

(19)



(10) **LT 5146 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5146**

(21) Paraiškos numeris: **2004 002**

(22) Paraiškos padavimo data: **2004 01 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2004 07 26**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP02/04002**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 04 10**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 01 06**

(30) Prioritetas: **101 27 897.7, 2001 06 08, DE**

(72) Išradėjas:

Michael A. POPP, DE

(73) Patent savininkas:

BIONORICA AG, Kerschensteinerstrasse 11-15, 92318 Neumarkt, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius JAKULIS - JASON, AAA, Rūdninkų g. 18/2, LT-01135 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinė vaisto forma, turinti sauso augalų ekstrakto su kalcio danga

(57) Referatas:

Šis išradimas skirtas vaisto formai, susidedančiai iš kalcio druskos ir sauso augalų ekstrakto, pateiktai tabletės su apvalkalu pavidalu, kur ji susideda iš šerdies, sudarytos iš mažiausia vieno sauso augalų ekstrakto, padengtos mažiausia vienu apvalkalu, sudarytu iš mažiausia vienos kalcio druskos. Augalų ekstraktai šerdies gaminiui gali būti parinkti iš ekstraktų, gautų iš: *Vitex agnus castus* (tikrasis skautminys), *Belamcanda chinensis*; *Cimicuga racemosa*; *Trifolium pratense* L. (raudonasis dobilas); *Oenothera biennis* hom. (dvimetė nakviša); *Glicine soja* (sojos pupelės); *Serenoa repens*; *Urtica dioica* (dilgėlė) ypač jos šaknų; *Cucurbita pepo* (moliūgas) ypač jo sėklų; *Pygeum africanum*; ir jų atitinkamų mišinių.

Šis išradimas skirtas vaisto formai pagal 1 punkto preambulę, jos panaudojimui pagal 11 punktą ir jos gamybos būdai pagal 13 punktą.

17 β -estradiolis, kuris normaliai susidaro kiaušidėse (taip pat žymimas kaip E₂) dažniausia didina (skatina) proliferaciją žmogaus ir gyvūno organizme. Be to, reguliuodamas moters ciklą, jis beje turi homeostatinį poveikį kaulų metabolizmui ir trukdo susidaryti aterotinėms plokštelėms indų endotelioose.

Menopauzės metu estradiolio lygio sumažėjimas įvyksta dėl kiaušidžių funkcijos nutrūkimo. Nesant pakankamai aukštam estradiolio lygiui (kiekiui) kraujyje osteoklastų aktyvumas ir tuo pačiu kaulų masės sumažėjimas – taip vadinama osteoporoze – dominuoja kaulo audinyje, kas padidina skeleto (griaučių) lūžių riziką.

Neseniai buvo nustatyta, kad šis osteoporozės sindromas, sąlygojamas lytinių hormonų trūkumo, neapsiriboja tik moterimis, bet sulaukus tam tikrą vyresnį amžių, ypač esant prostatos susirgimams, vyrams taip pat pasireiškia lytinių hormonų trūkumo sąlygojama osteoporoze.

Klasikinė profilaktika ir gydymas moterims yra natūralaus estrogeno trūkumo papildymas naudojant natūralius ar sintetinius estrogenus. Ypač profilaktikos tikslais vyrams ir moterims taikomos kalcio dozės apie 1 gramą kalcio per dieną.

Estrogenų, tokių kaip, pavyzdžiui, 17 β -estradiolis ar jo cheminiai dariniai, vartojimas, lydimas žinomų šalutinių poveikių, kaip antai, uterotrofinis poveikis (poveikis gimdos trofikai), padidinta tromboembolijos rizika, svorio padidėjimas ir taip toliau.

Buvo dedama daug pastangų, kad surastų vaistus, sukeliančius tokį pat poveikį kaip ir estrogenai, bet be jų nepageidautinų šalutinių poveikių arba labai smarkiai juos sumažintų. Tokiu būdu dažnai naudodavo augalų ekstraktus, kurie turėjo norimą profilaktinį poveikį osteoporozei, bet neturėjo nepageidautino uterotrofinio poveikio.

Taigi, pavyzdžiui, paraiškos WO 99/47149 (=EP 1064009A1) pareiškėjas parodo, kad ekstraktai iš vilkdalginių šeimos augalų, ypač gautų iš *Cimicuga racemosa* ir *Belamcanda chinensis* ir juose esantis izoflavonas tektorigeninas neturi estrogenams

būdingo poveikio gimdai, ir net hipotalamo ir hipofizio sistemai, širdies kraujagyslių sistemai ir kaulams, taip kad šie augalų ekstraktai gali būti taikomi (vartojami) osteoporozės profilaktikai ir gydymui.

Be to, kalcio preparatai osteoporozės profilaktikai buvo žinomi ir anksčiau. Tam tikslui be tirpalų injekcijoms kaip vaisto forma naudojama dažniausia burbuliukus išskiriančios tabletės vartojimui per burną (oraliniu būdu). Šios burbuliukus išskiriančios tabletės, pavyzdžiui, gali būti sudarytos:

Tabletės, turinčios 500 mg Ca^{2+} : 1250 mg kalcio karbonato, 2050 mg citrinų rūgšties, kitos sudedamosios dalys: laktozė $1\text{H}_2\text{O}$, makrogolas 6000, povidonas, natrio ciklamatas, natrio sacharinas $2\text{H}_2\text{O}$, dimetikonas 350, smulkiadispersis silicio dioksidas, makrogolo stearatas 400, sorbo rūgštis, kvapiosios medžiagos.

Tabletės, turinčios 1000 mg Ca^{2+} : 4954 mg kalcio laktogliutonato, 900 mg kalcio karbonato,

kitos sudedamosios dalys: citrinų rūgštis, natrio ciklamatas, natrio sacharinas, manitolis, makrogolas 4000, natrio vandenilio karbonatas, kvapiosios medžiagos.

Būtų pageidautina kalcio preparatų, turinčių didelį Ca^{2+} kiekį, kombinacija su sausų augalų ekstraktu, turinčiu poveikį prieš osteoporozę, nes tai sumažintų vaistų vartojimo dažnumą ir taip pat jų kainą.

Taigi paprastas mišinys su kalcio turinčia burbuliukus išskiriančia tabletės mase iš vienos pusės netinka, nes sausi ekstraktai labai nestabilūs rūgščiose vandeninėse terpėse, o iš kitos pusės - daugelis sausų ekstraktų blogai tirpsta rūgščiose terpėse. Be to sausi ekstraktai dar yra labai higroskopiniai ir drėgmei neatspari burbuliukus išskirianti masė gali suirti.

Kapsuliavimo įprastose želatinos kapsulėse taipogi tenka atsisakyti, kadangi kapsulės paprastai nėra nepralaidžios vandens garams ir tokiu būdu galėtų suskilti ir/ arba sukibti į gumulus sausi augalų ekstraktai, taip kad vaisto kokybė negalėtų būti užtikrinta dėl nenustatyto bioaktyvumo, išsiskyrimo ir/arba veiksmingumo. Be to tokių želatinos kapsulių stabilumas negarantuotas, nes literatūros duomenys nurodo, pavyzdžiui, kad pasitaiko susiuvimo su želatina atveju, jei augalų ekstraktai užkapsuliuojami želatinoje, ir žymūs sudedamųjų medžiagų pokyčiai gali vykti dėl to, kad sausas ekstraktas absorbuoja vandenį.

Taigi, optimali galėtų būti, pavyzdžiui, cukrumi padengtos tabletės arba dražė forma, kuri būtų sudaryta iš kalcio ir sauso augalų ekstrakto. Kaip paminėta anksčiau, didelis kalcio kiekis nuo 500 mg Ca^{2+} kartu su santykinai dideliu pagalbinių medžiagų kiekiu, reikalingu pagaminti dražė, sąlygotų dražė dydžius ir svorius, kas būtų nepriimtina pacientams.

Žinomos kietos formos yra kalcio preparato su vitaminu D_3 kombinacija kramtomųjų tablečių pavidalu, pavyzdžiui, Ossofortin® forte kramtomosios tabletės, pagamintos kompanijoje Strathmann AG + Co, Sellhopsweg 1, D-22459 Hamburg.

Tokios kramtomosios tabletės osteoporozės palaikančiam gydymui susideda iš: 1500,3 mg kalcio karbonato (atitinka 600 mg Ca^{++}), kolekalciferolio sauso koncentrato (100000 I.U. (t.v. – tarptautinis vienetas)/g) 400 I.U. (t.v.), kitų sudedamųjų dalių: ksilitolio, kukurūzų krakmolo, natrio sacharino, kvapiųjų medžiagų, magnio stearato.

Iki šiol nebuvo jokios kalcio preparatų su augalų ekstraktais kombinacijos, kuri galėtų tiktį anksčiau aprašytos osteoporozės profilaktikai ir/ar gydymui dėl anksčiau nurodytų priežasčių.

Tuo būdu šio išradimo tikslas (užduotis) yra pateikti vaisto formą, kuri apjungtų tiek kalcio pakaitų ir vitamino D_3 pakaitų privalumus, tiek ir sauso augalų ekstrakto privalumus osteoporozės profilaktikai ir/arba gydymui.

Ši užduotis sprendžiama pagal 1 punkto būdingus požymius. Pagal panaudojimą ši užduotis sprendžiama pagal 14 punkto požymius ir technologiškai (pagal gamybos būdą) ji sprendžiama pagal 16 punkto būdingus požymius.

Išradimas ypač skirtas vaisto formai, sudarytai iš kalcio druskos ir sauso augalų ekstrakto, kur vaisto forma sudaryta mažiausia iš vieno augalų ekstrakto vidinės presuotos masės (šerdies), kuri mažiausia apsupta vienu apvalkalu (sluoksniu), sudarytu iš mažiausia vienos kalcio druskos.

Pirmą kartą per vaisto formą pagal išradimą galima pateikti kiekio požiūriu prasmingas kombinacijas, sudarytas iš osteoporozę veikiančių sausų augalų ekstraktų, kaip pavydžiui, *Cimicuga racemosa*, *Belamcanda chinensis*, *Vitex agnus castus* arba *Urtica dioica radix*, taip pat ir jų mišinių, su kalciumu. Be to, ypač naudinga, kad apvalkalas - kitą negu iki šiol buvo įprasta – sudarytas iš pagalbinių medžiagų, bet jame išimtinai yra veiklioji medžiaga, tai yra, kalcis.

Šio pareiškėjo WO 99/47149 PCT paraiška pilnai įjungta, duodant nuorodą sausų augalų ekstraktų gamybai. Be ten aptartų tirpiklių, minėtus augalus taip pat galima ekstrahuoti mišiniais, susidedančiais iš organinių – vandeninių tirpiklių, ypač vandeninių, arba superkritiniu CO₂ (pavyzdžiui *Serenoa repens* atveju).

Šia vaisto forma pasiekama, kad paprastai labai higroskopiniai augalų ekstraktai, kurie paprastai pridėjus vandenį rišančiųjų pagalbinių medžiagų, pavyzdžiui, suformuojami dražė ar plėvelę turinčių tablečių pavidalu, gali būti pagaminti mažos masės ir mažo tūrio, apgaubti apvalkalo, sudaryto iš inertinės nuo drėgmės saugančios veikliąją medžiagą kalcio druskos.

Tokiu būdu pasiekiamas labai tinkamas (priimtinas) sauso augalų ekstrakto/kalcio santykis su pagalbinėmis medžiagomis, taip kad iš dalies galima net visiškai atsisakyti pagalbinių medžiagų, išskyrus lubrikantų mažų kiekių.

Tokiu būdu pirmą kartą (pirmiausia) įmanoma pateikti preparato kombinaciją, sudarytą iš sauso augalų ekstrakto, kalcio druskų ir, jei reikia, vitamino D₃, kurioje kalcio kiekis yra toks, kad profilaktikai ir/arba gydymui reikalingi apie 1000 mg Ca²⁺ jonų per dieną, gali būti pasiekti nenaudojant papildomų kalcio preparatų.

Pranašesnė realizacija pagal šį išradimą pasižymi tuo, kad ji kalcio turinčiame apvalkale ir/arba vidinėje sauso augalų ekstrakto presuotoje masėje turi dar papildomai cholecalciferolio, ypač kolekalciferolio (vitaminas D₃).

Be to, vaisto formoje papildomai galėtų būti mažiausia viena fluorida druska, ypač natrio fluoridas, kur pageidaujama, kad fluorida druska būtų vidinėje presuotoje masėje (šerdyje).

Dažniausia vaisto forma pasižymi tuo, kad sausas augalo ekstraktas parenkamas iš grupės, sudarytos iš ekstraktų, gautų iš: *Vitex agnus castus* (tikrasis skaistminys), *Belamcanda chinensis*; *Cimicuga racemosa*; *Trifolium pratense* L. (raudonasis dobilas); *Oenothera biennis* hom. (dvimetė nakviša); *Glicine soja* (sojos pupelės); *Serenoa repens*; *Urtica dioica* (dilgėlė) ypač jos šaknų; *Cucurbita pepo* (moliūgas) ypač jo sėklų; *Pygeum africanum*; ir taip pat jų tinkamų mišinių.

Pranašesnė realizacija pagal išradimo vaisto formą susideda iš to, kad kalcio druska parinkta iš grupės, sudarytos iš: kalcio karbonatų; kalcio vandenilio karbonatų; kalcio halogenidų, ypač iš kalcio chlorido ir jodido; kalcio fosfatų; kalcio vandenilio fosfatų; ypač

kalcio vandenilio fosfato; dikalcio vandenilio fosfatų; kalcio laktatų; kalcio laktonatų; kalcio sukcinatų; kalcio tartratų; kalcio gliukonatų; kitų ir jų atitinkamų (tinkamų) mišinių.

Pranašesnė vaisto forma pagal šį išradimą yra tabletė, padengta apvalkalu, kur apvalkalas yra mažiausia vienos kalcio druskos presuota masė ir šerdis yra mažiausia vieno nurodyto sauso augalų ekstrakto presuota masė, kur be to ir vitaminas D₃ gali būti patalpintas šerdyje.

Vaisto forma gali būti tačiau maža tabletė (tabletė dražė), kurioje šerdis nors ir pilnai padengta apvalkalu, nepaisant to, neturi būti centre apvalkalo viduje.

Taip pat šioje vaisto formoje galima apvalkalą sudaryti iš daugelio kalcio sluoksnių, kur dažniausia kiekviename sluoksnyje yra vis kitokia kalcio druska.

Priimtinoje vaisto formoje, pavyzdžiui, kalcio yra nuo apie 50 iki 1000 mg tabletei, turinčiai apvalkalą, ir sausojo augalų ekstrakto yra nuo apie 0,5 iki 100 mg. Tokiu būdu naudojant vaistus 1-3 kartus per dieną, kas priimtina pacientams, galima patenkinti visą siūlomą Ca²⁺ jonų apie 1000 mg Ca²⁺ dienos dozę kartu sunaudojant reikiamus osteoporozę veikiančius fitoekstraktus ir taip pat vitaminą D₃.

Be to, priimtina vaisto forma gali kaip išorinį sluoksnį turėti polimero plėvelę, kadangi tuo būdu galima pagerinti rijimo ir slydimo stemple savybes. Be to, polimero plėvelė gali apsaugoti nuo dulkių ir drėgmės, kad ji nepakliūtų į apvalkalą. Vis dėlto toks polimero sluoksnis paprastai nereikalingas.

Vaisto formai pagal šį išradimą reikia tik mažai arba net nereikia pagalbinių medžiagų. Jei reikia, gali būti vis dėlto naudojami galeniniams preparatams įprasti priedai, pavyzdžiui, disintegrantai, ypač tie, kurių pagrindinė sudedamoji dalis yra krakmolai ar jo dariniai; rišamoji medžiaga, ypač mikrokristalinė celiuliozė, gumiarabikas; lubrikantai, ypač stearino rūgštis ir/arba magnio stearatas; taip pat slidumo agentai, ypač polietilenglikolis, ir kt.

Vaisto formos pagal išradimą yra ypač pritaikytos kaip vaistai skirtingos kilmės osteoporozės gydymui ir ypač pranašesniu būdu osteoporozės, sukeltos lytinių hormonų trūkumo moterims, ir vyresnio amžiaus vyrams profilaktikai ir/arba gydymui.

Vaisto formų gamyba pagal išradimą vykdoma remiantis šiomis taisyklėmis:

Pradžioje iš sauso augalų ekstrakto pagaminama presuotos masės šerdis, kur sausi augalų ekstraktai parenkami iš grupės, sudarytos iš ekstraktų, gautų iš: *Vitex agnus castus* (tikrasis skaistminys), *Belamcanda chinensis*; *Cimicuga racemosa*; *Trifolium pratense* L.

(raudonasis dobilas); *Oenothera biennis* hom. (dvimetė nakviša); *Glicine soja* (sojos pupelės); *Serenoa repens*; *Urtica dioica* (dilgėlė) ypač jos šaknų; *Cucurbita pepo* (moliūgas) ypač jo sėklų; *Pygeum africanum*; ir jų atitinkamų mišinių.

Ši šerdis pernešama ant apvalkalo mišinio, sudaryto mažiausia iš vienos kalcio druskos, pirmo dalinio kiekio, tuoj po to užpildoma apvalkalo mišinio antruoju daliniu kiekiu; ir visa forma, sudaryta iš šerdies, kalcio turinčio apvalkalo mišinio abiejų dalinių kiekių, supresuojama susidarant vaisto formai. Kalcio druska parenkama iš grupės, sudarytos iš: kalcio karbonatų; kalcio vandenilio karbonatų; kalcio halogenidų, ypač iš kalcio chlorido ir jodido; kalcio fosfatų; kalcio vandenilio fosfatų; ypač kalcio vandenilio fosfato; dikalcio vandenilio fosfatų; kalcio laktatų; kalcio laktonatų; kalcio sukcinatų; kalcio tartratų; kalcio gliukonatų; kitų ir jų atitinkamų mišinių.

Dažniausia ant apvalkalo mišinio pirmo dalinio kiekio šerdis centruojama taip, kad susidarytų vadinamoji turinti apvalkalą tabletė. Tačiau taip pat galima gaminti taip vadinamas dražė tabletes (mažas tabletes), kurių šerdis nėra centruota (centre), bet apsupta apvalkalu ir iš dalies persišviečianti.

Tablečių presavimui naudojami prekyboje įprasti tablečių presai, pavyzdžiui, tokių firmų kaip FETTE, KORSCH ir KILIAN. Ypač tinka, pavyzdžiui, kompanijos MANESTY sinchroniškai dirbantis dvipusis rotacinis presas. Naudojant dvipusį rotacinį presą šerdys pagaminamos rotacinio preso viename bokšte ir perduodamos tarpiniu perdavimo ir centravimo mechanizmu į antro rotacinio preso bokštą, kur užpresuojamas apvalkalas.

Iš esmės vaisto forma pagal šį išradimą gali būti gauta taip pat naudojant du rotacinius presus, kur viename presuojama šerdis, tuo metu kai antrame užpresuojamas apvalkalas.

Tabletės, turinčios apvalkalą, pagal išradimą gamybos pranašumas naudojant dvipusį rotacinį presą yra tas, kad šerdis pirmame bokšte supresuojama santykinai minkšta. Galutinis sutankinimas (presavimas) atliekamas preso antrame bokšte tokiu būdu, kad tvirtai sukibtų sausojo augalų ekstrakto šerdis su kalcio apvalkalu.

Tokiu būdu pagaminta turinti apvalkalą tabletė, pavyzdžiui, susideda iš:

Apvalkalas:	CaCO ₃ 1250 mg (atitinka 500 mg Ca ²⁺)
	vitaminas D ₃ 200 I.U. (t.v.)
Šerdis:	Cimicuga racemosa 20 mg (sausio ekstrakto preparatas)

Pagalbinės medžiagos:

magnio stearatas	8 mg
stearino rūgštis	4 mg
mikrokristalinė celiuliozė	40 mg
gumiarabikas	50 mg

Pavyzdinė apvalkalą turinti tabletė apjungia peroralinių kalcio ir vitamino D₃ pakaitų privalumus su *Cimicuga racemosa* sauso ekstrakto reikiama doze. Naudojant peroraliniu būdu tik 2 tabletes kasdien, pasiekiamos osteoporozės profilaktikai ir/arba gydymui pasiūlytos kalcio ir vitamino D₃ dozės nuo apie 1000 mg Ca²⁺ per dieną arba 400 I.U. (t.v.) vitamino D₃ ir tuo pat metu reikiamas 40 mg *Cimicuga racemosa* sauso ekstrakto suvartojimas.

Vadinasi galima ir naudinga pagaminti sauso ekstrakto šerdį iš bet kurio minėtų fitoekstraktų ir iš įvairių ekstraktų mišinių atsižvelgiant į indikaciją. Taigi, pavyzdžiui esant prostatos susirgimams apvalkalą turinti tabletė pagal išradimą gali turėti *Serenoa repens* ekstraktą šerdyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vaisto forma, turinti kalcio druskos ir sauso augalų ekstrakto, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vaisto forma sudaryta iš vidinės presuotos masės, turinčios mažiausia vieną sausą augalų ekstraktą, kuri padengta mažiausia vienu kalcio turinčiu apvalkalu.

2. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sausas augalų ekstraktas parenkamas iš grupės, susidedančios iš ekstraktų, gautų iš: *Vitex agnus castus* (tikrasis skaistminys), *Belamcanda chinensis*; *Cimicuga racemosa*; *Trifolium pratense* L. (raudonasis dobilas); *Oenothera biennis* hom. (dvimetė nakviša); *Glicine soja* (sojos pupelės); *Serenoa repens*; *Urtica dioica* (dilgėlė) ypač jos šaknų; *Cucurbita pepo* (moliūgas) ypač jo sėklų; *Pygeum africanum*; ir jų atitinkamų mišinių.

3. Vaisto forma pagal 1 ar 2 punktus b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kalcio druska parinkta iš grupės susidedančios iš:
kalcio karbonatų; kalcio vandenilio karbonatų; kalcio halogenidų, ypač iš kalcio chlorido ir jodido; kalcio fosfatų; kalcio vandenilio fosfatų; ypač kalcio vandenilio fosfato; dikalcio vandenilio fosfatų; kalcio laktatų; kalcio laktonatų; kalcio sukcinatų; kalcio tartratų; kalcio gliukonatų ir jų atitinkamų mišinių.

4. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 3 punktų b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tai yra apvalkalą turinti tabletė, kur apvalkalas yra presuota masė, sudaryta iš mažiausia vienos kalcio druskos, ir šerdis yra presuota masė, sudaryta iš mažiausia vieno sauso augalų ekstrakto.

5. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra maža tabletė (dražė tabletė).

6. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apvalkalas sudarytas iš daugelio kalcio sluoksnių, kur, geriausia, kiekvienas sluoksnis sudarytas iš skirtingų kalcio druskų.

7. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tabletėje su apvalkalu yra apie nuo 50 iki 1000 mg kalcio ir apie nuo 0.5 iki 100 mg sauso augalų ekstrakto.

8. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji papildomai dar turi polimerinę plėvelę kaip išorinį apvalkalą.

9. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra apie 1250 mg kalcio karbonato (atitinkantis apytikriai 500 mg Ca^{2+}) ir apie 200 I.U. (t.v.) vitamino D_3 tabletės su apvalkalu apvalkale ir apie 20 mg sauso ekstrakto *Cimicuga racemosa* preparato tabletės su apvalkalu šerdyje.

10. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kalcio turinčiame apvalkale ir/arba vidinėje sauso augalų ekstrakto presuotoje masėje (šerdyje) papildomai dar yra cholekalciferolių, ypač kolekalciferolio (vitaminas D_3).

11. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje dar papildomai yra mažiausia viena fluorida druska, ypač natrio fluoridas.

12. Vaisto formą pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad fluoridas yra vidinėje presuotoje masėje.

13. Vaisto forma pagal bet kurį nuo 1 iki 12 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje, kaip pagalbinės medžiagos, yra dezintengruojantys agentai, ypač krakmolo ir/arba jo darinių pagrindu; rišamosios medžiagos, ypač mikrokristalinė celiuliozė; gumiarabikas; lubrikantai, ypač stearino rūgštis ir/arba magnio stearatas; taip pat slidumo agentai, ypač polietilenglikolis.

14. Vaisto formos pagal bet kurį nuo 1 iki 13 punktų panaudojimas kaip vaisto skirtingos kilmės osteoporozijų gydymui.

15. Panaudojimas pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaisto forma naudojama kaip vaistas lytinių hormonų sumažėjimo sąlygotos osteoporozės gydymui, hormonų sąlygotų senatvės ligų, ypač klimakterinių sutrikimų, prostatos susirgimų ir su jais susijusių širdies kraujagyslių susirgimų ir taip pat lipidų apykaitos sutrikimų, o taip pat ypač su kalcio trūkumų susijusių ligų profilaktikai ir gydymui.

16. Vaisto formos pagal bet kurį iš 1-4 ir 6-13 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad presuotos masės šerdis gaminama iš sauso augalų ekstrakto, kur sausas augalų ekstraktas parenkamas iš grupės, sudarytos iš ekstraktų, gautų iš: *Vitex agnus castus* (tikrasis skaistminys), *Belamcanda chinensis*; *Cimicuga racemosa*; *Trifolium pratense* L. (raudonasis dobilas); *Oenothera biennis* hom. (dvimetė nakviša); *Glicine soja* (sojos pupelės); *Serenoa repens*; *Urtica dioica* (dilgėlė) ypač jos šaknų; *Cucurbita pepo* (moliūgas) ypač jo sėklų; *Pygeum africanum*; ir jų atitinkamų mišinių;

šerdis pernešama ant mažiausia vienos kalcio druskos, sudarančios apvalkalo mišinį, pirmojo dalinio kiekio, po to užpildoma apvalkalo mišinio antruoju daliniu kiekiu; ir visa forma, sudaryta iš šerdies ir kalcio druską turinčio apvalkalo mišinio abiejų dalinių kiekių, supresuojama, kad susidarytų vaisto forma, kur kalcio druska parinkta iš grupės, sudarytos iš:

kalcio karbonatų; kalcio vandenilio karbonatų; kalcio halogenidų, ypač iš kalcio chlorido ir jodido; kalcio fosfatų; kalcio vandenilio fosfatų; ypač kalcio vandenilio fosfato; dikalcio vandenilio fosfatų; kalcio laktatų; kalcio laktonatų; kalcio sukcinatų; kalcio tartratų; kalcio gliukonatų ir jų atitinkamų mišinių.

17. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šerdis yra apvalkalo mišinio pirmo dalinio kiekio centre.

18. Būdas pagal 16 ar 17 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamos pagalbinės medžiagos yra dezintegruojantys agentai, ypač krakmolo ir/arba jo darinių pagrindu; rišamosios medžiagos, ypač mikrokristalinė celiuliozė, gumiarabikas; lubrikantai, ypač stearino rūgštis ir/arba magnio stearatas; taip pat slidumo agentai, ypač polietilenglikolis.