US-A-5759575 |
| (87) WO 2019/048532 2019.03.14 | US-A-5817351 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АБИОДЖЕН ФАРМА С.П.А. (IT) | US-A1-2007196539 |
| (72) Изобретатель:
Дини Лаура, Неджани Фабио, Цанатта
Самюэле (IT) | US-B2-9439853 |
| (74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к композиции в форме водной суспензии, содержащей цитрат кальция. Указанная композиция проявляет превосходную стабильность и податливость и находит применение в добавках кальция у субъектов, нуждающихся в таких добавках.

042006

B1

042006

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается композиции водной суспензии, содержащей цитрат кальция, которая может быть использована в качестве добавки кальция у субъектов, нуждающихся в вышеуказанной добавке.

Использование указанной композиции предотвращает и противодействует возникновению заболеваний, связанных с потерей костной массы, таких как остеопороз и переломы.

Уровень техники

Кальций является одним из самых распространенных минералов в организме человека, основным компонентом костей и зубов и играет важную роль в различных физиологических системах. Поскольку наш организм не производит минералов, его содержание полностью зависит от его внешнего потребления с помощью диеты или добавок.

Поэтому его правильное потребление необходимо для развития зубов у детей и для здоровья костей на протяжении всей жизни человека. Уровень кальция в нашем организме, по сути, также является одним из основных факторов, влияющих на развитие остеопороза у пожилых людей, которые представляют все большую часть населения, учитывая увеличение средней продолжительности жизни населения, особенно в более развитых странах.

Например, в 1994 году в Соединенных Штатах Группа по разработке консенсуса при Национальном институте здравоохранения (NIH) рассмотрела рекомендуемое суточное потребление кальция, которое было установлено между 800 и 1500 мг в день, в зависимости от возраста.

Со временем были разработаны многочисленные составы добавок кальция и лекарств, чтобы обеспечить правильную добавку в соответствии с требованиями.

Наиболее распространенными продуктами на международном рынке являются продукты на основе карбоната кальция, в основном в форме таблеток, в различных дозировках, преимущественно от 500 до 1000 мг.

Хотя эти продукты, очевидно, удовлетворяют потребность в добавках кальция, с другой стороны, они не освобождаются от побочных эффектов. Как уже хорошо известно в литературе, действительно длительное потребление карбоната кальция часто связано с появлением камней в почках (нефролитиаз).

Фактически многие попытки фармацевтической разработки, предпринятые до сих пор компаниями, работающими в этом секторе, направлены на исследование солей кальция, альтернативных карбонату кальция, которые легко усваиваются в пищеварительном тракте, более биодоступны и, следовательно, способны обеспечить больше эффективно желаемых доз кальция, одновременно ингибируя кальциевый нефролитиаз.

Со временем были рассмотрены различные соли кальция (фосфат, цитрат, хлорид, ацетат, лактат, глюконолактат и т.д.), каждая из которых обеспечивает различное количество кальция в зависимости от его молекулярной массы и имеет свою собственную растворимость, которая при прохождении через кишечный тракт, ответственный за всасывание, определяет ее биодоступность.

Одна из них, например, хлорид кальция, представляет собой соль с высокой растворимостью, которая в настоящее время используется исключительно путем внутривенного введения в случае неотложной помощи при сердечно-легочных состояниях; ее пероральный прием в качестве добавки кальция, особенно в течение длительных периодов, был бы невозможен, поскольку она вызывала бы раздражение слизистых оболочек всего пищеварительного тракта, подвергала бы пациентов риску ацидоза в крови и моче и требовала бы постоянный мониторинг уровней углекислого газа и хлора у пациентов.

Альтернативно, использование фосфата кальция, соли, которая также является нерастворимой и с содержанием кальция 40%, полностью сопоставимым с карбонатом кальция, не будет иметь какого-либо особого преимущества ни в составе, ни в клинических терминах в отношении карбоната, поскольку помимо всего прочего, его можно применять у пациентов с ахлоргидрией, таких как пожилые люди, которые представляют популяционный сегмент, наиболее нуждающийся в добавках, для которых клиническая эффективность этой соли, по-видимому, даже ниже, чем клиническая эффективность у карбоната.

Потенциальное использование вместо этого ацетата кальция, уже известного и используемого в клинической практике благодаря его хелатирующим свойствам по отношению к ионам фосфата, что делает его препаратом выбора в случаях тяжелой почечной недостаточности, было бы невозможно в дозировках, необходимых для того, чтобы разрешить правильную добавку кальция, поскольку это увеличит типичные побочные эффекты его хронического потребления, такие как боль в животе, запор или диарея.

Еще одной солью, которая была особенно изучена в течение многих лет и которая считается хорошей альтернативой карбонату кальция, является цитрат кальция.

Эта соль фактически демонстрирует высокую биодоступность, даже примерно вдвое превышающую биодоступность фосфата кальция, и примерно на 20-30% выше, чем у карбоната кальция. Такая увеличенная биодоступность, по-видимому, зависит от различных механизмов абсорбции, задействованных на кишечном уровне: кальций поглощается на кишечном уровне посредством активного транспорта в ионизированной форме и пассивной диффузии через параклеточный путь, когда кальций находится в форме комплекса с цитратионом.

Соль также отлично переносится и, следовательно, может применяться у пациентов с ахлоргидрией, поэтому подходит для широкого сегмента пациентов пожилого возраста, для пациентов с воспалитель-

ным заболеванием кишечника, для пациентов с расстройствами всасывания, для пациентов, получающих H₂-адреноблокаторы или ингибиторы протонной помпы, и это связано с очень сниженным риском развития камней в почках (нефролитиаз) по сравнению с карбонатом кальция, ионы цитрата являются ингибиторами кристаллизации.

Кроме того, поскольку его можно свободно принимать в любое время суток, как в присутствии, так и в отсутствие пищи, он дает фармацевтическому продукту или интегратору, содержащему его, широкую гибкость использования.

Следовательно, цитрат кальция, по-видимому, представляет в настоящее время наиболее эффективную терапевтическую альтернативу и с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с карбонатом кальция, если кто-то хочет готовить фармацевтические продукты или добавки для добавления кальция.

Однако с формульной точки зрения использование цитрата кальция далеко не просто по разным причинам.

Во-первых, молекула цитрата кальция содержит только около 21% кальция (по сравнению, например, с 40% в молекуле карбоната кальция), поэтому при приготовлении фармацевтических продуктов или добавок в таблетки для введения равных доз кальция, как правило, 500 или 1000 мг на однократную дозу, необходимо достичь объемов и весов для единичных доз, пропорционально гораздо более высоких, что фактически делает невозможным приготовление таблеток, имеющих такие дозировки. Такие таблетки на самом деле будут более хрупкими, ломкими, сложными для обработки и, следовательно, чтобы быть изготовленными, в любом случае, следует преодолеть технологические проблемы, связанные с их производством, очень большие таблетки, которые пациенту будет трудно проглотить, особенно получаемые пожилыми людьми и детьми.

Те немногие препараты, основанные только на цитрате кальция, которые поступили в продажу, на самом деле имеют гораздо более низкие дозы, чем рекомендованные, обычно около 200 мг кальция на однократную дозу, и включают плохое соблюдение пациентами инструкций по приему препарата, требуя от пациентов принимать 3-5 ежедневных таблеток для достижения рекомендуемой суточной дозы.

Тем не менее, при попытке введения кальция в форме цитрата кальция составы в форме растворимых порошков во время приема (например, шипучих порошков или таблеток) путем растворения в определенных объемах воды, обычно не менее, чем 150-200 мл на дозу, были изучены и разработаны с течением времени.

Эти препараты обычно содержат карбонат кальция или другие соли кальция, также в их смеси, и лимонную кислоту или лимонную кислоту в смеси с другими органическими кислотами, такими как, например, винная кислота или яблочная кислота, которые способствуют растворению кальция в растворе и поэтому позволяют частичное или полное превращение в легко усваиваемый растворимый цитрат кальция.

На самом деле, этот тип фармацевтических препаратов все еще имеет недостатки с точки зрения соблюдения пациентом режима, поскольку они требуют наличия воды во время приема, которую пациент не всегда имеет с собой, и которую в любом случае будет вынужден находить; необходимость принимать объем препарата не менее, чем 150-200 мл, то есть достаточное количество жидкости, которое не все пациенты любят пить; а также тот факт, что соль кальция, присутствующая в препарате, занимает несколько минут, чтобы полностью раствориться и, еще имеет тенденцию легко переосаждаться.

Эти доказательства и ограничения явно влияют на легкость и приятность приема препарата для пациента, тем самым упрощая соблюдение указаний по применению.

Например, патентный документ US 5759575 сообщает о проведении широкого обзора попыток решения, исследованных с течением времени для решения проблем, связанных с плохой растворимостью солей кальция, их склонностью к повторному осаждению и тем фактом, что приготовленные порошки и шипучие таблетки часто являются труднообрабатываемыми.

Следовательно, целью настоящего изобретения является создание композиции, содержащей цитрат кальция, которая не вызывает вышеупомянутых недостатков.

В частности, целью настоящего изобретения является создание композиции, содержащей цитрат кальция, который можно легко принимать в любой ситуации без необходимости находить раствор, в котором можно было бы его растворить.

Следовательно, целью настоящего изобретения является создание композиции, содержащей цитрат кальция, который может быть готов к употреблению, легко принимать как пожилым пациентам, так и пациентам детского возраста.

Следовательно, конечная цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить готовую к применению композицию, содержащую цитрат кальция, которую можно легко принимать пациентам любого возраста и физическим условиям, чтобы обеспечить рекомендуемое ежедневное потребление кальция, таким образом предотвращая и нейтрализуя начало заболеваний, связанных с потерей костной массы, таких как остеопороз и переломы.

Сущность изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что цели настоящего изобретения могут быть дос-

тигнуты путем приготовления композиции в форме водной суспензии, содержащей цитрат кальция, ксантановую камедь и молочную кислоту.

Подробное описание изобретения

Следовательно, изобретение относится к препарату в форме водной суспензии, содержащей цитрат кальция, ксантановую камедь и молочную кислоту.

Для целей настоящего изобретения термин "цитрат кальция" предназначен для обозначения любой формы соли, которую можно получить между ионами кальция и ионами цитрата, даже в гидратированной форме, а также любой ее аморфной или полиморфной форме.

Предпочтительно указанный цитрат кальция представляет собой тетрагидрат цитрата кальция.

Композиция в форме водной суспензии по изобретению содержит цитрат кальция в концентрации, выраженной в виде кальция, в диапазоне от 20 до 100 мг на 1 мл суспензии, предпочтительно в диапазоне от 40 до 70 мг на 1 мл суспензии, более предпочтительно около 50 мг на 1 мл суспензии.

Указанная композиция в форме водной суспензии по изобретению содержит ксантановую камедь в процентном соотношении (мас./мас.) в диапазоне от 0,3 до 5% (мас./мас.), предпочтительно от 0,4 до 2% (мас./мас.), более предпочтительно около 0,45% (мас./мас.) по отношению к массе конечной композиции.

Указанная композиция в форме водной суспензии по изобретению содержит молочную кислоту в процентном соотношении (мас./мас.) в диапазоне от 0,1 до 0,5% (мас./мас.), предпочтительно от 0,25 до 0,35% (мас./мас.), более предпочтительно около 0,27% (мас./мас.) по отношению к весу конечного состава.

Предпочтительно указанная молочная кислота представляет собой молочную кислоту в форме водного раствора, который содержит 80 мас.% молочной кислоты.

Как будет видно из следующей экспериментальной части, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что путем суспендирования соли цитрата кальция в водном растворе в присутствии ксантановой камеди и молочной кислоты была получена готовая к употреблению суспензия, стабильная во времени.

Изобретение является неожиданным, поскольку многие типы солюбилизующих агентов, комплексообразующих агентов, загустителей и соразтворителей были испытаны по отдельности и в виде их смеси для того, чтобы получить стабильные суспензии цитрата кальция, но в большинстве случаев даже там, где была получена исходная суспензия, они быстро оседали, уже в течение нескольких часов или самое большее нескольких дней, создавая нерастворимые "лепешки".

Вместо этого специфическая комбинация ксантановой камеди в качестве загустителя, уплотнителя и стабилизатора с цитратом кальция в присутствии молочной кислоты неожиданно сделала возможным получение стабильных суспензий, не подверженных седиментации, с приятными органолептическими характеристиками.

Водную суспензионную композицию по изобретению также можно преимущественно получать в виде однократной дозированной формы.

Указанная водная суспензия по изобретению в однократной дозированной форме содержит цитрат кальция в количестве, соответствующем однократной дозе кальция, в диапазоне от 200 до 1500 мг, предпочтительно от 400 до 1200 мг, еще более предпочтительно от 500 или 1000 мг.

Указанная водная суспензия по изобретению в однократной дозированной форме содержит ксантановую камедь в количестве в диапазоне от 30 до 200 мг, предпочтительно от 45 до 150 мг, еще более предпочтительно около 50 или около 100 мг.

Указанная водная суспензия по изобретению в однократной дозированной форме содержит молочную кислоту, предпочтительно молочную кислоту в форме водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, в количестве в диапазоне от 15 до 80 мг, предпочтительно от 25 до 65 мг, еще более предпочтительно около 30 или около 60 мг.

Указанная водная суспензия по изобретению в однократной дозированной форме имеет общий объем в диапазоне от 5 до 30 мл, предпочтительно от 8 до 25 мл, еще более предпочтительно от около 10 до около 20 мл.

Водная суспензионная композиция по изобретению, содержащая цитрат кальция, ксантановую камедь и молочную кислоту, также в однократной дозированной форме, может дополнительно содержать любой фармацевтический наполнитель, пригодный для ее приготовления, такой как, например, подсластители, солюбилизаторы, модификаторы pH, стабилизаторы, консерванты, ароматизаторы.

Предпочтительно водная суспензия по изобретению содержит подсластитель, еще более предпочтительно указанный подсластитель представляет собой сукралозу.

Предпочтительно водная суспензия по изобретению содержит консервант, еще более предпочтительно указанный консервант представляет собой сорбат калия.

Водная суспензия по изобретению также может быть легко ароматизирована, чтобы скрыть типичный "меловой" аромат этих препаратов, чтобы получить суспензию, которая является более приятной на вкус и которую легче принимать пациентам, особенно пациентам детского возраста.

Типичные ароматизаторы, которые могут быть использованы, представляют собой, например, крем-карамельный ароматизатор, апельсиновый ароматизатор, вишневый ароматизатор, клубничный аромати-

затор, лимонный ароматизатор.

Следовательно, предпочтительно водная суспензия по изобретению также содержит ароматизатор, более предпочтительно указанный ароматизатор представляет собой вишневый ароматизатор.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения предлагается композиция водной суспензии, содержащая тетрагидрат цитрата кальция, ксантановую камедь, молочную кислоту, предпочтительно молочную кислоту в форме водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, сукралозу, сорбат калия и вишневый ароматизатор.

В частности, водная суспензия по изобретению позволяет вводить однократную дозу 500 мг кальция путем приема уменьшенного объема препарата, обычно в диапазоне от 5 до 15 мл, предпочтительно около 10 мл, в форме легкоусвояемого цитрата кальция.

Возможность, предоставляемая водной суспензией по настоящему изобретению, обеспечивать однократную дозу 500 мг кальция за один прием, также позволяет только при двух приемах в день достигать суточной дозы кальция, рекомендованной научным и медицинским сообществом.

Кроме того, возможность, предоставляемая водной суспензией, обеспечивать однократную дозу 500 мг кальция в таком небольшом объеме, делает его легким и приятным приемом даже субъектами с затруднениями при глотании.

Таким образом, препарат в форме водной суспензии по изобретению можно легко принимать и пожилым пациентам и пациентам детского возраста.

Таким образом, препарат в форме водной суспензии по настоящему изобретению может эффективно использоваться при добавлении кальция субъектам, нуждающимся в добавках, например, при профилактике и лечении заболеваний, характеризующихся потерей костной массы, таких как остеопороз, переломы, синдромы хронической диареи, гипертония, рак толстой кишки.

Кроме того, водная суспензия по изобретению, разлитая в гибкие контейнеры, такие как, например, пакет для еды или стик-пакет (индивидуальная упаковка в виде бумажной трубочки), предпочтительно стик-пакет, позволяет пациенту принимать его в любом месте или в любое время дня, поскольку эти контейнеры не являются громоздкими и легко переносимы, их также можно носить внутри одежды, например, просто в карманах.

Следовательно, контейнер представляет собой контейнер на одну дозу, предпочтительно гибкий, еще более предпочтительно стик-пакет, содержащий фармацевтический препарат или пищевую добавку в форме водной суспензии, содержащей цитрат кальция, ксантановую камедь и молочную кислоту.

Предпочтительно указанный цитрат кальция представляет собой тетрагидрат цитрата кальция.

Предпочтительно указанная молочная кислота представляет собой молочную кислоту в форме водного раствора, который содержит 80 мас.% молочной кислоты.

Кроме того, стик-пакет представляет собой стик-пакет с однократной дозой, содержащий водную суспензию, содержащую цитрат кальция, предпочтительно тетрагидрат цитрата кальция, ксантановую камедь, молочную кислоту, предпочтительно в форме водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, сукралозу, сорбат калия и вишневый ароматизатор.

Предпочтительно указанный стик-пакет с однократной дозой содержит приблизительно 10 мл водной суспензии, содержащей тетрагидрат цитрата кальция, в количестве эквивалентном однократной дозе приблизительно 500 мг кальция, ксантановую камедь, молочную кислоту, предпочтительно 80% молочной кислоты, сукралозу, сорбат калия и вишневый ароматизатор.

Еще более предпочтительно указанный стик-пакет с однократной дозой, содержащий около 10 мл водной суспензии по изобретению, содержит тетрагидрат цитрата кальция в количестве, эквивалентном разовой дозе, составляющей около 500 мг кальция, около 50 мг ксантановой камеди, около 30 мг 80% молочной кислоты, около 2 мг сукралозы, около 22 мг сорбата калия и около 9 мг вишневого ароматизатора.

Как будет видно из следующей экспериментальной части, композиции в форме водной суспензии по изобретению, содержащие ксантановую камедь в сочетании с цитратом кальция, в присутствии молочной кислоты оказались особенно стабильными даже при использовании высоких доз цитрата кальция и небольших объемов суспензии. Таким образом, полученные композиции по изобретению выгодно принимать легко любому типу пациентов, нуждающихся в добавках кальция, в частности пожилым пациентам и педиатрическим пациентам.

Следует понимать, что все аспекты, определенные как предпочтительные и выгодные для составов водной суспензии, содержащие цитрат кальция, описанные выше, следует рассматривать также как предпочтительные и выгодные также для контейнеров на однократную дозу, содержащие указанные составы, и их соответствующие применения при лечении пациентов, нуждающихся в добавках кальция.

Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения приведены ниже в качестве неограничивающих примеров.

Экспериментальная часть

Пример 1.

С целью получения стабильных суспензий различные растворы готовили диспергированием тетрагидрата цитрата кальция в деионизированной воде в присутствии различных наполнителей, обладающих

солубилизирующими, стабилизирующими и вязкостными свойствами.

В следующей табл. 1 представлены некоторые примерные составы среди десятков испытанных составов, в частности составы А-Н, полученные путем смешивания в деионизированной воде различных ингредиентов в массовых пропорциях, показанных в таблице.

Таблица 1

Ингредиенты	А	В	С	Д	Е	Ф	Г	Н
	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)	%(масс/масс)
Деионизированная вода	71,449	62,716	60,809	58,841	37,443	30,430	77,929	75,122
Тетрагидрат цитрата кальция	13,561	29,759	28,854	27,92	25,381	36,098	21,259	22,970
Винная кислота	13,561							
Яблочная кислота				5,884	5,349			
Малениновая кислота				0,294				
Лимонная кислота					10,698			
80% лимонная кислота						1,521	0,268	0,320
Натрия карбоксиметилцеллюлоза	1,429							
PEG200						30,430		
PG альгинат						1,521		
Ксантановая камедь							0,526	1,564
Цитрат натрия		6,271	6,081	5,884	8,024			
Глюконат натрия			3,040		10,698			
Маннитол		1,254	1,216	1,177				
Сорбитол					1,337			
Циклаат натрия					1,070			
Сукралоза							0,018	0,024
Общее	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000
Внешний вид суспензии								
Момент времени t=0	жидкость	жидкость	жидкость	жидкость	жидкость	жидкость	жидкость	жидкость
Момент времени t=24 часа	жидкость	осадок	очень вязкая	почти осадок	осадок	очень вязкая	жидкость	жидкость
Момент времени t=48 часов	очень вязкая	/	осадок	осадок	/	осадок	жидкость	жидкость

После того как были приготовлены различные водные суспензии, их наблюдение во времени проводили для проверки их стабильности и, следовательно, потенциального возникновения явлений седиментации.

Как указано в той же табл. 1, в соответствии с каждой композицией внешний вид и поведение суспензии регистрировали во время приготовления (момент времени t=0), через 24 ч после приготовления (момент времени t=24 ч), и, наконец, через 48 ч после приготовления (момент времени t=48 ч).

Суспензии А-Ф оказались совершенно неудовлетворительными из-за более или менее быстрых явлений образования осадка (осадок), которые больше не ресуспендируются.

Только составы ГН, содержащие как ксантановую камедь, так и молочную кислоту, в частности водный раствор, содержащий 80 мас.% молочной кислоты, в качестве стабилизирующих, загущающих, суспендирующих и/или солубилизирующих агентов, позволяли получать суспензии, которые оставались жидкими даже через 48 ч после их приготовления.

Пример 2.

В свете превосходных результатов, полученных в случае композиций Г и Н из примера 1, была приготовлена основная часть приблизительно 11 кг суспензии I, полученная путем смешивания ингредиентов, перечисленных в следующей табл. 2, в указанных массовых пропорциях.

Таблица 2

Ингредиенты	I	
	кг	% (масс/масс)
Деионизированная вода	8,675	77,726
Тетрагидрат цитрата кальция	2,373	21,261
80% молочной кислоты	0,030	0,269
Ксантановая камедь	0,050	0,448
Сорбат калия	0,022	0,197
сукралоза	0,002	0,018
Вишневый ароматизатор	0,009	0,081
<i>общее</i>	<i>11.161</i>	<i>100.000</i>
Появление суспензии		
Момент времени t=0	жидкость	жидкость
Момент времени t=24 часов	жидкость	жидкость
Момент времени t=48 hours	жидкость	жидкость

В частности, указанные количества сукралозы и сорбата калия первоначально растворяли в воде в соответствующем смесителе; к указанному раствору при интенсивном перемешивании добавляли тетрагидрат цитрата кальция, после чего порциями добавляли ксантановую камедь, все еще при перемешивании. В конце суспензию подкисляли молочной кислотой, а затем приготовление завершали добавлением вишневого ароматизатора.

Полученная таким образом суспензия была совершенно стабильной даже после нескольких дней после приготовления, с превосходными органолептическими характеристиками и подходила также для введения пациентам детского возраста.

Пример 3.

Большую часть водной суспензии цитрата кальция композиции I из примера 2 использовали для изготовления стик-пакетов с однократной дозой. Затем суспензию дозировали, используя машины для наполнения пакета, в целевые гибкие контейнеры стик-пакета, чтобы наполнить 10 мл суспензии в каждый контейнер с одной дозой. Каждая изготовленная таким образом упаковка на однократный прием лекарственного средства содержала около 10 мл водной суспензии тетрагидрата цитрата кальция, что соответствует однократной дозе около 500 мг кальция, около 50 мг ксантановой камеди, около 30 мг 80% молочной кислоты (т.е. в форме водного раствора, содержащего 80 масс.% молочной кислоты), около 2 мг сукралозы, около 22 мг сорбата калия и около 9 мг вишневого ароматизатора.

Пример 4.

Стабильность композиций водной суспензии I из примера 2, упакованных в формат стик-пакета из примера 3, проверяли, подвергая репрезентативное количество упомянутых стик-пакетов испытаниям на стабильность, в частности, в следующих условиях:

- (а) длительный срок: температура около 25°C и относительная влажность около 60%;
- (б) промежуточный: температура около 30°C и относительная влажность около 65%;
- (в) ускоренный: температура около 40°C и относительная влажность около 75%.

Поэтому проводились постоянные аналитические проверки для того, чтобы проверить стабильности образцов во времени, в частности определялись значения для анализа pH и кальция до начала испытания на стабильность и после 1, 3 и 6 месяцев установления требуемого состояния в указанных выше условиях температуры и влажности.

Значение pH, первоначально равное примерно 4,4, оставалось на весь период наблюдения всегда в пределах диапазона, разрешенного спецификациями, то есть всегда в пределах диапазона от 4,3 до 4,5, во всех тестируемых условиях стабильности (а), (б) и (с).

Анализ содержания кальция, первоначально равный примерно 500 мг на стик-пакет, никогда не превышал допустимых значений вариации в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, суспензия I, содержащаяся в стик-пакетах, оставалась абсолютно стабильной даже через 6 месяцев после ее приготовления, даже когда она находилась в особенно стрессовых условиях, таких как условия (б) и (с).

Таким образом, стик-пакет оказался безопасным форматом, его легко производить и продавать, он подходит для обеспечения высокой степени соблюдения пациентами условий терапии, нуждающихся в добавках кальция, благодаря своей легкости и простоте транспортировки, простоте открытия, немедленному потреблению в любое время дня, быстроте приема благодаря уменьшенным объемам, практичность приема, не требующая дополнительных диспергирующих средств, таких как в случае гранул или порошков, имеющихся в настоящее время на рынке, а также приятное потребление благодаря наличию ароматизаторов; характеристики, которые в целом сделали продукт, таким образом, сформулировали очень приемлемую добавку для всех типов пациентов, особенно самых сложных, таких как пожилые и педиатрические пациенты.

Следовательно, очевидно, что составы в форме водной суспензии по изобретению, содержащие ксантановую камедь в сочетании с цитратом кальция, в присутствии молочной кислоты, предпочтитель-

но водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, оказались на удивление стабильными, также используя большие дозы цитрата кальция и небольшие объемы суспензии, даже после очень длительного времени наблюдения и в особенно стрессовых условиях хранения, таким образом представляя идеальное решение для введения кальция в легко биодоступной форме, такой как цитрат кальция для пациентов, которые нуждаются в его добавлении для предотвращения или противодействия заболеваниям, связанным с потерей костной массы, таким как остеопороз и переломы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме водной суспензии для введения субъектам, нуждающимся в добавках кальция, содержащая цитрат кальция, ксантановую камедь и молочную кислоту.

2. Композиция в форме водной суспензии по п.1, отличающаяся тем, что цитрат кальция представляет собой тетрагидрат цитрата кальция.

3. Композиция в форме водной суспензии по п.1 или 2, отличающаяся тем, что молочная кислота представляет собой 80%-ную молочную кислоту.

4. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что цитрат кальция находится в концентрации, выраженной по отношению к кальцию, в диапазоне от 25 до 100 мг на 1 мл суспензии, предпочтительно около 50 мг на 1 мл суспензии.

5. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что ксантановая камедь присутствует в процентной концентрации (мас./мас.) в диапазоне от 0,3 до 5% (мас./мас.), предпочтительно от 0,4 до 2% (мас./мас.), более предпочтительно около 0,45% (мас./мас.) по отношению к общей массе композиции.

6. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что молочная кислота, предпочтительно в форме водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, присутствует в процентной концентрации (мас./мас.) в диапазоне от 0,1 до 0,5% (мас./мас.), предпочтительно от 0,25 до 0,35% (мас./мас.), более предпочтительно около 0,27% (мас./мас.) по отношению к общей массе композиции.

7. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что водная суспензия присутствует в форме однократной дозы.

8. Композиция в форме водной суспензии по п.7, отличающаяся тем, что водная суспензия в форме однократной дозы содержит цитрат кальция в количестве, соответствующем однократной дозе кальция в диапазоне от 200 до 1500 мг, предпочтительно от 400 до 1200 мг.

9. Композиция в форме водной суспензии по п.8, отличающаяся тем, что водная суспензия в форме однократной дозы содержит цитрат кальция в количестве, соответствующем однократной дозе кальция, равной примерно 500 мг или примерно 1000 мг.

10. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.7-9, отличающаяся тем, что ксантановая камедь присутствует в количестве по массе в диапазоне от 30 до 200 мг, предпочтительно от 45 до 150 мг, еще более предпочтительно присутствует в количестве около 50 или около 100 мг.

11. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.7-10, в которой молочная кислота, предпочтительно в форме водного раствора, содержащего 80 мас.% молочной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от 15 до 80 мг, предпочтительно от 25 до 65 мг, еще более предпочтительно в количестве от около 30 до около 60 мг.

12. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.7-11, отличающаяся тем, что общий объем указанной водной суспензии находится в диапазоне от 5 до 30 мл, предпочтительно от 8 до 25 мл, еще более предпочтительно около 10 или около 20 мл.

13. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.7-12, содержащая цитрат кальция в количестве, соответствующем однократной дозе кальция 500 мг в общем объеме около 10 мл.

14. Композиция в форме водной суспензии по любому из пп.1-13, дополнительно включающая су-к랄озу.

15. Применение композиции в форме водной суспензии по любому из пп.1-14 для изготовления лекарственного средства для лечения субъектов, нуждающихся в добавках кальция.

16. Применение по п.15, где субъектами, нуждающимися в добавках кальция, являются пожилые пациенты или пациенты детского возраста.

17. Применение по п.15, где субъектами, нуждающимися в добавках кальция, являются пациенты, страдающие заболеваниями, связанными с потерей костной массы, предпочтительно выбранными из группы, состоящей из остеопороза, переломов, синдромов хронической диареи, гипертонии, рака толстой кишки.

