(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034234 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.20

(21) Номер заявки
201591568

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(51) Int. Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДВОЙНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ СУЛЬФАТ НАТРИЯ ИЛИ ЕГО КОМБИНАЦИЮ С ДРУГИМИ СУЛЬФАТНЫМИ СОЛЯМИ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/798,759**
(32) **2013.03.15**
(33) **US**
(43) **2015.12.30**
(86) **PCT/US2014/028805**
(87) **WO 2014/144407 2014.09.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРЕЙНТРИ ЛАБОРАТОРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Деннетт Эдмунд В. Джр., Уэллс Дэвид С. (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В., Христофоров А.А. (RU)

(56) WO-A1-2012013928
WO-A1-2005102364

(57) Изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции для индуцирования перистальтики кишечника у субъекта или предотвращения или лечения запора, содержащей сульфат натрия или его комбинацию с другой сульфатной солью, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, причем по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу получения такой композиции и ее применению для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предупреждения запора.

034234 B1

034234 B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 61/798759, поданной 15 марта 2013 г., полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфатные соли, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема подобно типичной таблетке немедленного высвобождения и путем быстрой дезинтеграции в воде перед пероральным приемом.

Уровень техники

Дозированные формы

Доставка медицинского препарата больному зачастую осуществляется в форме таблетки, жидкого состава или порошка для восстановления. Каждая дозированная форма имеет свои недостатки. Больные часто не желают или не могут глотать таблетки, особенно, если таблетки относительно большие, или если эффективная доза требует приема нескольких таблеток. Затруднения, ассоциированные с глотанием таблеток, особенно возникают у детей и пожилых людей. Аналогично, некоторые больные не желают или не могут выпивать жидкие фармацевтические составы из-за неприятного вкуса и/или ощущения во рту.

Если количество конкретного активного ингредиента, подлежащего введению, превышает количество, которое может быть удобно составлено в таблетку, то дозировку зачастую обеспечивают в виде порошка или жидкого концентрата. Порошок или концентрат затем восстанавливают для введения в виде пероральной жидкости, сиропа или порошковой суспензии. Получение жидкого состава из порошка или жидкого концентрата может быть неудобным или трудоемким, особенно, если больной должен принимать медицинский препарата постоянно или часто. Это может привести к нарушению больным режима лечения и, в конечном итоге, к снижению эффективности режима лечения.

Единичная дозированная форма, которая может быть введена в виде либо таблетки немедленного высвобождения, либо жидкости, обеспечивает возможные варианты для больных, лиц, осуществляющих уход за больными, и больниц при введении медицинского препарата больным, которые предпочитают или не способны принимать ту или иную форму медицинского препарата. Например, таблетка двойного назначения, которую можно глотать целиком или дезинтегрировать в жидкости перед приемом, была бы применимой для больных, способных глотать таблетки, или для больных, которые предпочитают или требуют медицинского препарата в жидкой форме, или для больных, которым жидкость вводят непосредственно (например, доставкой через зонд для питания).

Сульфат натрия

Сульфат натрия представляет собой распространенную, встречающуюся в природе соль, известную своим слабительным эффектом. Однако составление сульфата натрия в дозированные формы, либо для непосредственного перорального приема, либо в водном растворе, является довольно сложной задачей, возникающей, по меньшей мере частично, из-за содержаний соли, необходимых для достижения желаемого слабительного эффекта, и, кроме того, из-за крайней гигроскопичности и уникального профиля растворимости сульфата натрия.

В отношении составления сульфатных солей в таблетированную форму для непосредственного перорального приема трудность возникает, по меньшей мере частично, с составлением удобной дозированной формы, содержащей высокий уровень и/или эффективное количество сульфата натрия для достижения желаемого слабительного эффекта. Для слабительного эффекта сульфатных солей требуется приблизительно от 2 до 7 г сульфатного иона и/или от 3 до 11 г сульфатных солей. Однако до сих пор составление таблеток с высоким содержанием сульфата натрия и с размером, подходящим для непосредственного приема, при минимизации числа таблеток, необходимых для индуцирования перистальтики кишечника, является проблематичным.

Кроме того, составление таблетки осложняют свойства чрезвычайной гигроскопичности сульфата натрия. При помещении в рот сульфат натрия немедленно поглощает всю доступную слюну, создавая нежелательное ощущение и сухость во рту, что тем самым затрудняет проглатывание.

В отношении составления таблетированной дозированной формы из натриевой соли для распада в воде существенные сложности представляют химические свойства сульфата натрия. Сульфат натрия обладает необычными характеристиками растворимости в воде, заключающимися в том, что его растворимость повышается более чем в 10 раз от 0 до 32,384°C. При 32,384°C кривая растворимости меняется, кристаллизационная вода высвобождается, и гидратированная соль плавится. В отличие от других солей (например, калия, магния) растворимость сульфата натрия не повышается с повышением температуры выше 32,384°C. Из-за таких характеристик растворимости сульфат натрия будет кристаллизоваться при концентрировании и/или охлаждении.

Реакция между сульфатом натрия и водой является экзотермической с выделением тепла при гидратации, которое значительно повышает температуру локализованной воды. При добавлении сульфата натрия в воду с температурой окружающей среды без перемешивания вода увлажняет сульфат натрия,

который превращается в декагидрат натрия и вступает в экзотермическую реакцию в непосредственной физической области. Экзотермическая реакция может повышать температуру увлажненной локализованной водой соли на целых 10°C. Это приводит к тому, что часть сульфата натрия растворяется с образованием локализованного концентрированного раствора. Однако по мере рассеивания тепла реакции в окружающем растворе температура локализованного раствора высокой концентрации сульфата натрия понижается, и сульфат натрия повторно кристаллизируется с образованием массы очень твердого декагидрата сульфата натрия (т.е. мирабилита).

До настоящего времени приемлемые таблетки, способные быстро распадаться в воде, не могли быть получены только лишь включением высокого содержания неактивных ингредиентов и вспомогательных средств, которые существенно увеличивают вес и массу конечного дозированного состава и потенциально удваивают число таблеток, необходимое для доставки эффективной дозы. Действительно, для составления таблеток из сульфатных солей для диспергирования в воде требуется приблизительно 50-90% вспомогательного средства, что тем самым ограничивает содержания сульфатных солей, присутствующих там.

По этим причинам разработчики составов пытались составить сульфатные соли при уровнях дозировки, необходимых для достижения перистальтики кишечника, в порошковой форме для восстановления или в виде жидкости или сиропа.

Другие формы таблеток включают в себя буккальные таблетки, подъязычные таблетки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Однако эти составы не удовлетворяют (i) потребность в универсальном и удобном составе, решающем проблему соблюдения больным режима лечения, и (ii) потребность в составе с высокой дозой сульфата натрия для достижения желаемого слабительного эффекта.

Были предложены тетрациклиновые таблетки двойного применения (см. патент США № 5211958, "Фармацевтическая композиция и способ ее получения"). Однако уникальные свойства сульфата натрия, описанные выше, не позволяют просто применить идеи предложенных таблеток двойного применения из альтернативных активных средств для составления таблеток двойного применения из сульфата натрия, содержащих высокий уровень активного средства. Кроме того, предложенные тетрациклиновые таблетки включают в себя более 50% по весу вспомогательного средства. Более того, не было показано, что предложенные ранее тетрациклиновые таблетки способны распадаться в прохладной или холодной воде. Типичные источники питьевой воды обеспечивают воду температурой менее 20°C. Приемлемая таблетированная композиция двойного применения должна действовать, как заявляется, при всех типичных температурах питьевой воды.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к уникальному и универсальному составу таблетки двойного применения из сульфатной соли, содержащему сульфат натрия, подходящему для введения путем прямого перорального приема или, в качестве альтернативы, путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом. Соответственно, настоящее изобретение решает проблемы соблюдения больным режима лечения и, кроме того, проблемы, ассоциированные с составлением таблеток из сульфатных солей.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм.

В соответствии с другим вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 150 или приблизительно 120 с. В соответствии с различными вариантами осуществления таблетированная композиция может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 8°C или выше, например от приблизительно 8 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 90 с, например менее чем 60 с. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 5°C или выше, например приблизительно от 5 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 120 с, например менее чем 90 с. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 2°C или выше, например, от приблизительно 2 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 150 с.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 60 с при непосредственном пероральном приеме.

Согласно одному аспекту пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя сульфат натрия, и композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем растворения в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в

воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, и композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя сульфат калия и/или сульфат магния. В соответствии с еще одним вариантом осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением включает в себя сульфат калия.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение включает по меньшей мере приблизительно 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90% по весу сульфатной соли, выбранной из группы, состоящей из сульфата натрия и его комбинаций с сульфатом калия и сульфатом магния. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение включает по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфатной соли, выбранной из группы, состоящей из сульфата натрия и его комбинаций с сульфатом калия и сульфатом магния. В соответствии с еще одним вариантом осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением включает в себя по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфата натрия и сульфата калия.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере приблизительно 40, 45, 50, 55, 57, 60 или 65% по весу сульфата натрия. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция включает в себя от приблизительно 40 до приблизительно 65% или от приблизительно 50 до приблизительно 60% по весу сульфата натрия.

В соответствии с определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция в соответствии с настоящим изобретением по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм и частицы сульфата натрия больше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм. Например, композиция может по существу не содержать частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм. В качестве дополнительного примера, композиция может по существу не содержать частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления по меньшей мере приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм и меньше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм и меньше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм.

В соответствии с другим вариантом осуществления по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150 мкм и меньше чем приблизительно 700 мкм. В соответствии с еще одним вариантом осуществления по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 300 мкм и меньше чем приблизительно 700 мкм.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция составляет от приблизительно 1000 до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 1500 до приблизительно 2000 мг или от приблизительно 1700 до приблизительно 1900 мг. Например, композиция может составлять приблизительно 1800 мг.

В соответствии с другим вариантом осуществления композиция включает в себя покрытие. Покрытие может быть из сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля.

Композиция также может включать в себя по меньшей мере одно вспомогательное средство, выбранное из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства и их комбинаций. В соответствии с одним вариантом осуществления общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем приблизительно 40, 35, 30 или 25% по весу композиции. Например, общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем приблизительно 30% по весу композиции.

В соответствии с другим вариантом осуществления таблетированная композиция включает в себя разрыхлитель. Разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей из повидона, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, сахара, сахарозы, декстрозы, маннита и их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления разрыхлитель включает в себя комбинацию маннита и повидона. В соответствии с другим вариантом осуществления разрыхлитель включает в себя Kollidon CL и/или Kollidon CL-SF.

Кроме того, таблетированная композиция может включать в себя связующее. Связующее может быть выбрано из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, PEG3350, PEG8000 и их комбинаций.

В соответствии с другим вариантом осуществления таблетированная композиция включает в себя способствующее скольжению средство, например, высокодисперсную двуокись кремния.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления таблетированная композиция включает в себя смазывающее средство, например стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их комбинации.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таб-

летированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например, от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, и при этом таблетка содержит покрытие.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например, от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция содержит по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфата натрия и сульфата калия, и при этом таблетка содержит покрытие.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, и при этом таблетка содержит покрытие.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, и при этом таблетка содержит покрытие и разрыхлитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей стадии смешивания по меньшей мере одной сульфатной соли и по меньшей мере одного вспомогательного средства и прессования полученной в результате смеси в таблетку. Стадия смешивания может включать смешивание массы сульфата натрия, при этом масса сульфата натрия по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, например, меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической таблетированной композиции, включающему стадии смешивания массы сульфата натрия и по меньшей мере одного вспомогательного средства, при этом масса сульфата натрия по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, например, меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм, а также прессования полученной в результате смеси в таблетку.

Способ дополнительно может включать покрытие таблетки. В соответствии с другим вариантом осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением включает удаление по существу частиц сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, например, меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм до смешивания. В соответствии с еще одним вариантом осуществления вспомогательное средство выбрано из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства их комбинаций.

Согласно следующему аспекту настоящее изобретение относится к способу индуцирования перистальтики кишечника у субъекта, включающему введение субъекту по меньшей мере одной пероральной фармацевтической таблетированной композиции в соответствии с настоящим изобретением с индуцированием тем самым перистальтики кишечника. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения запора у субъекта, включающему введение субъекту по

меньшей мере одной пероральной фармацевтической таблетированной композиции в соответствии с настоящим изобретением с лечением или предупреждением тем самым запора.

В соответствии с одним вариантом осуществления вышеупомянутых способов в соответствии с настоящим изобретением композиция непосредственно проглатывается субъектом. В соответствии с другим вариантом осуществления стадия введения композиции включает пероральный прием внутрь водной дисперсии композиции. В соответствии с еще одним вариантом осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением перистальтика кишечника индуцируется без индуцирования клинически значимого переноса электролитов у субъекта. Согласно еще одному аспекту способ в соответствии с настоящим изобретением лечит или предупреждает запор без индуцирования клинически значимого переноса электролитов у субъекта. Согласно другому способу в соответствии с настоящим изобретением, субъекту вводят 2, 3, 4 или 5 пероральных фармацевтических таблетированных композиций.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 графически показан эффект размера частиц сульфата натрия на время дезинтеграции таблеток сульфата натрия в воде, как описано в примере 1.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к уникальному составу таблетки двойного применения, содержащему сульфатную соль, например сульфат натрия, который является подходящим для введения путем прямого перорального приема или, в качестве альтернативы, путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом. Согласно конкретному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и необязательно сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, причем по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм. Композиция может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с; в воде при приблизительно 8°C или выше, например от приблизительно 8 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 90 с, например менее чем 60 с; в воде при приблизительно 5°C или выше, например от приблизительно 5 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 120 с, например менее чем 90 с и/или в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с и при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением решают проблему соблюдения больным режима лечения путем обеспечения универсальной композиции, которую можно принимать в удобной для больного форме. Кроме того, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением решают проблему соблюдения больным режима лечения, возникающую отчасти из-за свойств чрезвычайной гигроскопичности сульфата натрия, путем обеспечения таблетки, которую можно либо дезинтегрировать в воде, либо, в качестве альтернативы, можно принимать непосредственно без поглощения всей доступной слюны, что вызывает нежелательное ощущение во рту, сухость во рту и затруднение проглатывания.

Более того, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением решают проблему составления высоко дозированных форм сульфата натрия, необходимых для достижения слабительного эффекта. Действительно, композиции в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают включение сульфатных солей, в том числе, например, сульфата натрия и сульфата калия, при содержании по меньшей мере приблизительно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90% по весу композиции, и, в частности, включение сульфата натрия при содержании по меньшей мере приблизительно 40, 45, 50, 55, 57, 60 или 65% по весу композиции. Путем минимизации содержаний неактивных средств, например, вспомогательных средств, и максимизации содержаний сульфатных солей и, в частности, соли сульфата натрия, пероральные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают высокодозированную форму в удобной таблетированной форме для достижения желаемого слабительного эффекта при введении субъекту. Соответственно субъектам может потребоваться прием только 1, 2, 3, 4 или 5 таблеток для индуцирования перистальтики кишечника.

Более того, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением решают проблемы составления таблетированной формы сульфата натрия, которая легко и быстро дезинтегрируется в воде или в водном растворе. Химические свойства и, в частности, кривая растворимости, сульфата натрия зачастую приводят к перекристаллизации и образованию твердой массы при погружении в воду, что тем самым делает невозможным достижение конечной цели обеспечения водной дисперсии для приема. Используемые в настоящем документе термины "дезинтеграция" или "дезинтегрироваться" в контексте дезинтеграции в воде или водном растворе относятся к разрушению и/или распаду таблетированной композиции, например к дезинтеграции более чем приблизительно 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% композиции. В соответствии с конкретным вариантом осуществления уровень дезинтеграции в контексте дезинтеграции в воде или водном растворе может быть оценен способами, описанными в приме-

рах 6 и 7 в настоящем документе.

Без ограничения какой-либо конкретной теорией авторы настоящего изобретения определили, что отчасти путем удаления частиц сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм, например меньше чем приблизительно 300 мкм, и, кроме того, путем удаления частиц сульфата натрия больше чем приблизительно 1000 мкм, например, более чем приблизительно 750 мкм, могут быть получены таблетированные составы сульфата натрия, которые обеспечивают быструю дезинтеграцию в воде при приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25°C, например, в течение приблизительно 150, 120, 90, 60, 45 или 30 с. В соответствии с одним вариантом осуществления таблетка дезинтегрируется в воде при приблизительно 15°C в пределах менее чем приблизительно 45 с. В качестве альтернативы или, кроме того, таблетка может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 10°C в пределах менее чем приблизительно 60 с, например менее чем 45 с. В качестве альтернативы или кроме того, таблетка может дезинтегрироваться в воде при приблизительно 8°C в пределах менее чем приблизительно 90 с, например менее чем 60 с. В качестве альтернативы или кроме того, таблетка дезинтегрируется в воде при приблизительно 5°C в пределах менее чем приблизительно 120 с, например менее чем 90 с. В качестве альтернативы или кроме того, таблетка дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с. В соответствии с различными другими вариантами осуществления композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с; в воде при приблизительно 8°C или выше, например от приблизительно 8 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 90 с, например менее чем 60 с; в воде при приблизительно 5°C или выше, например от приблизительно 5 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 120 с, например менее чем 90 с; и/или в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 10°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с. Соответственно таблетки обладают дополнительной функциональностью в проявлении желаемого профиля дезинтеграции в воде комнатной температуры, в охлажденной воде и в холодной воде. Как таковые, таблетки соответствуют применению в областях, где температура доступной воды, например водопроводной воды, ниже комнатной температуры.

Действительно, авторы настоящего изобретения определили, что частицы сульфата натрия больше чем приблизительно 150 мкм, например больше чем приблизительно 300 мкм, при прессовании в таблетку и объединении с соответствующими вспомогательными средствами быстро растворяются в охлажденной воде или в холодной воде и далее не кристаллизируются повторно в твердую массу при погружении в нее.

Более того, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением преодолевают проблемы составления таблетированной формы сульфата натрия, которая устойчива к дезинтеграции при непосредственном пероральном введении и взаимодействии со слюной. Действительно, пероральные фармацевтические таблетированные композиции не дезинтегрируются во рту в пределах менее чем приблизительно 90, 75, 60, 45 или 30 с при непосредственном пероральном приеме и взаимодействии со слюной. Используемые в настоящем документе термины "дезинтеграция" или "дезинтегрироваться" в контексте дезинтеграции во рту субъекта (т.е. при воздействии слюны субъекта) относятся к разрушению значительной части таблетированной композиции, например более чем приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% композиции. В то время как предполагается, что незначительная степень разрушения может происходить при помещении в рот для непосредственного перорального приема, используемые в настоящем документе термины "дезинтеграция" или "дезинтегрироваться" в контексте непосредственного перорального приема относятся к разрушению значительной части таблетки. В соответствии с конкретным вариантом осуществления уровень дезинтеграции в контексте непосредственного перорального приема может быть оценен способами, описанными в примере 2 в настоящем документе.

Кроме того, авторы настоящего изобретения определили, что путем удаления частиц сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм, предпочтительно меньше чем приблизительно 300 мкм, можно получать более плотные и более тонкие таблетки. Более того, путем удаления частиц сульфата натрия больше чем приблизительно 1000 мкм, предпочтительно больше чем приблизительно 750 мкм, вариация веса таблетки минимизируется в ходе способа изготовления.

Кроме того, поскольку пероральные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением имеют таблетированную форму, композиции обеспечивают коммерческую выгоду в отношении хранения и транспортировки благодаря отсутствию необходимости включения консервантов.

Соответственно, авторы настоящего изобретения определили уникальный, универсальный и эффективный состав сульфатных солей, например, сульфата натрия. Фармацевтические композиции

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфатную соль, например, сульфат натрия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия, при этом композиция является подходящей для введения и путем прямого перорального приема, и путем дезинтеграции

в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, и при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме и при этом таблетка включает в себя покрытие. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция содержит по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфата натрия и сульфата калия, и при этом таблетка содержит покрытие. Согласно следующему аспекту настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, и при этом таблетка дополнительно включает в себя покрытие и разрыхлитель. В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической таблетированной композиции, содержащей сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при приблизительно 2°C или выше, например от приблизительно 2 до приблизительно 15°C, в пределах менее чем приблизительно 120 или приблизительно 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту в пределах менее чем приблизительно 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм и при этом таблетка включает в себя покрытие.

Сульфатные соли

Используемый в настоящем документе термин "сульфатная соль" относится к комбинациям сульфатного иона, т.е. SO_4^{2-}, и соответствующего катиона. Неограничивающие примеры сульфатных солей для применения в соответствии с настоящим изобретением помимо сульфата натрия (Na_2SO_4) включают в себя, например, сульфат магния ($MgSO_4$), сульфат калия (K_2SO_4) и их комбинации.

В соответствии с определенными вариантами осуществления пероральные фармацевтические таблетированные композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя сульфат натрия. Сульфат натрия может быть в форме безводного порошка (например, тенардит) или в форме декагидрата (например, глауберова соль, мирабилит). В соответствии с определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя сульфат натрия и по меньшей мере одну другую сульфатную соль, например сульфат магния или сульфат калия. Например, в соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя сульфат натрия и сульфат калия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение включает сульфат натрия, сульфат калия и сульфат магния.

Сульфаты, как известно, обладают слабительным эффектом. Известные в уровне техники сульфатные композиции включали в себя только лишь небольшое количество активного ингредиента, как правило, менее чем 30% по весу таблетки, поскольку большое количество неактивных средств требовалось для достижения дезинтеграции. Путем повышения содержания сульфата таблетки в соответствии с настоящим изобретением позволяют минимизировать число и размер таблеток, необходимые для достижения желаемого терапевтического эффекта. В соответствии с определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя по меньшей мере приблизительно 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90% по весу сульфатных солей в качестве активного ингредиента.

В соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения пероральная

фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфатной соли, выбранной из группы, состоящей из сульфата натрия и его комбинаций с сульфатом калия и сульфатом магния. В соответствии со следующим вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя по меньшей мере приблизительно 70% по весу сульфата натрия и сульфата калия. В соответствии с определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция содержит по меньшей мере приблизительно 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 или 65% по весу сульфата натрия. В соответствии с еще одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция содержит от приблизительно 40 до приблизительно 65% или от приблизительно 50 до приблизительно 60% по весу сульфата натрия.

Приблизительно 90% частиц сульфата натрия, находящихся в коммерчески доступном сульфате натрия, имеют размер меньше чем приблизительно 300 мкм согласно стандартам USP. Такой порошок сульфата натрия образует медленно растворяющиеся кристаллы при добавлении воды. Однако удаление частиц размером меньше чем 150 мкм дает порошок, который может быть использован для формирования таблетки, которая быстро растворяется (например, в пределах приблизительно 30, 60 или 90 с) в воде, например, при приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25°C. Кроме того, удаление частиц большего размера, например, больше чем приблизительно 1000 мкм, дает более плотный порошок с пониженным коэффициентом пустот. В результате может быть получена более плотная и более тонкая таблетка.

Следовательно, в соответствии с определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм и частицы сульфата натрия больше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм. В соответствии с другим вариантом осуществления композиция по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм. Используемый в настоящем документе термин "по существу не содержит" относится к композиции, содержащей незначительный уровень частиц, которые выходят за пределы желаемого диапазона размеров частиц, например менее чем приблизительно 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01% по весу сульфата натрия в композиции. Применение массы частиц сульфата натрия, полученных путем применения стандартных методик, известных в уровне техники для получения желаемого диапазона размеров частиц, например, в том числе применение соответствующих сит, сеток или других методик, описываемых в настоящем документе или известных в уровне техники, обеспечивает полученную в результате композицию, "по существу не содержащую" частицы, которые выходят за пределы желаемого диапазона размеров частиц, для целей настоящего изобретения.

Упоминание в настоящем документе размера частиц соответствует таковому в уровне техники. Например, упоминание размера может относиться к частицам, полученным при применении соответствующего сита, например, при просеивании с помощью воздуха или при лабораторном просеивании, или сетки.

Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может включать в себя сульфат натрия, при этом по меньшей мере приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% по весу сульфата натрия составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм, но меньше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм. Более конкретно, пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может включать в себя сульфат натрия, при этом по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150, 200, 250 или 300 мкм и меньше чем приблизительно 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может включать в себя сульфат натрия, при этом по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 150 мкм и меньше чем приблизительно 700 мкм. В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может включать в себя сульфат натрия, при этом по меньшей мере приблизительно 99% по весу сульфата натрия составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем приблизительно 300 мкм и меньше чем приблизительно 700 мкм.

Покрытия

В соответствии с различными вариантами осуществления настоящее изобретение включает покрытие. Используемый в настоящем документе термин "покрытие" относится к средству, которое защищает активные ингредиенты фармацевтической композиции от разрушения в результате контакта с воздухом, влагой или слюной, маскирует соединения с неприятным вкусом или влияет на скорость или локализацию высвобождения активного ингредиента. Кроме того, покрытие обеспечивает защиту для таблетки в ходе перорального введения, но также быстро дезинтегрируется в воде с обеспечением дезинтеграции таблетки и последующего приема полученной в результате водной дисперсии. На самом деле авторы

настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что покрытия по существу не повышают время дезинтеграции в воде.

Хотя непокрытая таблетка уже готова для непосредственного приема, как правило, таблетка немедленного высвобождения, добавление покрытия может сделать сульфатные соли более приятными. Сульфатные соли обладают чрезвычайной гигроскопичностью, и при пероральном приеме таблетка немедленно поглощает всю доступную слюну во рту, создавая нежелательное ощущение во рту, сухость во рту и затрудняя проглатывание. Покрытие таблетки дополнительно содействует способности таблеток противостоять дезинтеграции при контакте со слюной и, кроме того, предохраняет больного от ощущения неприятного вкуса сульфатов при помещении непосредственно в рот, например, в течение по меньшей мере от приблизительно 30, 60 или 90 с. По указанным выше причинам покрытие предпочтительно быстро не растворяется и не разрушается в слюне по сравнению с водой.

Неограничивающие примеры покрытий для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоли, синтетические полимеры, шеллак, кукурузный белок зеин, полисахариды, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, Kollicoat IR (сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля), Kollicoat SR 30D (поливинилацетат, стабилизированный поливинилпирролидоном и лаурилсульфатом натрия) или желатин. В соответствии с одним вариантом осуществления покрытие является растворимым. В соответствии с различными вариантами осуществления покрытие выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, полиэтиленгликолей и сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. В соответствии с одним вариантом осуществления покрытие содержит сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. Это покрытие легко растворяется и может быть использовано для нанесения покрытия распылением на таблетки при концентрациях до 30% по весу композиции. Поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль образуют пластичное покрытие с низкой клейкостью, что устраняет потребность в пластификаторах и средствах для устранения клейкости. В соответствии с другим вариантом осуществления покрытие составляет от приблизительно 1,75 до приблизительно 6% или от приблизительно 2 до приблизительно 6% по весу композиции. Как указано в нижеприведенном примере 2, таблетки с покрытием, составляющим приблизительно 2% по весу композиции, при добавлении воды разрушаются и начинают немедленно дезинтегрироваться (т.е. в пределах 5-10 с). Таблетки с покрытием, составляющим приблизительно 2% по весу композиции, разрушаются и начинают немедленно дезинтегрироваться в воде в пределах до 30 с.

Вспомогательные средства

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включают по меньшей мере одно вспомогательное средство. Используемый в настоящем документе термин "вспомогательное средство" относится к фармакологически неактивным веществам, которые могут быть использованы, например, для увеличения объема или массы состава, облегчения способа изготовления, стабилизации или защиты активных ингредиентов при хранении, влияния на растворимость композиции, влияния на дезинтеграцию композиции или улучшения вкусовой привлекательности. Неограничивающие примеры вспомогательных средств для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя антиадгезивы, связующие, покрытия, разрыхлители, наполнители, вкусоароматические средства, красители, смазывающие средства, способствующие скольжению средства, сорбенты, консерванты и подсластители. В соответствии с определенными вариантами осуществления таблетки не включают в себя консервант.

В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция содержит по меньшей мере одно вспомогательное средство, выбранное из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства и их комбинаций. В соответствии с конкретными вариантами осуществления вспомогательное средство(а) является растворимым. В соответствии с определенными вариантами осуществления общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем приблизительно 40, 35, 30, 25 или 20% по весу композиции. В соответствии с одним вариантом осуществления общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем приблизительно 30% по весу композиции. В соответствии с конкретным вариантом осуществления общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем приблизительно 25% по весу композиции.

Разрыхлители

В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция содержит разрыхлитель. Используемый в настоящем документе термин "разрыхлитель" относится к соединению, которое расширяется и растворяется при увлажнении, вызывая разрушение таблетки и высвобождение активного средства, например, сульфатных солей, в желаемом участке всасывания. Разрыхлитель также функционирует с гарантией того, что соединения будут контактировать с растворителем, таким как вода, для дезинтеграции.

Неограничивающие примеры разрыхлителей для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя агар, карбонат кальция, картофельный и тапиоковый крахмал, альгиновую ки-

слоту, некоторые силикаты, коллоидный диоксид кремния, крахмалгликолят натрия, кросповидон, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, повидон, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, сахар, сахарозу, декстрозу, маннит, Ludiflash (90% маннита, 5% косповидона (Kollidon 30) и 5% поливинилацетата (Kollicoat SR 30D)), карбонат натрия и их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления разрыхлитель(и) является растворимым. В соответствии с одним вариантом осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из повидона, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, сахара, сахарозы, декстрозы, маннита или их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления пероральные фармацевтические таблетированные композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя маннит и необязательно дополнительный разрыхлитель. Например, разрыхлителем может быть комбинация сахара и повидона. В соответствии с конкретным вариантом осуществления разрыхлителем является комбинация маннита и повидона. В соответствии с конкретным вариантом осуществления разрыхлителем является комбинация маннита, Kollidon CL и Kollidon CL-SF. Комбинация маннита и повидона проявляет особенно желательный профиль дезинтеграции. Без ограничения какой-либо конкретной теорией предполагается, что маннит проводит воду во внутреннюю часть таблетки, обеспечивая доступ воды к другим разрыхлителям, таким как повидон, тем самым обеспечивая увеличение объема разрыхлителя при более высокой скорости. Отношение средства капиллярного затекания, такого как маннит, к разрыхлителю, такому как повидон, может обеспечивать желаемую скорость дезинтеграции. В соответствии с конкретными вариантами осуществления маннит составляет от приблизительно 6 до приблизительно 15% или от приблизительно 8 до приблизительно 12% по весу композиции. В качестве альтернативы или кроме того, Kollidon CL составляет от приблизительно 4 до приблизительно 12% или от приблизительно 6 до приблизительно 10% по весу композиции. В качестве альтернативы или кроме того, Kollidon CL-SF составляет от приблизительно 2 до приблизительно 7% или от приблизительно 3 до приблизительно 6% по весу композиции.

Связующие

В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя связующее. Используемый в настоящем документе термин «связующее» относится к неактивному ингредиенту, который удерживает ингредиенты композиции вместе при прессовании их при создании таблетки. Неограничивающие примеры связующих для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя сахарозу, лактозу, крахмалы, целлюлозу, модифицированную целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, PEG3350, PEG8000, ксантановую камедь и их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления связующее выбрано из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, PEG3350, PEG8000 и их комбинаций. PEG3350 и PEG8000 являются особенно предпочтительными связующими, поскольку они полностью растворяются и обеспечивают получение хорошо сформованной таблетки. В соответствии с еще одним вариантом осуществления связующее составляет от приблизительно 1 до приблизительно 10%, от приблизительно 2 до приблизительно 6% или от приблизительно 3 до приблизительно 5% по весу композиции.

Способствующее скольжению средство

В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя способствующее скольжению средство. Используемый в настоящем документе термин "способствующее скольжению средство" относится к неактивному ингредиенту, используемому в качестве добавки для повышения текучести при получении таблетки, поскольку обеспечивает однородное смешивание ингредиентов и помогает прессованию. Неограничивающие примеры способствующих скольжению средств для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя высокодисперсную двуокись кремния (Aerosil 200), тальк, карбонат магния и их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления пероральной фармацевтической таблетированной композиции способствующим скольжению средством является высокодисперсная двуокись кремния. В соответствии с еще одним вариантом осуществления способствующее скольжению средство составляет менее чем приблизительно 2% или приблизительно 1%. В качестве альтернативы или кроме того, способствующее скольжению средство составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,8% или от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,5% по весу композиции.

Смазывающее средство

В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя смазывающее средство. Используемый в настоящем документе термин "смазывающее средство" относится к неактивному ингредиенту, который облегчает прессование композиции для образования таблетки и высвобождение таблетки из формы в процессе изготовления. Неограничивающие примеры смазывающих средств для применения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, гидрогенизированное растительное масло, тальк, диоксид кремния, минеральное масло, глицеринмоностерат и их комбинации. В соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя смазывающее средство, выбранное из группы, состоящей из минерального масла, глицеринмоностерата, стеарата магния, стеарилфумарата натрия и их комбинаций. В соответствии с

определенными вариантами осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция включает в себя смазывающее средство, которое составляет менее чем приблизительно 2, 1 или 0,5%. В качестве альтернативы или кроме того, смазывающее средство составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8% или от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,6% по весу композиции.

Таблетка

Пероральные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением представлены в форме таблетки. Таблетированные композиции в соответствии с настоящим изобретением разрабатывают так, чтобы максимально повысить содержание сульфата и свести к минимуму необходимое число таблеток, а также чтобы индуцировать желаемый слабительный эффект и, кроме того, решить вопросы соблюдения больным режима лечения и его удобства. Следовательно, в соответствии с одним вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция составляет от приблизительно 1000 до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 1500 до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 1700 до приблизительно 2000 мг. В соответствии с конкретным вариантом осуществления пероральная фармацевтическая таблетированная композиция может составлять приблизительно 1800 мг.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления таблетки имеют твердость от приблизительно 7 до приблизительно 15 kp, от приблизительно 7 до приблизительно 12 kp, от приблизительно 8 до приблизительно 12 kp или от приблизительно 10 до приблизительно 15 kp. Таблетка должна быть достаточно твердой, чтобы позволить ее покрытие и обеспечить удобство ее изготовления, но не слишком твердой, чтобы не влиять отрицательно на желаемый профиль дезинтеграции в воде.

Таблетка может иметь любую форму. В соответствии с одним вариантом осуществления таблетка является продолговатой, двояковыпуклой таблеткой, например, массой приблизительно 1800 мг, с плоскими боками, необязательно полученной с использованием стандартного инструмента для прессования. Такие форма и размер являются удобными для больных, поскольку овальная форма с закругленными гранями обеспечивает лучшее пероральное введение.

Таблетки в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены любым из ряда стандартных методов из уровня техники, в том числе, например, экструзией, сферонизацией, влажной грануляцией, измельчением и прямым прессованием, в соответствующих случаях.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической таблетированной композиции, включающему стадии смешивания по меньшей мере одной сульфатной соли и по меньшей мере одного вспомогательного средства и прессования полученной в результате смеси в таблетку. Стадия смешивания может включать смешивание массы сульфата натрия, при этом масса сульфата натрия по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, например, меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической таблетированной композиции, включающему стадии смешивания массы сульфата натрия и по меньшей мере одного вспомогательного средства, при этом масса сульфата натрия по существу не содержит частицы сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, например, меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм, а также прессования полученной в результате смеси в таблетку.

Способ может дополнительно включать покрытие таблетки. В соответствии с другим вариантом осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением включает по существу удаление частиц сульфата натрия меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 700 мкм, например меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 750 мкм, меньше чем приблизительно 150 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм или меньше чем приблизительно 300 мкм и больше чем приблизительно 1000 мкм, до смешивания. В соответствии с еще одним вариантом осуществления вспомогательное средство выбрано из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства их комбинаций.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления таблетки в соответствии с настоящим изобретением получают, как описывается в примере 4.

Способы лечения

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам индуцирования перистальтики кишечника или лечения или предотвращения запора путем введения пероральных таблетированных фармацевтических композиций, раскрываемых в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" относятся к частичным или полным облегчению, ингибированию, замедлению проявления, снижению заболеваемости, улучшению и/или ослаблению запора или одного или нескольких симптомов запора, в одном примере симптомов опиоидного запора.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" означает млекопитающего и включает в себя субъекта-человека и субъектов-животных, таких как домашние животные (например, лошади, собаки, кошки и т.д.) и экспериментальные животные (например, мыши, крысы, собаки, шимпанзе, узконосые обезьяны и т.д.). В соответствии с конкретным вариантом осуществления субъектом является человек.

Используемые в настоящем документе термины "страдать" или "страдание" относятся к одному или нескольким состояниям, которые были диагностированы у больного, в частности, с запором, или с подозрением, в частности, на запор.

Используемый в настоящем документе термин "запор" относится к состоянию, при котором субъект страдает от редких опорожнений кишечника или опорожнений кишечника, которые являются болезненными и/или проходят с трудом. Субъект, испытывающий запор, часто страдает от напряжения во время опорожнений кишечника и/или от ощущения неполного опорожнения после опорожнений кишечника.

Используемые в настоящем документе термины "перистальтика кишечника" или "слабительная реакция" относятся к прохождению и опорожнению кала.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способам индуцирования перистальтики кишечника или лечения или предупреждения запора путем прямого перорального приема, т.е. проглатывания, композиций в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии с конкретным вариантом осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением могут непосредственно приниматься внутрь с водой.

В соответствии с другим вариантом осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением могут дезинтегрироваться в воде, а затем водная дисперсия может приниматься внутрь перорально. Тогда как композиции в соответствии с настоящим изобретением способны немедленно дезинтегрироваться в холодной воде, например в воде от 2 до приблизительно 10°C, композиции могут дезинтегрироваться в воде при варьирующих температурах. Действительно, рассматриваемые пероральные таблетированные композиции из сульфата натрия уникальным образом способны дезинтегрироваться при пониженных температурах воды, и не ограничиваются температурой воды, в которую композицию погружают для перорального приема. Например, композиции в соответствии с настоящим изобретением могут дезинтегрироваться в воде при 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25°C. В соответствии с различными вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением могут дезинтегрироваться в 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мл воды. В качестве альтернативы, композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в виде водного раствора, доставляемого через зонд для питания.

В соответствии с альтернативными вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением могут дезинтегрироваться в других водных средах, например, в ароматизированных напитках, с последующим пероральным приемом водной дисперсии внутрь. Для целей настоящего изобретения слюна и ее компоненты не рассматриваются в качестве водной среды для быстрой дезинтеграции композиции.

Согласно способам, описываемым в настоящем документе, субъектам вводят эффективное количество таблетки из сульфатной соли для индуцирования перистальтики кишечника. Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к содержанию, необходимому для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предотвращения одного или нескольких симптомов запор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления "эффективным количество" представляет собой по меньшей мере минимальное количество пероральных композиций из сульфатов в соответствии с настоящим изобретением, которое является достаточным для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предупреждения запора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления термин "эффективное количество", используемое в отношении количества сульфатного иона или сульфатной соли(солей), относится к количеству сульфатного иона или сульфатной соли(солей), или их композиций, достаточному для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предупреждения запора.

В соответствии с различными вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением должны быть введены так, чтобы обеспечить прием по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 г сульфатного иона, например, присутствующего в виде сульфата натрия, сульфата калия или их комбинации. В соответствии с различными вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением должны быть введены так, чтобы обеспечить прием от приблизительно 2 до приблизительно 10 г, от приблизительно 2 до 7 г, от приблизительно 3 до приблизительно 6 г или от приблизительно 4 до приблизительно 5 г сульфатного иона, например сульфата натрия, сульфата калия или их комбинации, для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предупреждения запора. В соответствии с другими вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением должны быть введены так, чтобы обеспечить прием по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 г сульфатных солей, например сульфата натрия, сульфата калия или их комбинации. В соответствии со следующими вариантами осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением должны быть введены так, чтобы обеспечить прием от приблизительно 2 до приблизительно

15 г, от приблизительно 3 до приблизительно 11 г, от приблизительно 5 до приблизительно 9 г или от приблизительно 6 до приблизительно 8 г сульфатных солей, например сульфата натрия, сульфата калия или их комбинации, для индуцирования перистальтики кишечника или для лечения или предупреждения запора.

Для достижения желаемых уровней эффективности перистальтики кишечника субъекту можно вводить более чем одну таблетку в зависимости от композиции таблетки. Например, субъекту можно вводить 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более таблеток для индуцирования перистальтики кишечника.

В соответствии с различными вариантами осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают немедленную слабительную реакцию. Например, композиции могут индуцировать перистальтику кишечника, например, индуцировать опорожнение кишечника, в пределах менее чем 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ч.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут приниматься субъектом по мере необходимости. Например, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут приниматься при потребности индуцировать немедленную и желаемую слабительную реакцию. В качестве альтернативы, фармацевтические композиции могут приниматься с режимом регулярного приема, например, три раза в день, два раза в день или один раз в день. Такие режимы могут длиться по меньшей мере одну неделю, две недели, три недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или больше.

В соответствии с настоящим изобретением введение пероральных композиций из сульфатных солей в соответствии с настоящим изобретением, осуществляемое либо непосредственным приемом таблетки, либо ее водной дисперсии, индуцирует перистальтику кишечника для лечений или предупреждения запора без создания клинически значимых переносов электролитов у субъекта. Используемый в настоящем документе термин "клинически значимый" означает осуществление изменений в химическом составе крови, которые находятся вне нормальных верхних или нижних пределов его нормального диапазона, или других неблагоприятных эффектов. Клинически значимые нарушения равновесия электролитов могут быть вызваны нежелательной чистой водой или секрецией или абсорбцией электролитов, что приводит, например, к электролитному балансу, в том числе к гиперфосфатемии, гипокальцемии, положительному балансу натрия и отрицательному балансу калия. Следовательно, в соответствии с конкретным вариантом осуществления пероральные композиции из сульфатных солей в соответствии с настоящим изобретением индуцируют перистальтику кишечника и/или лечат или предупреждают запор без клинически значимого изменения содержания или баланса натрия, хлорида, бикарбоната, калия, кальция и фосфата или других неблагоприятных эффектов на реципиента.

Эффект композиций в соответствии с настоящим изобретением на электролитный баланс может быть оценен способами, описываемыми в патенте США № 6946149 (Cleveland), выданном 20 сентября 2005 г., полное содержание которого тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, которые не должны истолковываться как ограничение. Содержание всех ссылок, патентов и опубликованных заявок на выдачу патентов, цитируемых в настоящей заявке, а также графических материалов, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры

Пример 1. Эффект размера частиц сульфата натрия на дезинтеграцию таблетки в воде

Авторами настоящего изобретения было выяснено, что более крупные частицы сульфата натрия при добавлении в холодную воду проявляют совсем другое поведение, чем мелкий порошок. Удаление мелких частиц сульфата натрия, ниже приблизительно 300 мкм, приводит к образованию порошка сульфата натрия, который не кристаллизируется повторно в твердую массу при добавлении в холодную воду без перемешивания. При применении для таблетированных составов выявили некоторые преимущества. Прежде всего, время дезинтеграции таблетки существенно снижено. На фиг. 1 показаны эффекты таблеток, полученных из сульфата натрия с различными диапазонами размеров частиц.

Получение таблеток полностью из мелких частиц дает таблетку, которая полностью растворяется, при этом дезинтеграция происходит за 8-16 мин. Таблетки с широким диапазоном размеров частиц, в том числе с некоторым количеством мелких частиц, все же проявляют некоторую степень слияния частиц и повышение времени полной дезинтеграции. Наконец, размеры частиц от 150 до 700 мкм дают в результате таблетку, которая разбухает и дезинтегрируется менее чем за 90 с.

Благодаря этому открытию были достигнуты другие преимущества. Мелкие порошки имеют низкие объемные плотности. Порошок сульфата натрия не обладает хорошей текучестью и требует более высоких содержаний добавки для повышения текучести (высокодисперсной двуокиси кремния) для получения смеси, которая обладает хорошей текучесть и может быть спрессована с минимальными вариациями в массе и толщине таблетки. Путем повышения размера частиц сульфата натрия увеличивали объемную плотность и существенно улучшали свойства текучести, что обеспечивало снижение содержаний связующего и добавки для повышения текучести. Повышение объемной плотности обеспечивало более плотную таблеточную смесь и, в конечном итоге, существенно сниженную толщину таблетки.

Пример 2. Покрытия

В качестве формы для введения с двойным назначением таблетка для немедленной дезинтеграции в воде должна быть достаточно защищенной для успешного осуществления перорального введения без быстрой дезинтеграции в ротовой полости.

В качестве материала покрытия тестировали сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. Содержание покрытия с 2% увеличением массы давало в результате таблетку, которая распадалась и начинала немедленно дезинтегрироваться при добавлении в воду (5-10 с), для таблеток с более толстым покрытием (6% увеличение массы) это занимало до 30 с.

При разработке покрытия выявили, что покрытие быстро не распадается и не растворяется, когда покрывается слюной. Покрытые таблетки могут быть выдержаны в ротовой полости до 30-60 с, прежде чем будет ощущаться неприятный вкус сульфатов.

Рассматривали, замедляет ли компонент слюны распад и набухание таблетки. Муцин был идентифицирован как главное загустевающее и создающее барьер средство, присутствующее в слюне. Для тестирования влияния муцина на время дезинтеграции таблетки разрабатывали имитационную слюну на основании известного уровня техники путем объединения электролитов (12 мМ KH_2PO_4, 40 мМ NaCl, 1,5 мМ $CaCl_2$) с желудочным муцином свиньи при концентрациях 20 и 50 мг/мл и с регулированием pH до 6,2. Человеческая слюна состоит из >20 мг/мл муцина подчелюстной железы.

Покрытые таблетки оценивали в четырех растворах, содержащих воду, электролиты и имитационную слюну при 20 и 50 мг/мл муцина. Покрытие начинало растворяться в пределах 5-7 с на таблетках, помещенных в 50 мл водопроводной воды при 23,4°C.

При помещении таблеток в 50 мл раствора электролитов (12 мМ KH_2PO_4, 40 мМ NaCl, 1,5 мМ $CaCl_2$, pH 6,2, 23,5°C) покрытия начинали растворяться в пределах 5-7 с.

Удивительно, что таблетки, помещенные в 50 мл имитационную слюну с высоким содержанием муцина (50 мг/мл муцина, 23,2°C), ведут себя совершенно по-другому. Покрытие у тех и других тестируемых таблеток оставалось неизменным в течение 30 с. Замедленный распад покрытия также демонстрировали в 20 мг/мл растворе имитационной слюны.

Эти тесты выполняли путем погружения таблеток в 50 мл имитационной слюны, что представляет экстремальное условие теста для демонстрации подвергаемыми воздействию таблетками различий в их реагировании в разных растворах. Эти тесты демонстрировали замедленную активность распада вследствие присутствия муцина в слюне, а не электролитов. При фактическом пероральном приеме в ротовой полости имеется намного меньше слюны, и можно ожидать более длительную задержку.

В природе муцин используется организмами для создания защитного барьера для удержания влаги и смазки. Композиции в соответствии с настоящим изобретением пользуются преимуществом наличия муцина подчелюстной железы в слюне для пролонгирования защиты покрытия и для обеспечения своевременного проглатывания таблетки при обеспечении немедленной дезинтеграции в воде.

Пример 3. Дезинтеграция

Таблетки, составленные с поперечно-сшитым поливинилпирролидоном (повидоном), в результате набухали медленно, если вообще набухали, при низких температурах и ломались на большие части, которые далее не дезинтегрировались на мелкие частицы. Замораживание таблеток перед добавлением в холодную воду замедляло или устраняло дезинтеграцию таблетки.

Далее оценивали сахарные разрыхлители: сахарозу, декстрозу, маннит. Эти разрыхлители недостаточно эффективны в холодной воде. Таблетки не набухали или не дезинтегрировались. Однако при испытании увлажненных таблеток обнаруживали, что эти вспомогательные средства обеспечивали улучшенное затекание воды во внутреннюю часть таблетки.

Комбинации маннита и повидона давали в результате таблетки, проявляющие желаемый профиль растворения. Путем объединения характеристик затекания маннита со свойствами дезинтеграции повидона смогли получить таблетку, которая бы полностью дезинтегрировалась в холодной воде. Затекающее действие маннита втягивает воду во внутреннюю часть, делая ее доступной для повидона, что тем самым обеспечивает набухание повидона при более высокой скорости, чем остывание таблетки. Отношение этих двух компонентов было важным для предупреждения замедления реакции и неполной дезинтеграции таблетки.

Пример 4. Изготовление таблеток

Пероральную фармацевтическую таблетированную композицию получали согласно следующим стадиям.

1. Просеивание сульфата натрия.

Кристаллы товарного сорта сульфата натрия измельчали на молотковой мельнице Fitzmill с экраном 0,0027" при 1000 оборотов в минуту. Измельченные кристаллы просеивали на сите Gyra-vibe с получением фракции частиц размером 150-700 мкм. Любой материал, который не проходил через 700-мкм экран, отбрасывали. Любой материал, который проходил через 150-мкм экран, отбрасывали. Материал, который оставался на 150-мкм экране, оставляли для применения.

2. Смешивание.

Соединения смешивали в наклонном конусном смесителе объемом 5 кубических футов. Загружали

сульфат натрия, сульфат калия и PEG-3350, затем смешивали в течение 10 мин. Загружали разрыхлители, затем смешивали в композицию сульфата/PEO-3350 в течение 5 мин. В конце загружали смазывающее средство, затем смешивали в композицию в течение 2 мин.

3. Прессование.

Композицию прессовали в таблетки с использованием Stokes Press модели 454. Пресс эксплуатировали при 600 TPM со скоростью питателя 70 оборотов в минуту и средним конечным сжимающим усилием 3600 фунтов. Получаемые таблетки имели среднюю массу таблетки 1,705 г, диапазон толщины 7,10-7,21 мм и диапазон твердости 7-15 kp.

4. Раствор покрытия.

Таблетки покрывали раствором сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (раствор Kollicoat IR 20-25% твердых частиц). Раствор получали путем загрузки сополимера поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, добавления его в воду и смешивания до растворения. После растворения полимер добавляли 1% раствор синего красителя № 1 до конечной концентрации 0,1%.

5. Покрытие.

Таблетки покрывали на Compulab Coater с распылительной сушилкой с 24-дюймовым вращающимся барабаном. Раствор покрытия наносили с использованием насоса с настройкой 8-10 и скоростью барабана 3,6 оборота в минуту. Давление воздуха распыла составляло ~43 фунтов на квадратный дюйм и 475-485 кубических футов в минуту при 27,0°C. Таблетки покрывали до 2-6% увеличения массы и обеспечивали сушку в течение 10 мин в устройстве для нанесения покрытия.

Пример 5. Типичный состав таблетки

С помощью способа, подобного описываемому в примере 4, но без стадии покрытия, изготавливали таблетки с использованием активных и неактивных средств, изложенных в табл. 1. Средняя масса таблеток составляла 1,693 - (диапазон, 1,65-1,72 г). Средняя толщина таблеток составляла 7,11 мм (диапазон, 7,06-7,16 мм). Средняя твердость таблеток составляла 13,9 kp (диапазон, 12,2-16,1 кр).

Таблица 1. Состав таблеток № 1 (размер частиц 150-700 мкм)

Соединение	**Масса (грамм)**
Сульфат натрия, размер частиц 150-700 мкм	11918,80
Сульфат калия	4857,20
PEG-3350 (высокое давление)	990,00
Aerosil 200	44,00
Kollidon Cl	1237,50
Kollidon CL-SF	562,50
Ludiflash	2280,10
Стеарилфумарат натрия	110,00

Пример 6. Оценка профиля дезинтеграции таблеток с использованием частиц сульфата натрия размером 150-700 мкм

С помощью способа, подобного описываемому в примере 4, изготавливали таблетки с использованием активных и неактивных средств, изложенных в табл. 2. Таблетки покрывали Kollicoat IR при 2,033% увеличении массы. Средняя масса таблеток составляла 1,709 г (диапазон, 1,69-1,73 г). Средняя толщина таблеток составляла 7,13 мм (диапазон, 7,08-7,18 мм). Средняя твердость таблеток составляла 13,6 kp (диапазон, 12,1-15,1 кр).

Таблица 2. Состав таблеток № 2 (размер частиц 150-700 мкм)

Соединение	**Масса (грамм)**
Сульфат натрия, размер частиц 150-700 мкм	9751,80
Сульфат калия	3974,00
PEG-3350 (высокое давление)	810,00
Aerosil 200	36,00
Kollidon Cl	1021,50
Kollidon CL-SF	460,30
Ludiflash	1865,50
Стеарилфумарат натрия	90,00

Оценивали время до полной дезинтеграции таблеток, составленных с использованием сульфата натрия с размером частиц 150-700 мкм, в водопроводной воде температурой 15,5°C. Использовали стандартное устройство для дезинтеграции в соответствии с методом <701> USP. Устройство для дезинтеграции настраивали на 30 циклов в минуту с 6-камерной корзиной из проволочной сетки с 10 отверстиями на дюйм. Конечной точкой дезинтеграции таблеток была точка, в которой весь материал таблетки выходил их камеры корзины (т.е. материала на сетке не оставалось). В каждом эксперименте измеряли

массу таблетки, толщину таблетки, время до растворения и температуру воды (табл. 3).

Таблица 3. Время до дезинтеграции таблетки

Номер таблетки	Время (минуты:секунды)
1	00:51
2	00:59
3	00:45
4	00:59
5	00:52
6	00:32

Пример 7. Оценка профиля дезинтеграции таблеток на основе размера частиц

Оценивали время до полной дезинтеграции таблеточных составов в водопроводной воде температурой менее чем 20°C. Дезинтеграцию выполняли согласно способу, описываемому в примере 6. В каждом эксперименте измеряли массу таблетки, толщину таблетки, время до растворения и температуру воды.

Время до растворения измеряли для шести таблеток из таблеточного состава № 3 (табл. 4). Таблеточный состав № 3 содержал 65% сульфатных солей с размером частиц сульфата натрия более чем 300 мкм. Быстрой дезинтеграции достигали с использованием водопроводной воды при 15,3°C (табл. 5).

Таблица 4.Таблеточный состав № 3 (размер частиц > 300 мкм)

Соединение	Масса (грамм)
Сульфат натрия, размер частиц >300 мкм	1391,8
Сульфат калия	567,2
PEG-3350 (высокое давление)	180,0
Aerosil 200	6,0
Kollidon Cl	300,0
Ludiflash	360,0
Kollicoat IR	180
Стеарат магния	15,0

Таблица 5. Масса и толщина таблетки, а также время до дезинтеграции

Номер таблетки	Масса (грамм)	Время (минуты:секунды)
1	2,07	00:35
2	2,03	00:27
3	2,06	00:31
4	2,02	00:22
5	2,04	00:35
6	2,04	00:35

Время до растворения измеряли для шести контрольных таблеток (табл. 6), при этом ограничения по размеру частиц не было. Шесть контрольных таблеток также состояли из 65% сульфатных солей. Сульфат натрия, безводный, представлял собой мелкий порошок, который получали из коммерческого источника. Просеивание не выполняли для разделения частиц по размеру до составления. Среднее время до растворения в водопроводной воде при 15,6°C для этих таблеток было значительно выше (табл. 7) по сравнению с теми таблетками, которые составлены с частицами сульфата натрия больше чем 300 мкм (табл. 5).

Таблица 6. Контрольная таблетированная композиция (без ограничений по размеру частиц)

Соединение	Масса (грамм)
Сульфат натрия, безводный	1391,8
Сульфат калия	567,2
PEG-3350 (высокое давление)	180,0
Aerosil 200	6,0
Kollidon Cl	300,0
Ludiflash	360,0
Kollicoat IR	180
Стеарат магния	15,0

Таблица 7. Масса и толщина таблетки, а также время до дезинтеграции

Номер таблетки	**Масса (грамм)**	**Время (минуты:секунды)**
1	1,91	14:46
2	1,96	08:02
3	1,93	13:24
4	1,94	16:02
5	1,96	12;58
6	1,95	11:48

Пример 8. Определение времени до полной дезинтеграции таблеток при варьирующих температурах

Оценивали время до полной дезинтеграции таблеточного состава № 4 (табл. 8) в водопроводной воде при температурах, варьирующих от 2 до 15°С. Дезинтеграцию выполняли согласно способу, описываемому в примере 6. В каждом эксперименте измеряли массу таблетки, толщину таблетки, время до растворения и температуру воды (табл. 9). Таблетки покрывали Kollicoat IR при 1,73% увеличении массы.

Таблица 8. Таблеточный состав № 4 (размер частиц 150-700 мкм)

Соединение	**Масса (грамм)**
Сульфат натрия, размер частиц 150 - 700 мкм	11918,84
Сульфат калия	4857,20
PEG-3350 (высокое давление)	990,00
Aerosil 200	44,00
Kollidon Cl	1237,50
Kollidon CL-SF	562,50
Ludiflash	2280,10
Стеарилфумарат натрия	110,00

Таблица 9. Масса и толщина таблетки, а также время до дезинтеграции при варьирующих температурах

Номер таблетки	Масса (грамм)	Время (минуты:секунды)
2°C		
1	1,77	01:31
2	1,75	00:45
3	1,71	01:16
4	1,75	01:23
5	1,70	01:56
6	1,77	02:00
5°C		
1	1,74	01:07
2	1,76	01:10
3	1,75	01:30
4	1,74	01:00
5	1,76	01:22
6	1,75	01:05
8°C		
1	1,77	00:57
2	1,78	01:00
3	1,75	00:52
4	1,77	00:48
5	1,76	00:46
6	1,72	00:55
10°C		
1	1,78	00:49
2	1,74	00:43
3	1,74	00:39
4	1,75	00:46
5	1,72	00:38
6	1,78	00:40
15°C		
1	1,76	00:29
Номер таблетки	**Масса (грамм)**	**Время (минуты:секунды)**
2	1,70	00:27
3	1,77	00:31
4	1,74	00:39
5	1,74	00:28
6	1,74	00:34

Как изложено выше, таблетки в соответствии с настоящим изобретением дезинтегрируются в воде при 15°C в пределах менее чем 45 с. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, дезинтегрируются в воде при 10°C в пределах менее чем 60 с, например, менее чем 45 с. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, дезинтегрируются в воде при 8°C в пределах менее чем 90 с, например, менее чем 90 с. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, дезинтегрируются в воде при 5°C в пределах менее чем 120 с, например менее чем 90 с. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, дезинтегрируются в воде при 2°C в пределах менее чем 150 с.

Эквиваленты

Специалисты в данной области смогут определить или смогут установить с помощью проведения не более чем рутинного эксперимента многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описываемых в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом,

где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм.

2. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по п.1,

при этом композиция дезинтегрируется в воде при 2°C или выше за менее чем 150 с; и/или

при этом композиция дезинтегрируется в воде при 8°C или выше за менее чем 90 с; и/или

при этом композиция дезинтегрируется в воде при 5°C или выше за менее чем 120 с; и/или

при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 30 с при непосредственном пероральном приеме; и/или

при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 60 с при непосредственном пероральном приеме.

3. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем растворения в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при 2°C или выше за менее чем 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 30 с при непосредственном пероральном приеме, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм.

4. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая сульфат калия и/или сульфат магния.

5. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом общее содержание сульфатной соли в композиции составляет по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90% от общего веса композиции;

при этом предпочтительно общее содержание сульфатной соли в композиции составляет по меньшей мере 70% от общего веса композиции;

при этом предпочтительно композиция содержит сульфат натрия и сульфат калия в количестве по меньшей мере 70% от общего веса композиции.

6. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов,

при этом композиция содержит сульфат натрия в количестве по меньшей мере 40, 45, 50, 55, 57, 60 или 65% от общего веса композиции; и/или

при этом композиция содержит сульфат натрия в количестве от 40 до 65% или от 50 до 60% от общего веса композиции.

7. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия больше чем 200, 250 или 300 мкм и частицы сульфата натрия меньше чем 700, 750, 800 или 900 мкм.

8. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия

(a) больше чем 150 мкм и меньше чем 700 мкм; или

(b) больше чем 300 мкм и меньше чем 700 мкм.

9. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом по меньшей мере 97, 98 или 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем 150, 200, 250 или 300 мкм и меньше чем 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм;

при этом необязательно

(a) по меньшей мере 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем 150, 200, 250 или 300 мкм и меньше чем 700, 750, 800, 900 или 1000 мкм; или

(b) по меньшей мере 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем 150 мкм и меньше чем 700 мкм; или

(c) по меньшей мере 99% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия, которые больше чем 300 мкм и меньше чем 700 мкм.

10. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом масса таблетированной композиции составляет от 1000 до 2500 мг, от 1500 до 2000 мг или от 1700 до 1900 мг;

при этом предпочтительно масса таблетированной композиции составляет 1800 мг.

11. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом таблетированная композиция содержит покрытие; при этом предпочтительно покрытие содержит сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля.

12. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по любому из предыдущих пунктов, при этом композиция содержит по меньшей мере одно вспомогательное средство, выбранное из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства и их комбинаций;

при этом предпочтительно

(a) общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем 40, 35, 30 или 25% от общего веса композиции; или

(b) общее содержание вспомогательного средства в композиции составляет менее чем 30% от общего веса композиции.

13. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция по п.11, при этом таблетированная композиция содержит:

(a) разрыхлитель;

при этом предпочтительно разрыхлитель

(i) выбран из группы, состоящей из повидона, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, сахара, сахарозы, декстрозы, маннита и их комбинации; или

(ii) содержит комбинацию маннита и повидона; или

(iii) содержит Kollidon CL и/или Kollidon CL-SF; и/или

(b) связующее; при этом предпочтительно связующее выбрано из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, PEG3350, PEG8000 и их комбинаций; и/или

(c) способствующее скольжению средство; при этом предпочтительно способствующим скольжению средством является высокодисперсная двуокись кремния; и/или

(d) смазывающее средство; при этом предпочтительно смазывающее средство выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия и их комбинаций.

14. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при 2°C или выше за менее чем 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 30 с при непосредственном пероральном приеме, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм, и при этом таблетка содержит покрытие.

15. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при 2°C или выше за менее чем 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 30 с при непосредственном пероральном приеме, при этом композиция содержит сульфат натрия и сульфат калия в количестве по меньшей мере 70% от общего веса композиции, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм, и при этом таблетка содержит покрытие.

16. Пероральная фармацевтическая таблетированная композиция для индуцирования перистальтики кишечника или предотвращения или лечения запора у субъекта, содержащая сульфат натрия и сульфат калия, при этом композиция является подходящей для введения путем прямого перорального приема и путем дезинтеграции в воде перед пероральным приемом, при этом композиция дезинтегрируется в воде при 2°C или выше за менее чем 150 с, при этом композиция не дезинтегрируется во рту за менее чем 30 с при непосредственном пероральном приеме, по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в композиции составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм, и при этом таблетка содержит покрытие и разрыхлитель.

17. Способ получения пероральной фармацевтической таблетированной композиции по любому из пп.1-16, включающий стадии:

(a) смешивание массы, содержащей сульфат натрия, где по меньшей мере 95% по весу сульфата натрия в массе составляют частицы сульфата натрия размером от 150 до 1000 мкм, и по меньшей мере одного вспомогательного средства и

(b) прессование полученной в результате смеси в таблетку;

при котором вспомогательное средство выбрано из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего, способствующего скольжению средства, смазывающего средства их комбинаций.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий покрытие таблетки.

19. Способ по п.17, дополнительно включающий по существу удаление частиц сульфата натрия меньше чем 150 мкм и больше чем 1000 мкм до смешивания.

20. Применение пероральной фармацевтической таблетированной композиции по любому из пп.1-16 для индуцирования перистальтики кишечника у субъекта или для предупреждения или лечения запора у субъекта, где композиция непосредственно проглатывается субъектом; или субъект перорально принимает внутрь водную дисперсию композиции.

21. Применение по п.20, где перистальтика кишечника индуцируется без индуцирования клинически значимого переноса электролитов у субъекта; или запор лечится или предупреждается без индуцирования клинически значимого переноса электролитов у субъекта.

22. Применение по п.20 или 21, где субъекту вводят 2, 3, 4 или 5 пероральных фармацевтических таблетированных композиций.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2