



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 437 650** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
C01G 49/00 (2006.01)
C01F 5/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008135130/15, 30.01.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.01.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.01.2006 GB 0601899.8
28.02.2006 GB 0603984.6

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2010 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 27.12.2011 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/15189 A1, 01.04.1999. WO 91/18835
A1, 12.12.1991. US 4415555 A, 15.11.1983. WO
2006/085079 A2, 17.08.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.09.2008

(86) Заявка РСТ:
GB 2007/000308 (30.01.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/088343 (09.08.2007)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., д.
10, кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 0011

(72) Автор(ы):

ПЕННЕЛЛ Рут Дайана (GB),
НЬЮТОН Морис Сидни (GB),
МОРРИСОН Джеймс Дейвид (GB),
ТОФТ Алексис Джон (GB),
РОУДС Найджел Питер (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ИНЕОС ХЭЛСКЭА ЛИМИТЕД (GB)

(54) МАТЕРИАЛ

(57) Реферат:

Гранулированный материал включает (а) по крайней мере 50% по массе в расчете на массу гранулированного материала твердого нерастворимого в воде неорганического смешанного соединения слоистых двойных гидроксидов металлов, способного связывать фосфат, и которое содержит железо (III) и по крайней мере один из следующих металлов: магний, кальций, лантан или церий; (б) от 3 до 10% масс. не связанной химически воды в расчете на массу гранулированного материала, (в) не более 47% масс. наполнителя

в расчете на массу гранулированного материала. Гранулированный материал получают методом влажного гранулирования. Гранулированный материал по изобретению предназначен для применения в терапии состояния или заболевания, связанного с неблагоприятными содержаниями фосфата в организме. Изобретение обеспечивает поддержание физической целостности гранул и порционных дозровок в процессе хранения, хорошее связывание фосфата после приема гранул внутрь без их избыточного разрушения во рту. 9 н. и 13 з.п. ф-лы, 8 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 437 650** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
C01G 49/00 (2006.01)
C01F 5/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008135130/15, 30.01.2007**

(24) Effective date for property rights:
30.01.2007

Priority:

(30) Priority:
31.01.2006 GB 0601899.8
28.02.2006 GB 0603984.6

(43) Application published: **10.03.2010 Bull. 7**

(45) Date of publication: **27.12.2011 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **01.09.2008**

(86) PCT application:
GB 2007/000308 (30.01.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/088343 (09.08.2007)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., d. 10,
kv. 15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.
Veselitskoj, reg. № 0011**

(72) Inventor(s):

**PENNELL Rut Dajana (GB),
N'JuTON Moris Sidni (GB),
MORRISON Dzhejms Dejvid (GB),
TOFT Aleksis Dzhon (GB),
ROUDS Najdzhel Piter (GB)**

(73) Proprietor(s):

INEOS KhEhLSKEhA LIMITED (GB)

(54) MATERIAL

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: granular material contains (a) at least 50 wt %, in terms of the weight of granular material, of a solid water-insoluble inorganic mixed compound of layered double hydroxides of metals capable of binding phosphate, and which contains iron (III) and at least one of the following metals: magnesium, calcium, lanthanum or cerium; (b) 3-10 wt % chemically bound water in terms of the weight of granular material; (c) not more than 47 wt % filler in terms of the weight of granular material.

The granular material is obtained via wet granulation. The disclosed granular material is meant for use in therapy for a condition or disease associated with unfavourable content of phosphate in the body.

EFFECT: invention enables to maintain physical integrity of granules and batches during storage, good phosphate binding after ingestion of the granules without their excessive breakdown in the mouth.

22 cl, 8 tbl

Область действия настоящего изобретения

Настоящее изобретение представляет собой гранулы, содержащие нерастворимые в воде неорганические твердые вещества, конкретно смешанные соединения металлов, обладающие фармацевтической активностью в качестве связующих для фосфатов.

Оно также распространяется на способы получения гранул и их применения в отдельных дозах для перорального назначения.

Предпосылки создания изобретения

Многие заболевания могут приводить к высоким концентрациям фосфатов в крови животных, особенно теплокровных животных, например людей. Это может приводить к многочисленным физиологическим проблемам, например отложению фосфата кальция.

У пациентов с почечной недостаточностью, подвергающихся регулярной процедуре гемодиализа, могут очень сильно возрастать концентрации фосфата в плазме крови, и это состояние, которое называют гиперфосфатемия, может приводить к отложению фосфата кальция в мягких тканях. Уровни фосфата в плазме можно снижать путем перорального применения неорганических и органических связующих для фосфатов.

Классы неорганических твердых связующих для фосфатов описаны в WO 99/15189.

Они включают неорганические сульфаты, обработанные щелочами, например сульфат кальция, и смешанные соединения металлов, которые практически не содержат алюминия и которые имеют емкость в отношении связывания фосфатов, составляющую по крайней мере 30% по массе от общей массы присутствующего фосфата, в интервале pH от 2 до 8, что измеряют на основании испытания на связывание фосфата, описанного в настоящем описании. Неорганические твердые вещества нерастворимы в воде и в первую очередь предназначены для перорального применения.

Обычно такие смешанные соединения металлов могут содержать железо (III) и по крайней мере один из следующих металлов: магний, кальций, лантан и церий. Предпочтительно они также содержат по крайней мере один из следующих анионов: гидроксил и карбонат, и необязательно дополнительно по крайней мере одно из перечисленного: сульфат, хлорид и оксид.

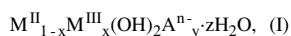
Существуют проблемы, связанные с применением смешанных соединений металлов, например, описанных в WO 99/15189, в составах порционных упаковок. В частности, эти проблемы возникают вследствие того факта, что соединения требуется дозировать в относительно больших количествах. То есть для того, чтобы порционная упаковка была относительно небольшой, чтобы ее было не сложно проглотить, и пациенты соблюдали схему лечения, уровень содержания активного компонента в отдельной дозировке нужно делать довольно высоким, что приводит к тому, что для наполнителей в составе лекарства остается очень небольшое место.

Существует потребность в создании порционных дозировок, содержащих такое неорганическое твердое связующее для фосфатов, которые бы содержали высокие концентрации фармацевтически активного ингредиента, но при этом способны были поддерживать физическую целостность и обладали устойчивостью при хранении. Существует также потребность, чтобы такие порционные дозировки в желудке разлагались, чтобы выделить неорганическое связующее для фосфатов, и обеспечивали быстрое связывание фосфата, но не разлагались бы избыточным образом в ротовой полости или пищеводе, что приводит к неприятному вкусу и возможному несоблюдению пациентом режима приема лекарства. Существует также потребность в способах обработки, позволяющих формировать неорганические твердые

связующие для фосфатов в порционные дозировки и решающих проблемы, вызванные низкой сыпучестью материала и избыточным торможением скорости связывания фосфата данным материалом.

Краткое изложение сущности изобретения

Таким образом, первый аспект настоящего изобретения обеспечивает гранулированный материал, включающий (1) по крайней мере 50% масс. в расчете на массу гранулированного материала твердого нерастворимого в воде смешанного соединения металла, способного связывать фосфат и имеющего формулу (I):



в которой M^{II} представляет собой по крайней мере один из элементов: магний, кальций, лантан и церий; M^{III} представляет собой по крайней мере железо (III); A^{n-} представляет собой по крайней мере один n-валентный анион; $x = \sum n y$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, а $0 \leq z \leq 10$; (2) от 3 до 12% масс. в расчете на массу гранулированного материала составляет не связанная химически вода и (3) не более 47% масс. наполнителей в расчете на общую массу гранулированного материала.

Второй аспект настоящего изобретения обеспечивает порционную дозировку для перорального применения, включающую устойчивую к действию воды капсулу, содержащую гранулы в соответствии с первым аспектом изобретения.

Третий аспект изобретения обеспечивает порционную дозировку для перорального применения, включающую прессованную таблетку из гранул в соответствии с первым аспектом изобретения. Предпочтительно таблетка покрыта оболочкой, устойчивой к действию воды.

Твердое нерастворимое в воде неорганическое соединение, способное связывать фосфат, в настоящем изобретении называют «неорганическое связующее для фосфата» или «связующее».

В настоящем описании термин «гранулы» равноценно применим к «гранулированному материалу» по данному изобретению.

Неожиданно было найдено, что для таких гранул, предназначенных для применения в порционных дозировках, содержание воды критически важно для поддержания физической целостности гранул и порционных дозировок, приготовленных из гранул, в процессе хранения. Правильное содержание воды обеспечивает хорошее связывание фосфата после приема гранул внутрь, без избыточного разрушения гранул или таблеток, полученных из гранул, во рту. Также было обнаружено, что такие гранулы быстро связывают фосфат.

Кроме того, было обнаружено, что путем обеспечения соединения формулы I в гранулированной форме вместо порошка преодолеваются проблемы сыпучести порошка и устойчивости при хранении таблеток на основе этого порошка, в то же время преимущества таких систем в отношении быстрого разрушения сохраняются.

Очень мелкий размер частиц, найденный, например, для порошков, приводит к очень низкой сыпучести порошка, приводящей к плохому сжатию таблетки (таблетки получаются слишком мягкие и не однородные), низкой устойчивости при хранении и проблемам с загрузкой оборудования. Неожиданно мы обнаружили, что если сначала увеличить размер очень тонко помолотых частиц путем гранулирования смеси соединения формулы I с наполнителями, высушить гранулы до контролируемого содержания влаги и снова снизить размер гранул до получения частиц более тонкого помола (например, «маленькое» распределение частиц по размерам в табл. 7), можно

получить подходящие гранулы связующего для фосфатов, причем не требуется значительно повышать содержание наполнителей, пока это позволяет работать машинам для прессования таблеток, которые обычно производят таблетки с промышленными скоростями (например, от 10000 до 150000 таблеток в час) и производить таблетки подходящей формы и компактного размера, которые не слишком трудно проглатывать. Наоборот, обычные составы для таблеток, такие как описанные в US 4415555 или US 4629626 на имя Miyata и др. из гидротальцитных материалов, приводят к получению составов, включающих менее 50% активного соединения и/или требующих гидротермальной обработки гидротальцита для увеличения устойчивости таблеток при хранении.

Содержание воды в гранулах по настоящему изобретению выражают по отношению к содержанию не связанной химически воды в гранулах. Эта не связанная химически вода, следовательно, исключает содержание химически связанной воды. Химически связанную воду можно также называть структурной водой.

Количество не связанной химически воды определяют путем измельчения гранул, нагревания при 105°C в течение 4 ч и немедленного измерения потери массы. Массовый эквивалент не связанной химически воды, удаленной при нагревании, можно затем рассчитать как массовый процент от общей массы гранул.

Было обнаружено, что если количество не связанной химически воды составляет менее 3% от массы гранул, таблетки, полученные из этих гранул, становятся хрупкими и могут очень легко ломаться. Если содержание не связанной химически воды составляет более 10% от массы гранул, время разрушения гранул и таблеток, приготовленных из этих гранул, увеличивается, следовательно, снижается скорость связывания фосфатов и устойчивость таблеток при хранении, или гранулы теряют товарные свойства, поскольку вызывают разрушения - крошатся при хранении.

Выражение «нерастворимое в воде связующее для фосфатов» означает, что связующее имеет растворимость в дистиллированной воде при 25°C, составляющую 0,5 г/л или менее, предпочтительно 0,1 г/л или менее, более предпочтительно 0,05 г/л или менее.

Устойчивые к действию воды капсулы согласно второму аспекту изобретения подходящим образом представляют собой твердые желатиновые капсулы. Для устойчивой к воде капсулы выражение «устойчивая к действию воды» означает, что при хранении в течение 4 недель при 40°C при относительной влажности 70% поглощение воды порционной дозировкой (например, капсулой, содержащей гранулы в соответствии с первым аспектом изобретения) приводит к изменению массы вследствие поглощения влаги, составляющему предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5% масс, от массы порционной дозировки. Такие капсулы обладают преимуществом в том, что они помогают стабилизировать содержание влаги в гранулах при хранении.

Таблетки в соответствии с третьим аспектом изобретения предпочтительно покрыты устойчивой к действию воды оболочкой, для того чтобы снизить поступление влаги в таблетку или потерю воды таблеткой при хранении. Однако устойчивое к действию воды покрытие должно допускать разрушение таблетки после того, как пройдет достаточное время с момента проглатывания, так, чтобы неорганическое твердое связующее для фосфата могло эффективно действовать в желудочно-кишечном тракте пациента. Под выражением «устойчивый к действию воды» понимают, что при хранении в течение 4 недель при 40°C и относительной влажности 70% поглощение воды таблеткой в оболочке вследствие изменения ее

влажности предпочтительно составляет менее 10%, более предпочтительно менее 5% от массы покрытой оболочкой таблетки. В предпочтительном аспекте устойчивость к действию воды означает, что при хранении в течение 12 месяцев при 25°C и относительной влажности 60% поглощение воды таблеткой в оболочке вследствие изменения ее влажности составляет предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5% от массы покрытой оболочкой таблетки. В еще более предпочтительном аспекте устойчивость к действию воды означает, что при хранении в течение 12 месяцев при 30°C и относительной влажности 65% поглощение воды таблеткой в оболочке вследствие изменения ее влажности составляет предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5% от массы покрытой оболочкой таблетки. В предпочтительном аспекте устойчивость к действию воды означает, что при хранении в течение 6 месяцев при 40°C и относительной влажности 75% поглощение воды таблеткой в оболочке вследствие изменения ее влажности составляет предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5% от массы покрытой оболочкой таблетки.

Подробное изложение сущности изобретения и особенно предпочтительные варианты изобретения

Связующие для фосфатов

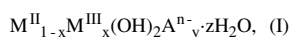
Под выражением «связывание фосфат-ионов» понимают, что ионы фосфата удаляют из раствора и иммобилизуют в атомной структуре нерастворимого в воде неорганического твердого фосфатного связующего.

Подходящие нерастворимые в воде неорганические твердые вещества для связывания фосфат-ионов из раствора (далее их для краткости называют также неорганическими связующими для фосфатов или связующими) описаны, например, в WO 99/15189 и включают сульфаты, например сульфат кальция, подвергнутый обработке щелочами, смеси различных солей металлов и смешанные соединения металлов, как описано ниже. Предпочтительными нерастворимыми в воде неорганическими твердыми веществами для применения в качестве связующих для фосфатов в виде таблеток по настоящему изобретению являются смешанные соединения металлов.

Поскольку они нерастворимы в воде, предпочтительно, чтобы неорганические связующие для фосфатов, применяемые в таблетках по настоящему изобретению, представляли собой настолько тонко измельченные порошки, чтобы обеспечивалась адекватная величина удельной поверхности, при которой происходило бы связывание фосфатов или их иммобилизация. Подходящим образом частицы неорганического связующего для фосфатов имеют средневзвешенный диаметр частиц (d_{50}), составляющий от 1 до 20 мкм, предпочтительно от 2 до 11 мкм. Предпочтительно частицы неорганического связующего для фосфатов имеют d_{90} (что означает, что 90% по массе частиц имеют диаметр меньше величины d_{90}), составляющий 100 мкм или менее.

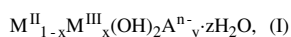
Связующие на основе смешанных металлов

Настоящее изобретение обеспечивает гранулированный материал, включающий (1) по крайней мере 50% мас., в расчете на массу гранулированного материала твердого соединения на основе смешанных металлов, способного к связыванию фосфата и имеющего формулу (I)



в которой M^{II} представляет собой по крайней мере один из элементов: магний, кальций, лантан и церий; M^{III} представляет собой по крайней мере железо (III); A^{n-} представляет собой по крайней мере один n-валентный анион; $x=\sum n y$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, а $0 \leq z \leq 10$; (2) от 3 до 12% масс. в расчете на массу гранулированного материала составляет не связанная химически вода, и (3) не более 47% масс. наполнителей в расчете на общую массу гранулированного материала. Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает порционную дозировку для перорального применения, включающую устойчивую к действию воды капсулу, содержащую гранулированный материал. Настоящее изобретение обеспечивает также порционную дозировку для перорального применения, включающую прессованную таблетку из гранулированного материала. Предпочтительно таблетка покрыта оболочкой, устойчивой к действию воды.

Предпочтительным неорганическим связующим для фосфатов является твердое нерастворимое в воде смешанное соединение формулы (I)



в которой M^{II} представляет собой по крайней мере один двухвалентный металл; M^{III} представляет собой по крайней мере один трехвалентный металл; A^{n-} представляет собой по крайней мере один n-валентный анион; $x=\sum n y$; и x, y и z удовлетворяют условиям $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, а $0 \leq z \leq 10$.

В одном из предпочтительных аспектов $0,1 < x$, например $0,2 < x$, $0,3 < x$, $0,4 < x$, или $0,5 < x$. В одном из предпочтительных аспектов $0 < x < 0,5$. Понятно, что $x = [M^{III}] / ([M^{II}] + [M^{III}])$, где $[M^{II}]$ представляет собой число молей M^{II} на моль соединения формулы I, а $[M^{III}]$ представляет собой число молей M^{III} в расчете на моль соединения формулы I.

В одном из предпочтительных аспектов $0 < y < 1$. Предпочтительно $0 < y \leq 0,8$.

Предпочтительно $0 < y \leq 0,6$. Предпочтительно $0 < y \leq 0,4$. Предпочтительно $0,05 < y \leq 0,3$. Предпочтительно $0,05 < y \leq 0,2$. Предпочтительно $0,1 < y \leq 0,2$. Предпочтительно $0,15 < y < 0,2$.

В одном из предпочтительных аспектов $0 \leq z \leq 10$. Предпочтительно $0 \leq z \leq 8$.

Предпочтительно $0 \leq z \leq 6$. Предпочтительно $0 \leq z \leq 4$. Предпочтительно $0 \leq z \leq 2$.

Предпочтительно $0,1 \leq z \leq 2$. Предпочтительно $0,5 \leq z \leq 2$. Предпочтительно $1 \leq z \leq 2$.

Предпочтительно $1 \leq z \leq 1,5$. Предпочтительно $1 \leq z \leq 1,4$. Предпочтительно $1,2 \leq z \leq 1,4$.

Предпочтительно z составляет примерно 1,4.

Предпочтительно $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, и $0 \leq z \leq 10$.

Следует признать, что каждую из предпочтительных величин x, y и z можно объединить. Так, любая комбинация каждой из величин, перечисленных в таблице, приведенной ниже, является конкретно описанной в данном изобретении и может быть обеспечена настоящим изобретением.

x	y	z
$0,1 < x$	$0 < y \leq 0,8$	$0 \leq z \leq 10$
$0,2 < x$	$0 < y \leq 0,6$	$0 \leq z \leq 8$
$0,3 < x$	$0 < y \leq 0,4$	$0 \leq z \leq 6$
$0,4 < x$	$0,05 < y \leq 0,3$	$0 \leq z \leq 4$

x	y	z
$0,5 < x$	$0,05 < y \leq 0,2$	$0 \leq z \leq 2$
$0 < x \leq 0,67$	$0,1 < y \leq 0,2$	$0,1 \leq z \leq 2$

$0 < x \leq 0,5$	$0,15 < y \leq 0,2$	$0,5 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 1,5$
		$1 \leq z \leq 1,4$
		$1,1 \leq z \leq 1,4$

5

В приведенной выше формуле (I), если А представляет более одного аниона, валентность (n) каждого из них может меняться. " Σny " означает сумму числа молей каждого аниона, умноженного на их соответствующую валентность.

10

В формуле (I) M^{II} предпочтительно выбирают из Mg(II), Zn(II), Fe(II), Cu(II), Ca(II), La(II) и Ni(II). Из них особенно предпочтительным является Mg. M^{III} предпочтительно выбирают из Mn(III), Fe(III), La(III), Ni(III) и Ce(III). Из них особенно предпочтительным является Fe(III). В настоящем описании (II) обозначает металл в двухвалентном состоянии, а (III) обозначает металл в трехвалентном состоянии.

15

A^{n-} предпочтительно выбирают из одного или более следующих веществ: карбонат, гидроксикарбонат, оксо-анионы (например, нитраты, сульфат), металлокомплексный анион (например, ферроцианид), полиоксометаллаты, органические анионы, галогенид, гидроксид или их смеси. Из перечисленных наиболее предпочтительным является карбонат.

20

Предпочтительно соединения включают менее 200 г/кг алюминия, более предпочтительно менее 100 г/кг, еще более предпочтительно менее 50 г/кг, выраженные как масса металлического алюминия на массу соединения.

25

Более предпочтительно присутствуют очень низкие концентрации алюминия, например, менее 10 г/кг, предпочтительно менее 5 г/кг.

Еще более предпочтительно соединение не содержит алюминия (Al). Под выражением «не содержит алюминия» понимают, что материал, обозначенный как не содержащий алюминия, включает менее 1 г/кг, более предпочтительно менее 500 мг/кг, еще более предпочтительно менее 200 мг/кг, наиболее предпочтительно менее 120 мг/кг, выраженные как масса элементного алюминия на массу соединения.

30

Подходящим образом соединение содержит железо (III) и по крайней мере один из элементов магний, кальций, лантан или церий, более предпочтительно по крайней мере один из следующих элементов: магний, лантан или церий, наиболее предпочтительно магний.

35

Предпочтительно соединение включает менее 100 г/кг кальция, более предпочтительно менее 50 г/кг, еще более предпочтительно менее 25 г/кг, выраженные как масса элементного кальция на массу соединения.

40

Более предпочтительно присутствуют только очень низкие содержания кальция, например, менее 10 г/кг, предпочтительно менее 5 г/кг.

Еще более предпочтительно соединение не содержит кальция. Под выражением «не содержит кальция» понимают, что материал, обозначенный как не содержащий кальция, включает менее 1 г/кг, более предпочтительно менее 500 мг/кг, еще более предпочтительно менее 200 мг/кг, наиболее предпочтительно менее 120 мг/кг, выраженные как масса элементного кальция на массу материала.

45

Предпочтительно связующее соединение не содержит кальция и не содержит алюминия.

50

Конечная порционная дозировка, включающая гранулы и любой другой материал, составляющий конечную порционную дозировку в целом, также предпочтительно не содержит алюминия и/или предпочтительно не содержит кальция, в тех определениях, которые приведены выше.

Предпочтительно твердое смешанное соединение металла включает по крайней мере некоторое количество материала, который представляет собой слоистый двойной гидроксид (СДГ). Более предпочтительно смешанное соединение металла формулы (I) представляет собой слоистый двойной гидроксид. В настоящем описании под
 5 выражением «слоистый двойной гидроксид» понимают синтетические или природные слоистые гидроксиды, содержащие два различных вида катионов металлов в основных слоях и межслоевые пространства, содержащие анионные частицы. Это большое семейство соединений иногда называют анионными глинами, по сравнению с
 10 более распространенными катионными глинами, в которых межслоевые пространства содержат катионные частицы. СДГ также называют соединениями, подобными гидротальциту, ссылаясь на один из политипов соответствующего минерала на основе [Mg-Al].

Особенно предпочтительное смешанное соединение металла содержит по крайней мере один из следующих ионов: карбонат и гидроксил.

Особенно предпочтительное соединение содержит в качестве ионов M^{II} и M^{III} магнии и железа, соответственно.

Твердое смешанное соединение или соединения металла можно подходящим
 20 образом получить совместным осаждением из раствора, например, как описано в WO 99/15189, за которым следует центрифугирование или фильтрация, а затем сушка, помол и просеивание. Затем смешанное соединение металла повторно увлажняют, эта процедура является частью процесса влажного гранулирования, и образовавшиеся
 25 гранулы сушат в сжиженном слое. Степень сушки в сжиженном слое определяет требуемое содержание воды в конечной таблетке.

В качестве альтернативы смешанное соединение металла можно получить при нагревании тщательно смешанных тонко измельченных отдельных солей металлов при температуре, при которой протекает твердофазная реакция, которая приводит к
 30 образованию смешанного соединения металлов.

Твердое смешанное соединение металлов формулы (I) можно прокалывать путем нагревания при температурах, превышающих 200°C , чтобы снизить величину z в формуле. В этом случае может стать необходимым добавление воды после
 35 прокалывания и перед объединением твердого смешанного соединения металлов в гранулы, чтобы достичь требуемого содержания не связанной химически воды в гранулах.

Лица, квалифицированные в данной области техники, признают, что вода, обеспечиваемая $z\text{H}_2\text{O}$ в формуле (I), может обеспечивать часть, составляющую от 3
 40 до 12% по массе не связанной химически воды (в расчете на массу гранулированного материала). Квалифицированные в данной области техники лица легко определяют величину z с использованием стандартных химических методик. После поставки материала по настоящему материалу содержание не связанной химически воды можно затем легко определить в соответствии с методикой, описанной в данном описании.

Под выражением «смешанное соединение металлов» понимают, что атомная структура соединения включает катионы по крайней мере двух различных металлов, однородно распределенных по структуре соединения. Выражение «смешанное
 45 соединение металлов» не включает смеси кристаллов двух солей, в которых каждый тип кристалла включает только один катион металла. Смешанные соединения металлов обычно получают совместным осаждением из раствора различных соединений, включающих только один металл, в отличие от простой физической смеси
 50 твердых веществ, получаемой при смешении двух различных отдельных солей

металлов. Смешанные соединения металлов, как они определены в настоящем описании, включают соединения металла одного вида, но находящегося в различных валентных состояниях, например, Fe(II) и Fe(III), а также соединения, содержащие более двух различных видов металлов в одном соединении.

Смешанные соединения металлов могут также включать аморфный (не кристаллический) материал. Под выражением «аморфный» понимают либо кристаллические фазы, размеры кристаллитов в которой ниже предела обнаружения с помощью рентгенофазового анализа, или кристаллические фазы, которые обладают некоторой степенью упорядоченности, но которые не проявляют при РФ анализе свойственной для кристаллов дифракционной картины, и/или действительно аморфные материалы, которые обладают ближним порядком, но не обладают дальним порядком.

Соединение формулы I предпочтительно получают без состаривания или гидротермальной обработки, чтобы избежать роста размеров кристаллов соединения и сохранить высокую удельную поверхность, на которой происходит связывание фосфата. Несостаренное соединение формулы I также предпочтительно сохраняют в тонкоизмельченной форме на протяжении всех происходящих после синтеза обработок, с целью сохранить хорошие возможности для связывания фосфата.

Связующее для фосфата

Любые ссылки в настоящем описании на емкость по связыванию фосфата означают емкость связывания фосфата, как она определяется следующим методом, если не указано иное.

Раствор фосфата натрия концентрацией 40 ммоль/л (pH=4) готовят и обрабатывают связующим для фосфата. Отфильтрованный раствор обработанного раствора фосфата затем разбавляют и анализируют методом ICP-OES (оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой) на содержание фосфора.

При осуществлении методики применяют следующие реагенты: моногидрат дигидрофосфата натрия (BDH, марки AnalabTM), 1M соляная кислота, вода AnalabTM, стандартный фосфористый раствор (10000 мкг/мл, Romil Ltd), хлорид натрия (BDH).

Применяли следующие конкретные приборы: вращающийся инкубатор для гибридизации или его аналог (Grant Boecal HIW7), пробирки для сбора крови объемом 10 мл, предназначенные для повторного использования пробирки Nalgene с навинчивающейся крышкой (30/50 мл), одноразовые шприцы на 10 мл, одноразовый фильтр для шприца 0,45 мкл, спектрометр ICP-OES (оптический эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой).

Раствор фосфата готовили из навески 5,520 г (+/-0,001 г) дигидрофосфата натрия, к которой добавляли немного воды AnalabTM и переносили в мерную колбу объемом 1 л.

Затем в мерную колбу на 1 л прибавляют по каплям 1M HCl, чтобы довести pH до значения 4(+/-0,1), перемешивая перед прибавлением очередной капли. Затем объем раствора аккуратно доводят до 1 л, добавляя воду AnalabTM и тщательно перемешивая.

Раствор NaCl готовят так: аккуратно берут навеску 5,85 г(+/-0,02 г) NaCl и количественно переносят в мерную колбу объемом 1 л, после чего доводят до нужного объема, добавляя воду AnalabTM и тщательно перемешивая.

Стандарты для калибровки готовят путем отбора пипеткой в мерную колбу объемом 100 мл следующих растворов:

Номер колбы	1	2	3	4
Идентификация	чистый	ст. 1	ст. 2	ст. 3

Раствор NaCl	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл
10000 част./млн. Р стандартн.	0 мл	4 мл (400 част./млн.)	2 мл (200 част./млн.)	1 мл (100 част./млн.)

Затем растворы доводят до нужного объема, добавляя воду AnalabTM и тщательно перемешивая. Эти растворы используют затем в качестве калибровочных стандартов для прибора ICP-OES. Затем готовят образцы связующего для фосфата в соответствии с методикой, описанной выше, и измеряют методом ICP-OES. Результаты ICP-OES выражают сначала в размерности част./млн., но их можно перевести в миллимоли, используя уравнение: ммоль=(результат ICP-OES в част./млн.: молекулярную массу определяемого вещества)×4 (фактор разбавления).

Аликвоты каждого испытуемого образца, каждая из которых содержит 0,5 г связующего для фосфата, помещают в пробирки с завинчивающейся крышкой на 30 мл фирмы Nalgene. Если тестовый образец представляет собой единичную дозу, включающую 0,5 г связующего для фосфата, его можно применять сам по себе. Все образцы готовили в двойном экземпляре. 12,5 мл аликвоту фосфатного раствора с помощью пипетки помещали в каждую пробирку с завинчивающейся крышкой, содержащую тестовые образцы, и закрывали крышку. Подготовленные пробирки помещали во вращающийся инкубатор, предварительно нагретый до 37°C, и вращали при полной скорости в течение определенного времени, например 30 мин (как показано в примерах, можно применять и другие периоды времени). Затем образцы удаляли из вращающегося инкубатора, фильтровали через 0,45 мкм шприцевый фильтр, и 2,5 мл фильтрата переносили в пробирку для сбора крови. 7,5 мл воды AnalabTM пипеткой переносили в каждую аликвоту на 2,5 мл и тщательно перемешивали. Затем растворы анализировали методом ICP-OES.

Емкость связующего для фосфата определяют следующим образом: связующее для фосфата (%) = $100 - (T/S \times 100)$, где T = измеряемая величина для фосфата в растворе после реакции со связующим для фосфата, S = измеряемая величина для фосфата в растворе до реакции со связующим для фосфата.

Подходящим образом нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, применяемые в гранулах по настоящему изобретению, обеспечивают емкость связывания фосфата для материала, измеренную приведенным выше методом, составляющую по крайней мере 30% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 30% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 30% после 5 мин. Предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, применяемые в виде таблеток по настоящему изобретению, обладают емкостью в отношении связывания фосфата, измеренной приведенным выше методом, составляющей по крайней мере 40% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 30% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 30% после 5 мин. Еще более предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые фосфатные связующие, применяемые в виде таблеток по настоящему изобретению, обладают емкостью в отношении связывания фосфата, измеренной приведенным выше методом, которая составляет по крайней мере 50% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 30% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 30% после 5 мин.

Величину pH при измерении связывания фосфата можно менять путем прибавления 1М растворов HCl или NaOH. Измерения можно затем использовать для оценки емкости связывания фосфата при различных величинах pH.

Подходящим образом нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют

емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 6, предпочтительно при pH от 3 до 9, более предпочтительно при pH от 3 до 10, наиболее предпочтительно при pH от 2 до 10, измеренную описанным выше способом, составляющую по крайней мере 30% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 30% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 30% после 5 мин.

Предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 4, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно от 3 до 6, измеренную описанным выше методом, составляющую по крайней мере 40% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 40% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 40% после 5 мин.

Еще более предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 4, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно от 3 до 6, измеренную описанным выше методом, составляющую по крайней мере 50% после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 50% после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 50% после 5 мин.

Понятно, что желательно иметь высокую емкость в отношении связывания фосфата в максимально широком интервале величин pH.

Альтернативный способ выражения емкости в отношении связывания фосфата с использованием метода, описанного выше, состоит в выражении степени связывания фосфата связующим в виде числа миллимолей фосфата, связанного одним граммом связующего.

Применяя этот способ выражения степени связывания фосфата, подходящим образом нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 6, предпочтительно при pH от 3 до 9, более предпочтительно при pH от 3 до 10, наиболее предпочтительно при pH от 2 до 10, измеренную описанным выше методом, составляющую по крайней мере 0,3 ммоль/г после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 0,3 ммоль/г после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 0,3 ммоль/г после 5 мин. Предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 4, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно от 3 до 6, измеренную приведенным выше методом, составляющую по крайней мере 0,4 ммоль/г после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 0,4 ммоль/г после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 0,4 ммоль/г после 5 мин. Еще более предпочтительно нерастворимые в воде неорганические твердые связующие для фосфатов, используемые в виде таблеток по настоящему изобретению, имеют емкость в отношении связывания фосфатов при pH от 3 до 4, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно от 3 до 6, измеренную приведенным выше методом, составляющую по крайней мере 0,5 ммоль/г после 30 мин, предпочтительно по крайней мере 0,5 ммоль/г после 10 мин, более предпочтительно по крайней мере 0,5 ммоль/г после 5 мин.

Гранулы

Гранулы по настоящему изобретению включают по крайней мере 50%, предпочтительно по крайней мере 60%, более предпочтительно по крайней мере 70%, наиболее предпочтительно по крайней мере 75% по массе неорганического

связующего для фосфатов.

Гранулы по настоящему изобретению включают от 3 до 12 % масс. не связанной химически воды, предпочтительно от 5 до 10% масс.

Остальная часть гранул включает фармацевтически приемлемый носитель для связующего для фосфатов, главным образом наполнитель или смесь наполнителей, которые обеспечивают баланс гранул. Следовательно, гранулы могут включать не более 47%масс. наполнителя. Предпочтительно гранулы включают от 5 до 47% наполнителя, более предпочтительно от 10 до 47% масс. наполнителя, более предпочтительно от 15 до 47% масс. наполнителя.

Размер гранул

Подходящим образом по крайней мере 95% масс. гранул имеют диаметр менее 1180 мкм, измеренный на основании метода просеивания.

Предпочтительно по крайней мере 50% масс. гранул имеют диаметр менее 710 мкм, измеренный на основании метода просеивания.

Более предпочтительно по крайней мере 50% масс. гранул имеют диаметр от 106 до 1180 мкм, предпочтительно от 106 до 500 мкм.

Еще более предпочтительно по крайней мере 70% масс. гранул имеют диаметр от 106 до 1180 мкм, предпочтительно от 106 до 500 мкм.

Предпочтительно средневзвешенный диаметр частиц гранул составляет от 200 до 400 мкм.

Более крупный размер гранул может привести к неприемлемо низкой скорости связывания фосфатов. Слишком высокое содержание гранул с размером менее 106 мкм в диаметре может привести к проблеме плохой сыпучести гранул.

Предпочтительно по крайней мере 50% масс. гранул имеют диаметр более 106 мкм, измеренный на основании просеивания, более предпочтительно по крайней мере 80%масс.

Компоненты гранул

Подходящие наполнители, которые можно вводить в состав гранул, включают обычные твердые разбавители, например лактозу, крахмал или тальк, а также материалы, произведенные из животных или растительных белков, например желатины, декстрины, белки сои, пшеницы, псиллиума; камеди, такие как гуммиарабик, гуар, агар и ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагенаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; комплексы полипептид/белок, или полисахарид, например комплексы желатин-гуммиарабик; сахара, такие как маннитол, декстроза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, например циклодекстрин; неорганические соли, например фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; аминокислоты, содержащие от 2 до 12 атомов углерода, например глицин, L-аланин, L-аспартамовая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин.

Выражение «наполнитель» в настоящем описании также включает дополнительные компоненты, например, структурообразователи и клейкие вещества, дезинтегрирующие агенты или вещества, способствующие набуханию.

Подходящие структурообразователи для таблеток включают гуммиарабик, альгеновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, глюкозу, гуаровую камедь, гидроксипропилметилцеллюлозу, калтодекстрин, метилцеллюлозу, полиэтиленоксид, повидон, альгинат натрия и гидрированные растительные масла.

Подходящие дезинтегрирующие агенты включают поперечно-сшитые дезинтеграторы. Например, подходящие дезинтегрирующие агенты включают поперечно-сшитую натриевую карбоксиметилцеллюлозу, поперечно-сшитую гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу высокой молекулярной массы, карбоксиметиламид, калиевый сополимер метакрилатдивинилбензола, полиметилметакрилат, поперечно-сшитый поливинилпирролидон (ПВП), и поливиниловые спирты высокой молекулярной массы.

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон (он также известен как кросповидон, например, он доступен под фабричной маркой Kollidon CL-MTM, ранее BASF) является особенно предпочтительным наполнителем для применения в таблетках по настоящему изобретению. Подходящим образом гранулы таблеток по настоящему изобретению включают от 1 до 15% масс. поперечно-сшитого поливинилпирролидона, предпочтительно от 1 до 10 %, более предпочтительно от 2 до 8%. Предпочтительно поперечно-сшитый поливинилпирролидон имеет средневзвешенный размер частиц d_{50} , составляющий до гранулирования менее 50 мкм (то есть так называемый поперечно-сшитый ПВП В-типа). Такой материал также известен как тонкоизмельченный кросповидон. Было обнаружено, что поперечно-сшитый поливинилпирролидон при таких содержаниях приводит к хорошей дезинтеграции таблетки, но при этом меньше снижается связывание фосфата неорганическим связующим для фосфата, по сравнению с происходящим при использовании некоторых других наполнителей. Предпочтительные размеры для поперечно-сшитого поливинилпирролидона дают меньшую степень песчанистости и твердости частиц, образующихся при дезинтеграции таблеток.

Другим предпочтительным наполнителем для применения в гранулах таблеток по настоящему изобретению является пептизированный крахмал. Предпочтительно гранулы включают от 5 до 20% масс. пептизированного крахмала, более предпочтительно от 10 до 20%, еще более предпочтительно от 12 до 18% масс. Пептизированный крахмал при таких содержаниях улучшает долговечность и связность таблеток, не воздействуя на скорость дезинтеграции или связывание фосфата используемыми таблетками. Пептизированный крахмал подходящим образом является полностью пептизированным с содержанием влаги от 1 до 15% масс. и со средневзвешенным диаметром частицы от 100 до 250 мкм. Подходящим материалом является LycotabTM - полностью пептизированный кукурузный крахмал, поставляемый фирмой Roquette.

Комбинированный наполнитель, включающий как пептизированный крахмал, так и кросповидон, является особенно предпочтительным, поскольку такая комбинация наполнителей предоставляет возможность надежного формования компактных таблеток различных форм, обеспечивает однородность и хорошие дезинтеграционные характеристики гранул по настоящему изобретению.

Гранулы могут также включать консерванты, увлажнители, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, вспениватели, красители, вкусовые добавки, модификаторы величины pH, подсластители или маскирующие вкус агенты. Подходящие красители включают красный, черный и желтый оксид железа и красители марки FD & C, например FD & C голубой №2, FD & C красный №40, которые поставляет фирма Ellis & Everard. Подходящие вкусовые добавки включают добавки со вкусом мяты, малины, лакрицы, апельсина, лимона, грейпфрута, карамели, ванили, вишни и винограда и их комбинации.

Подходящие модификаторы величины pH включают гидрокарбонат натрия (то есть

бикарбонат), лимонную кислоту, винную кислоту, соляную кислоту и малеиновую кислоту. Подходящие подсластители включают аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие маскирующие вкус агенты включают гидрокарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения, включающие циклодекстрин и адсорбаты.

5 Подходящие увлажнители включают лаурилсульфат натрия и докузат натрия. Подходящие вспениватели или агенты, производящие газ, представляют собой смесь бикарбоната натрия и лимонной кислоты.

Гранулирование

10 Гранулирование можно осуществлять посредством процесса, включающего следующие стадии:

1) смешивание твердого нерастворимого в воде неорганического соединения, способного связывать фосфат, с одним или более наполнителями с получением

15 гомогенной смеси;

2) контактирование подходящей жидкости с гомогенной смесью и смешивание в грануляторе с получением влажных гранул;

3) необязательно просеивание влажных гранул через сито с целью удаления гранул, размер которых больше, чем отверстия в сите;

20 4) сушка влажных гранул с получением сухих гранул;

5) помол и/или просеивание сухих гранул.

Можно проводить гранулирование методом влажного гранулирования, которое включает следующие стадии:

1) смешивание неорганического твердого соединения, способного связывать

25 фосфат, с подходящими наполнителями с получением гомогенной смеси;

2) добавление подходящей жидкости к гомогенной смеси и смешивание в грануляторе с получением гранул;

3) необязательно просеивание влажных гранул через сито с целью удаления гранул,

30 размер которых больше, чем отверстия в сите;

4) сушка гранул;

5) помол и просеивание гранул.

Подходящие для гранулирования жидкости включают воду, этанол и их смеси. Вода является предпочтительной жидкостью для гранулирования.

35 Гранулы сушат до требуемых уровней влажности, как описано выше, перед их применением в составе для производства таблеток или введения в капсулы для применения в порционной дозировке.

Смазочный материал

40 Предпочтительно перед формованием гранул в таблетки для получения состава индивидуальной дозировки смешать гранулы со смазкой или агентом для облегчения скольжения, так чтобы смазка или агент для облегчения скольжения был распределен по поверхности и между гранулами во время прессования гранул в таблетки.

Обычно оптимальное количество требуемой смазки зависит от размера частиц

45 смазки и доступной удельной поверхности гранул. Подходящие смазочные материалы включают оксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеараты кальция или магния и стеарилфумарат натрия, а также их смеси. Смазки добавляют к гранулам в тонкоизмельченном виде, обычно они не содержат частиц более 40 мкм в диаметре

50 (это гарантируется путем просеивания). Смазку подходящим образом прибавляют к гранулам в количестве от 0,1 до 0,4%, предпочтительно от 0,2 до 0,3% от массы гранул. Более низкие содержания могут привести к залипанию или заеданию пресса для таблетирования, а более высокие содержания могут вызывать снижение скорости

связывания фосфата или затруднять дезинтеграцию таблетки. В качестве смазок можно применять соли жирных кислот, например стеараты кальция и/или магния. Предпочтительную смазку выбирают из группы, включающей стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их смеси. Было обнаружено, что некоторые смазочные материалы, например жирные кислоты, приводят к появлению дефектов и потере целостности оболочки таблеток. Полагают, что это может происходить вследствие частичного плавления смазки во время сушки оболочки. Поэтому предпочтительно, чтобы смазка имела температуру плавления, превышающую 55°C.

10 Таблетки

Таблетки в соответствии с третьим аспектом изобретения можно готовить путем прессования гранул при высоком давлении, чтобы получить таблетку, имеющую необходимую прочность на раздавливание, которая облегчала бы работу с таблетками во время упаковки и распространения. Применение гранул, полученных из гранулированной порошкообразной смеси, улучшает сыпучесть при перемещении из бункеров для хранения в пресс для таблетирования, что, в свою очередь, повышает эффективность обработки таблеток. Неорганические связующие для фосфатов, применяемые для таблеток по настоящему изобретению, обычно имеют плохую сыпучесть при требуемом размере частиц, о чем говорилось ранее. Поскольку желательно, чтобы таблетки по настоящему изобретению включали высокие содержания неорганического связующего для фосфатов, порядка 50% или более от массы таблетки, неорганическое фосфатное связующее должно быть сформовано в виде гранул до формования таблеток. Тонкий порошок имеет тенденцию скапливаться или образовывать «мостики» в бункере, подающем устройстве или прессе, поэтому трудно получить таблетки одинаковой массы и одинаковой степени прессования. Даже если получается спрессовать тонкие порошки в удовлетворительной степени, в них может попасть и подвергнуться сжатию воздух, что может приводить к расщеплению таблетки при выбрасывании из прессы. Применение гранул помогает преодолеть эти проблемы. Другое преимущество гранулирования состоит в увеличении объемной плотности конечной таблетки, изготовленной из гранул, по сравнению с приготовленной из тонкоизмельченного порошка, что приводит к снижению размера конечной таблетки и улучшению вероятности соблюдения пациентом режима приема таблеток.

Таблетки по настоящему изобретению могут быть круглыми, но предпочтительно они имеют форму шарика или торпеды (также она известна как двояковыпуклая продолговатая таблетка), то есть имеющая продолговатый размер, чтобы облегчить проглатывание больших доз. Таблетка может, например, формироваться в виде цилиндра с закругленными окончаниями, или эллипса по одной оси и круга в перпендикулярном направлении, или эллипса по двум осям. Возможно также спрямление одной или более частей общей формы.

Если таблетки сформованы в виде таблетки, снабженной «пояском», предпочтительно, чтобы ширина пояса была 2 мм или более. Было найдено, что более тонкие «пояски» могут приводить к недостаточному покрытию или потере целостности устойчивой к действию воды оболочки таблетки.

Таблетки по второму аспекту изобретения предпочтительно имеют твердость от 5 до 30 кгс, измеренную на тестере для испытания твердости таблеток Holland C50.

50 Устойчивая к действию воды оболочка

Таблетки по второму аспекту изобретения, после формования из гранул по первому аспекту изобретения, предпочтительно покрывают устойчивой к действию воды

оболочкой.

Устойчивую к действию воды оболочку можно наносить на таблетку любым из известных в фармацевтике способов нанесения покрытия с использованием соответствующего оборудования. Например, таблетки можно покрывать оболочкой с использованием оборудования для ожиженного слоя (например, сушка в ожиженном слое типа Вюстера), сосудов для покрытия (вращающихся, с боковым продувом, стандартных и т.д.), с использованием распылительных насадок или пистолетов, или распылителей других типов, или путем погружения, а также более свежих методик, включающих устройство для покрытия таблеток оболочкой марки Supercell фирмы Niro PharmaSystems. Изменения в доступном оборудовании включают изменение размера, формы, расположения насадок, отверстий для подачи и выпуска воздуха, принципов продувки воздухом и степени использования аппаратуры. Для сушки покрытых методом распыления таблеток можно применять нагретый воздух таким образом, который позволяет проводить непрерывное покрытие методом распыления при одновременной сушке таблеток. Можно использовать также прерывистое или пульсирующее покрытие методом распыления, но обычно оно требует более продолжительных циклов покрытия. Число и расположение форсунок можно менять, в зависимости от потребностей процесса покрытия, причем форсунка (форсунки) предпочтительно нацеливают перпендикулярно или практически перпендикулярно к слою, хотя при желании можно использовать и другое направление (направления). Сосуд можно вращать со скоростью, выбранной из множества возможных скоростей вращения. Можно применять любую подходящую систему, способную наносить покрывающий состав на таблетку. Практически любой вид таблеток подходит для нанесения покрытия. Выражение «таблетка» может включать таблетку, подушечку или пилюлю. Обычно предпочтительный вид таблетки находится в форме, которая достаточно стабильна физически и химически для того, чтобы на нее можно было эффективно нанести покрытие в системе, которая включает некоторое передвижение таблетки, как, например, в ожиженном слое, например, в сушилке с ожиженным слоем или в лотке для нанесения покрытия с боковым продувом, в комбинациях перечисленного и тому подобных системах. Таблетки можно покрывать непосредственно, то есть не нанося предварительного покрытия для подготовки поверхности. Можно, конечно, использовать предварительное и окончательное покрытие. При желании для нанесения первого, второго и последующих слоев покрытия можно применять одинаковые или аналогичные системы для нанесения оболочки. Состав для нанесения оболочки готовят в соответствии с физическими свойствами составляющих его компонентов, то есть растворимые материалы растворяют, нерастворимые материалы диспергируют. Вид используемого смешивания также зависит от свойств компонентов. Для растворимых материалов используют смешивание жидкости с низкой скоростью, для нерастворимых материалов применяют смешивание жидкости с высокой скоростью. Обычно состав для нанесения покрытия состоит из двух частей, коллоидной суспензии полимера и суспензии или раствора красителя (например, красный оксид или краситель хинолиновый желтый). Их готовят отдельно и смешивают перед применением.

Можно применять различные материалы для оболочки, например производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, полиэтиленгликоли, сополимеры стирола и акрилата, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата,

сополимеры метилметакрилата и метилакрилата, сополимеры метакрилата и третичного aminoalkylметакрилата, сополимеры этилакрилатметилметакрилата и четвертичного aminoalkylметакрилата, и комбинации двух или более веществ из перечисленного. Предпочтительно применяют соли метакрилатных сополимеров, например, сополимер бутилированного метакрилата (имеющийся в продаже под

маркой Eudragit EPO).

Покрытия подходящим образом присутствуют в количестве от 0,05 до 10% в расчете на массу покрытой оболочкой таблетки, предпочтительно от 0,5 до 7%.

Предпочтительно материал оболочки применяют в комбинации с пигментом на основе красного оксида железа (Fe_2O_3) (1% или более, предпочтительно 2% или более, в расчете на массу высушенного слоя покрытия), который диспергирован в материале покрытия и обеспечивает равномерную окраску оболочки таблетки, что придает ей приятный однородный вид.

Устойчивое к действию воды покрытие не только защищает внутреннюю часть таблетки от потери или приобретения влаги при хранении, оно также помогает предотвратить быстрое разрушение таблетки во рту, разрушение откладывается до того момента, когда таблетка достигает желудка. Имея в виду эту цель, предпочтительно, чтобы материал оболочки имел низкую растворимость в щелочном растворе, характерном для ротовой полости, и более высокую растворимость в нейтральном или кислом растворе. Предпочтительными полимерами для покрытия являются соли сополимеров метакрилата, конкретно сополимер бутилированного метакрилата (имеющийся в продаже под маркой Eudragit EPO). Предпочтительно слой покрытия включает по крайней мере 30% масс. покрывающего полимера, более предпочтительно по крайней мере 40% масс.

Потерю или поглощение воды покрытыми оболочкой таблетками подходящим образом измеряют так, как подробно описано ранее для измерения содержания в гранулах не связанной химически воды. Из набора свежеприготовленных покрытых оболочкой таблеток некоторые отбирают и для них измеряют содержание не связанной химически воды непосредственно после приготовления, а для других содержание этой воды измеряют после хранения, как подробно описано выше.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ приготовления таблеток в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает гранулирование нерастворимого в воде неорганического твердого связующего для фосфатов с фармацевтически приемлемым наполнителем и необязательно любыми другими ингредиентами, формование таблетки из гранул путем прессования и необязательно нанесение устойчивого к действию воды покрытия на таблетку, сформованную таким образом.

Капсулы

Подходящие капсулы для применения во втором аспекте данного изобретения представляют собой твердые желатиновые капсулы, хотя можно применять другие подходящие пленки для капсул.

Применение порционных дозировок

Для лечения и профилактики гиперфосфатэмии, чтобы получить желаемые результаты, предпочтительно применяют ежедневно дозировки от 0,1 до 500, предпочтительно от 1 до 200 мг неорганического связующего для фосфата на кг массы тела. Тем не менее, может быть необходимым время от времени отходить от указанных выше количеств, в зависимости от массы тела пациента, биологического вида животного и индивидуальной реакции на лекарство или вида состава, или

времени, или периода применения лекарства. В конкретных случаях может быть достаточным применять количества меньше минимальных, приведенных выше, в то время как в других случаях можно также превышать максимальные дозы. Для более крупных доз можно рекомендовать разделить большую дозу на несколько более мелких отдельных доз. Естественно, доза будет зависеть от выбора лечащего врача. Подходит способ применения до еды, то есть за один час перед едой. В качестве альтернативы дозу можно употреблять во время еды.

Обычная таблетка по настоящему изобретению для взрослого человека может включать от 1 мг до 5 г, предпочтительно от 10 мг до 2 г, более предпочтительно от 100 мг до 1 г, например, от 150 мг до 750 мг, от 200 мг до 750 мг, или от 250 мг до 750 мг нерастворимого в воде неорганического твердого связующего для фосфата.

Предпочтительно порционная дозировка по настоящему изобретению включает по крайней мере 200 мг нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Предпочтительно порционная дозировка по настоящему изобретению включает по крайней мере 250 мг нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Предпочтительно порционная дозировка по настоящему изобретению включает по крайней мере 300 мг нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Еще более предпочтительная порционная дозировка включает 500 мг связующего для фосфата. Предпочтительная масса порционной дозировки составляет менее 750 мг, более предпочтительно менее 700 мг, чтобы облегчить пациенту прием порционной дозировки при пероральном применении. Особенно предпочтительная порционная дозировка содержит 200 мг (± 20 мг) нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Особенно предпочтительная порционная дозировка содержит 250 мг (± 20 мг) нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Особенно предпочтительная порционная дозировка содержит 300 мг (± 20 мг) нерастворимого в воде твердого неорганического связующего для фосфата. Если порционная дозировка представляет собой таблетку, предпочтительная масса порционной дозировки включает массу любой необязательно присутствующей оболочки.

Таблетированные формы могут быть упакованы совместно в контейнер или находиться в лентах из фольги, в блистерной или подобной упаковке, на которой, например, указаны дни недели напротив соответствующих доз, для удобства использования пациентом.

В приведенном ниже описании дополнительных аспектов изобретения выражение «гранулированный материал» означает гранулы в соответствии с первым аспектом изобретения.

Одним из аспектов изобретения является гранулированный материал для применения в медицине или в виде лекарства для людей и животных, конкретно в качестве лекарства для связывания фосфата, более конкретно для лечения гиперфосфатемии.

Другой аспект состоит в применении гранулированного материала в производстве лекарства для применения животным или человеку при лечении или терапии состояния или болезни, связанной с неблагоприятными содержаниями фосфатов, конкретно повышенным содержанием фосфата в плазме, конкретно при гиперфосфатемии.

Другой аспект состоит в способе лечения или терапии состояния или заболевания, вызванного неблагоприятными концентрациями фосфата, конкретно повышенным содержанием фосфата в плазме, конкретно гиперфосфатемии путем перорального применения гранулированного материала человеком или животными.

Хранение

Как обсуждалось в настоящем описании, мы обнаружили, что система по настоящему изобретению может обеспечить таблетки, которые стабильны в течение периода, составляющего по крайней мере 12 месяцев (см. таблицу 7 для размера частиц 5 мелких и крупных гранул), что определялось при условиях 25°C/60% относительной влажности и 30°C/65% относительной влажности. При более экстремальных условиях хранения (40°C/75% относительной влажности) устойчивость при хранении составляла по крайней мере 6 месяцев для обоих типов гранул.

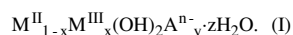
Дополнительные аспекты

Дополнительные аспекты данного изобретения описаны в следующих пронумерованных абзацах.

1. Гранулы, включающие по крайней мере 50% масс. нерастворимого в воде неорганического твердого связующего для фосфата, от 3 до 12% масс. не связанной 15 химически воды и до 47% масс. наполнителя.

2. Гранулы в соответствии с пунктом 1, в которых нерастворимое в воде твердое неорганическое связующее для фосфата представляет собой смешанное соединение металла.

3. Гранулы в соответствии с пунктом 2, в которых смешанное соединение металла 20 представляет собой соединение формулы (I)



25 в которой M^{II} представляет собой по крайней мере один двухвалентный металл; M^{III} представляет собой по крайней мере один трехвалентный металл; A^{n-} представляет собой по крайней мере один n-валентный анион; $x=\Sigma ny$; и x, y и z удовлетворяют условиям $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, а $0 \leq z \leq 10$.

30 4. Гранулы в соответствии с пунктом 3, в которых ; $x=\Sigma ny$; и x, y и z удовлетворяют условиям $0 < x \leq 0,5$; $0 < y \leq 1$, $0 \leq z \leq 10$.

5. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 2 по 4, в которых смешанное соединение металла не содержит алюминия и содержит металлическое железо (III) и по крайней мере один из перечисленных металлов: магний, кальций, лантан или церий.

35 6. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 3 по 5, в которых смешанное соединение металлов формулы (I) представляет собой слоистый двойной гидроксид.

7. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 3 по 6, в которых смешанное соединение металлов содержит по крайней мере один из ионов карбоната и гидроксила, а также содержит в качестве металлов железо (III) и магний.

40 8. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 1 по 7, в которых гранулы включают от 5 до 15% масс. поливинилпирролидона в качестве наполнителя.

9. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 1 по 8, включающие от 10 до 20% масс. пептизированного крахмала в качестве наполнителя.

45 10. Гранулы в соответствии с любым из пунктов с 1 по 9, в котором гранулы имеют диаметр менее 1000 мкм.

11. Порционная дозировка для перорального применения, включающая устойчивую к действию воды капсулу, содержащую гранулы в соответствии с любым из предшествующих пунктов.

50 12. Порционная дозировка для перорального применения, включающая таблетку, спрессованную из гранул в соответствии с любым из пунктов с 1 по 10.

13. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 12, дополнительно

включающая смазку, находящуюся между гранулами.

14. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 13, включающая стеарат магния в качестве смазки, находящейся между гранулами.

15. Порционная дозировка в соответствии с любым из пунктов с 12 по 14, покрытая устойчивой к действию воды оболочкой.

16. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 15, в которой устойчивая к действию воды оболочка включает по крайней мере 30% масс. сополимера бутилированного метакрилата.

17. Порционная дозировка в соответствии с любым из пунктов с 12 по 16, в которой таблетка снабжена пояском, имеющим ширину 2 мм или более.

18. Порционная дозировка в соответствии с любым из пунктов с 11 по 17, включающая по крайней мере 300 мг нерастворимого в воде неорганического твердого фосфатного связующего.

1А. Гранулированный материал, включающий:

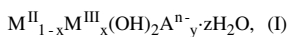
(а) по крайней мере 50% масс. в расчете на массу гранулированного материала нерастворимого в воде твердого неорганического соединения, способного связывать фосфат,

(б) от 3 до 12% масс. не связанной химически воды в расчете на массу гранулированного материала,

(в) не более 47% масс. наполнителя в расчете на массу гранулированного материала.

2А. Гранулированный материал в соответствии с пунктом 1А, в котором нерастворимое в воде неорганическое твердое связующее для фосфата представляет собой смешанное соединение металлов.

3А. Гранулированный материал в соответствии с пунктом 2А, в котором смешанное соединение металлов представляет собой соединение формулы (I)



в которой M^{II} представляет собой по крайней мере один двухвалентный металл; M^{III} представляет собой по крайней мере один трехвалентный металл; A^{n-} представляет собой по крайней мере один n-валентный анион; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, а $0 \leq z \leq 10$.

4А. Гранулированный материал в соответствии с пунктом 3А, в котором ; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,5$; $0 < y \leq 1$, $0 \leq z \leq 10$.

5А. Гранулированный материал в соответствии с пунктами 3А или 4А, в котором смешанное соединение металлов формулы (I) представляет собой слоистый двойной гидроксид.

6А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 2А по 5А, в котором смешанное соединение металлов содержит по крайней мере один из ионов карбоната и гидроксила, а также содержит в качестве металлов железо (III) и магний.

7А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов 1А-6А, в котором нерастворимое в воде неорганическое соединение не содержит алюминия.

8А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 7А, в котором нерастворимое в воде неорганическое соединение содержит железо (III) и по крайней мере один из следующих металлов: магний, кальций, лантан или церий.

9А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 8А, включающий от 5 до 20% масс. пептизированного крахмала в качестве наполнителя, в расчете на общую массу гранулированного материала.

10А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 9А,

включающий от 1 до 15% масс. поливинилпирролидона в качестве наполнителя, в расчете на общую массу гранулированного материала.

11А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 10А, в котором по крайней мере 95% масс. гранул гранулированного материала имеют диаметр менее 1180 мкм.

12А. Порционная дозировка для перорального применения, включающая устойчивую к воде капсулу, содержащую гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А.

13А. Порционная дозировка для перорального применения, включающая таблетку, прессованную из гранулированного материала по любому из пунктов с 1А по 11А.

14А. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 13А, дополнительно включающая смазку, содержащуюся между гранулами.

15 А. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 14А, в которой смазка состоит из или включает стеарат магния.

16А. Порционная дозировка по любому из пунктов с 13А по 15А, покрытая устойчивой к действию воды оболочкой.

17А. Порционная дозировка в соответствии с пунктом 16А, в которой устойчивая к действию воды оболочка включает по крайней мере 30% масс. сополимера бутилированного метакрилата.

18А. Порционная дозировка в соответствии с любым из пунктов с 16А по 17А, в которой таблетка имеет пояс, ширина которого 2 мм или более.

19А. Порционная дозировка в соответствии с любым из пунктов с 12А по 18А, в которой твердое нерастворимое в воде неорганическое соединение, способное связывать фосфат, присутствует в количестве, составляющем по крайней мере 300 мг.

20А. Способ получения гранулированного материала, определенного в любом из пунктов с 1А по 11А, включающий следующие стадии:

(а) смешивание твердого нерастворимого в воде неорганического соединения, способного связывать фосфат, с одним или более наполнителями с получением гомогенной смеси;

(б) контактирование подходящей жидкости с гомогенной смесью и смешивание в грануляторе с образованием влажных гранул;

(в) необязательно просеивание влажных гранул с целью удаления гранул, размеры которых превышают размер отверстий в сите;

(г) сушка влажных гранул с целью получения сухих гранул;

(д) помол и/или просеивание сухих гранул.

21А. Способ в соответствии с пунктом 20А, в котором жидкость выбирают из воды, этанола и их смесей.

22А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А для применения в медицине.

23А. Гранулированный материал в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А в производстве медикамента для связывания фосфата.

24А. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А в производстве медикамента для применения в терапии состояния или болезни, связанной с содержанием фосфата в организме.

25А. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А в производстве медикамента, предназначенного для использования в терапии состояния или болезни, связанной с нарушенным уровнем фосфата в организме.

26А. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А в производстве медикамента, предназначенного для применения в терапии состояния или болезни, связанной с повышенным содержанием фосфата в плазме.

27А. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пунктов с 1А по 11А в производстве медикамента, предназначенного для использования в терапии гиперфосфатемии.

Настоящее изобретение будет теперь объяснено более подробно с помощью следующих не ограничивающих сферу действия данного изобретения примеров.

Примеры

Связующее для фосфатов, применяемое в примерах, описанных ниже, получено по реакции водных растворов сульфата магния и сульфата железа (III) в присутствии гидроксида натрия и карбоната натрия. Реакция синтеза описывается уравнением $4\text{MgSO}_4 + \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + 12\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}\text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O} + 7\text{Na}_2\text{SO}_4$. Осаждение проводили при рН, составляющем примерно 10,3 при комнатной температуре (15-25°C). Образовавшийся осадок фильтровали, промывали, сушили, перемалывали и затем просеивали так, чтобы частицы всего материала были бы размером менее 106 мкм. Формула связующего для фосфата была следующей: $\text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12} \cdot \text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, состав, определенный методом рентгеновского флуоресцентного анализа, был следующим: $\text{MgO}=29,0\%$, $\text{Fe}_2\text{O}_3=28,7\%$, молярное отношение $\text{Mg}:\text{Fe}=2:1$. Величины, определяемые методом рентгеновского флуоресцентного анализа, учитывают всю воду, присутствующую в связующем для фосфатов. Рентгенофазовый анализ показал, что связующее для фосфата отличается присутствием плохо окристаллизованной структуры типа гидротальцита.

Таблица 1							
Материал \ Пример	1	2	3	4	5	6	7
Гранулы							
Связующее для фосфата	75,1	65,0	66,1	56,3	74,9	75,1	74,9
Пептизированный крахмал	14,1	14,0			9,4	14,1	9,4
Микрокристаллическая целлюлоза			28,5	37,7			
Тонкоизмельченный Кросповидон	4,7	14,0			9,4	4,7	9,4
Содержание воды (сухие гранулы)	5,8	6,7	5,1	5,7	6,0	5,8	6,0
Смазки, использованные для таблетирования							
Стеариновая кислота	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		
Стеарат магния						0,3	0,3
Все величины в таблицах представлены в массовых процентах.							

Гранулы готовили с использованием составов, описанных в таблице 1. Сухие смеси готовили порциями по 125 мл путем смешивания компонентов в порошковом смесителе Turbula в течение пяти минут перед гранулированием. Порции по 125 г сухой порошкообразной смеси гранулировали путем равномерного прибавления очищенной воды в планарном миксере до получения мелких отдельных гранул. Для гранулирования каждой порошкообразной смеси требовались различные количества воды. Типичные количества воды, применяемой для гранулирования, в массовых процентах от массы сухого порошка, составляли: в примере 1 - 106%, в примере 2 - 111%, в примере 3 - 78%, в примере 4 - 83%, в примере 5 - 100%, в примере 6 - 70-106%, в примере 7 - 78%. Навески гранул, приготовленные для каждого состава, затем объединяли и сушили в сушилке с оживленным слоем при температуре воздуха на входе 40°C до целевого содержания влаги, составляющего 4-6% масс., а затем

просеивали через сита с отверстиями 1,18 мм для удаления крупных гранул.

Количество воды, которое требуется для гранулирования, меняется в зависимости от содержания влаги в связующем для фосфата, распределения частиц по размерам, скорости подачи и степени диспергирования (размер водных капелек). Обычно, если количество воды составляет менее 50%, получают более мелкие гранулы, в то время как избыток воды (выше 110%) приводит к образованию комков. Предпочтительное количество воды составляет от 70 до 100%.

Таблетки имели прочность от 13 до 29 кгс, что измеряли с помощью тестера для испытания таблеток на прочность Holland C50. Использовали различные давления сжатия, чтобы получить таблетки различной прочности (измеренной в кг силы), как описано в таблице 2, из составов с 1 по 4. В качестве смазки применяли 0,3% стеариновой кислоты.

Время дезинтеграции для таблеток измеряли с использованием дезинтеграционной бани Copley DTG 2000 IS.

Емкость в отношении связывания фосфата, значения которой приведены в таблице 2, измеряли как описано в испытании на связывание фосфата, приведенном выше, при pH=4 и времени, составляющем 30 мин.

Хрупкость измеряли с помощью тестера хрупкости для таблеток Erweka TA10.

Результаты приведены в таблице 2 для непокрытых оболочкой таблеток, полученных из гранул, имеющих составы 1, 2, 3 и 4 при трех различных напряжениях раздавливания (испытание таблеток на прочность) (а, б и в), как показано в таблице.

Таблица 2				
Пример	Время дезинтеграции (с)	P(%) связывание	Прочность таблетки (кгс)	Хрупкость (%)
1a	25	61	13	0
1б	25	66	21	0
1в	50	64	25	0
2a	20	58	13	0
2б	40	60	21	0
2в	53	61	27	0
3a	15	65	16	0
3б	12	60	19	0
3в	15	61	29	0
4a	8	55	16	0
4б	12	57	21	0
4в	20	60	28	0

В таблице 3 показано влияние добавления устойчивой к действию воды оболочки, включающей Eudragit EPO, на таблетки, приготовленные из гранул в составе, приведенном в примере 1.

Состав оболочки был следующим:

84,02% очищенной воды, 0,81% додецилсульфата натрия, 8,08% сополимера бутилированного метакрилата (Eudragit EPO), 1,21% стеариновой кислоты, 2,09% талька, 2,83% стеарата магния, 0,64% диоксида титана, 0,32% красного оксида железа. Оболочку после нанесения сушили с помощью горячего воздуха при 48°C.

Степени покрытия оболочкой, описанные в настоящем описании, определяли на основании увеличения массы таблетки до и после нанесения оболочки указанного состава и сушки горячим воздухом при 48°C.

Таблица 3	
Степень покрытия оболочкой (%масс. от массы покрытой оболочкой таблетки)	Время дезинтеграции (с)

0,69	45
2,34	45-59
2,83	51-63

5	Степень покрытия оболочкой (%масс. от массы покрытой оболочкой таблетки)	Время дезинтеграции (с)
	4,39	80-140

Из данных таблицы 3 можно увидеть, что покрытие замедляет дезинтеграцию таблеток.

10 В таблице 4 показано влияние различных видов оболочки и смазок на поведение при хранении и характеристики таблеток для таблеток, имеющих твердость от 10 до 15 кгс из гранул по примерам 1, 5, 6 и 7. Таблетки из примеров 1 и 5 в качестве смазки содержали 0,3%масс. стеариновой кислоты. Таблетки из примеров 6 и 7 включали в
15 качестве смазки 0,3%масс. стеарата магния.

	Таблица 4						
20	Пример	Время дезинтеграции (с)		Содержание влаги (%) (в покрытой оболочкой таблетке)		Внешний вид (видимые повреждения)	
		первоначальное	После 4 недель	первоначальное	После 4 недель	первоначальное	После 4 недель
	Пример 1 Eudragit	158	226	8,6	12,7	нет	да
	Пример 6 Eudragit	422	128	8,8	11,3	нет	нет
	Пример 6 Opadry-AMB	107	49	8,5	10,8	нет	да
25	Пример 5 Eudragit	139	14	7,7	11,5	нет	да
	Пример 7 Eudragit	122	62	9,6	11,9	нет	нет
	Пример 7 Opadry-AMB	72	27	8,5	11,1	нет	да

Покрывание Eudragit описано выше.

30 Покрывание Opadry AMB содержит натриевую карбоксиметилцеллюлозу марки Opaglos 2 вместо Eudragit ЕРО в качестве покрывающего полимера и другие составляющие оболочки, входящие в состав оболочки Eudragit.

Следует отметить, что содержание влаги в таблице 4 представлено для цельной покрытой оболочкой таблетки, а не для гранул.

35 Таблетки хранили на открытом воздухе при 75°C и относительной влажности 40% в течение 4 недель.

Из таблицы 4 можно увидеть, что оболочка Opadry не предотвращает появление повреждений при хранении в том случае, если в качестве смазки применяли стеарат магния, в то время как оболочка Eudragit предотвращает. Однако при использовании в
40 качестве смазки стеариновой кислоты и оболочка Eudragit не предотвращает появление повреждений при хранении. Следовательно, оптимальной системой является покрытие Eudragit в сочетании со стеаратом магния в качестве смазки.

В таблице 5 показано влияние размера гранул и содержания влаги на время дезинтеграции не покрытой оболочкой таблетки в воде при рН=7 и в 0,1
45 нормальной HCl, в обоих случаях при 37°C. Состав таблетки был такой же, как в примере 6 (но при меняющихся содержаниях влаги). Таблетки прессовали до той же приблизительно степени твердости, составляющей 10-15 кгс.

	Таблица 5				
50	Влажность гранул (%)	Диаметр гранул (мкм)	Время дезинтеграции, (с) вода	Время дезинтеграции, (с) 0,1N HCl	Комментарии
	1,19	<425	16	20	статический заряд, осадок
	1,19	<1180	34	41	статический заряд, осадок
	7,01	<425	20	24	Хорошо

7,01	<1180	46	51	Хорошо
18,84	<425	1090	1214	Неровная поверхность таблетки
18,84	<1180	784	976	Неровная поверхность таблетки

5

Неровная поверхность таблетки при высоком уровне влажности гранул образуется вследствие избыточного сдавливания материала по бокам таблетки во время прессования.

10

Все гранулы просеивали так, чтобы менее 25% от массы гранул имело диаметр менее 106 мкм.

15

Из таблицы 5 можно видеть, что увеличение размера гранул замедляет дезинтеграцию при уровнях влажности гранул, составляющих от 1,19 до 7,01%, и содержание влаги оказывает значительное влияние как на время дезинтеграции, так и на качество таблеток.

20

Обнаружено также аналогичное влияние размера гранул на замедление связывания фосфата. Таблетки, сформованные из гранул в соответствии с примером 6, имеющие диаметр менее 1180 мкм, сравнивали с таблетками, образованными из гранул, имеющих диаметр менее 425 мкм, на основании зависимости связывания фосфата от времени. Оба вида таблеток прессовали при усилии, обеспечивающем твердость таблетки в 13 кг, и покрывали 4,5% сухой устойчивой к действию воды оболочкой Eudragit EPO. Таблетки, полученные из более мелких гранул, обеспечивали 80% равновесного связывания фосфата после 10 мин, в то время как таблетки, полученные из более крупных гранул, обеспечивали такое же связывание фосфата после 30 мин. Равновесное связывание фосфата было таким, которое измерялось после 120 мин. Результаты по связыванию фосфата получали модифицированным методом, как описано далее.

30

В таблице 6 показана величина связывания фосфата покрытыми оболочкой таблетками, полученными из гранул в соответствии с примером 6, покрытыми Eudragit EPO в количестве 4,5% в расчете на таблетку в оболочке, гранулы имели диаметр менее 425 мкм.

35

В таблицах 6, 7 и 8 показана величина связывания фосфата (выраженная как количество миллимолей фосфата, связанных одним граммом твердого неорганического фосфатного связующего) при различных величинах pH раствора, в котором измеряют величины связывания.

40

Результаты, представленные в таблицах 6, 7 и 8, получены с использованием метода определения связывания фосфата, описанного выше, однако со следующими изменениями: 1 таблетку, содержащую 0,5 г фосфатного связующего, диспергировали в 125 мл фосфатного раствора концентрации 4 ммоль/л (в ранее описанном методе 12,5 мл раствора концентрацией 40 ммоль/л). Затем образцы выдерживали в закрытых пробками полипропиленовых конических колбах при встряхивании в водяной бане при 37°C и скорости встряхивания 200 об/мин в течение различного времени. Величины pH фосфатного раствора меняли с использованием 1M растворов NaOH или HCl. Калибровочные стандарты для измерения методом оптической эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой изменяли соответственно, учитывая более низкую концентрацию фосфатов.

50

Таблица 6				
Связывание фосфата (ммоль/г) при различных временах (минуты)				
pH/время	10	30	60	120

3	0,44	0,54	0,56	0,59
4	0,44	0,5	0,53	0,55
9	0,25	0,33	0,35	0,38

В таблице 7 показано влияние распределения частиц по размерам для гранул на различные показатели. «Транспорт» означает легкость переноса из бункера в пресс для таблеток в отношении образования пробок и мостиков. Гранулы формовали в соответствии с примером 6. Плохими оказались очень мелкие гранулы (А).

Связывание фосфата измеряли при помощи метода определения, описанного ранее, как в таблице 6 при рН=4.

Результаты по связыванию фосфата для А, Б, В и Г получены на таблетках (не покрытых оболочкой), в то время как результаты для Д получены для гранул, не спрессованных в таблетки.

Таблица 7					
Размер частиц определен просеиванием (микрон)	очень мелкие	мелкие	крупные	крупные	средние
	А	Б	В	Г	Д
0	100	100	100	100	100
53	32	94	98	92	96
106	25	83	96	87	91
250	9	49	90		76
500	3	0	71	51	47
710	1	0	46		17
1180	0	0	5	3	0

Размер частиц определен просеиванием (микрон)	очень мелкие	мелкие	крупные	крупные	средние
	А	Б	В	Г	Д
Транспорт	плохой	хороший	хороший	хороший	хороший
Связывание фосфата (минуты)					
10	0,52	0,42	0,33	0,3	
20		0,47	0,40		
30	0,54	0,50	0,44	0,4	0,42
45		0,51	0,47		
60	0,54	0,54	0,48	0,45	0,49
120	0,57	0,56	0,51	0,47	

Примеры 1-7 описывают не покрытые оболочкой таблетки, приготовленные из гранул, которые имели диаметр менее 1180 мкм, в этих примерах также применяли модифицированный тест на связывание фосфата, как показано в таблице 8 при рН=4 и времени 30 минут.

Таблица 8				
Пример 1 ммоль PO ₄ /г	Пример 2	Пример 3	Пример 6	Пример 7
0,45	0,55	0,27	0,44	0,60

Из таблицы 8 при сравнении примеров 2 и 3 можно видеть, что в примере 3 связывание фосфата более низкое, что демонстрирует замедление связывания фосфата в присутствии микрокристаллической целлюлозы и преимущества применения предпочтительной комбинации пептизированного крахмала и измельченного кросповидона. Эта предпочтительная комбинация наполнителей поддерживает хорошее связывание фосфатов, облегчает процесс гранулирования и обеспечивает

хорошее диспергирование гранул и таблеток в воде.

Материал, полученный из покрытых оболочкой таблеток (содержащих 0,5 г связующего), полученных из гранул в соответствии с примером 6 и имеющих диаметр менее 425 мкм, как было найдено, имеет следующие константы Ленгмюра: K_1 (1/ммоль)=0,25 и K_2 (ммоль/г)=1,88.

Материал, полученный из покрытых оболочкой таблеток (содержащих 0,5 г связующего), полученных из гранул в соответствии с примером 6 и имеющих диаметр менее 1000 мкм, как было найдено, имеет следующие константы Ленгмюра: K_1 (1/ммоль)=0,19 и K_2 (ммоль/г)=1,88.

K_1 представляет собой константу сродства и является показателем силы связывания фосфата, в то время как K_2 представляет собой константу емкости и обозначает максимальное количество фосфата, которое может быть связано на единицу массы связующего.

Эти константы Ленгмюра определяют путем изменения концентрации фосфата от 1 до 40 ммоль/л и рассчитывают, осуществляя линейную регрессию на кривой зависимости отношения несвязанный/связанный фосфат от содержания связанного фосфата, измеренного при равновесии. Начальный pH фосфатных растворов составлял 4, температура 37°C, а в качестве момента равновесия выбрано время $t=120$ мин.

Все публикации и патенты, а также патентные заявки, упомянутые в приведенном выше описании, включены в него в качестве ссылки. Различные модификации и изменения настоящего изобретения будут очевидными для лиц, квалифицированных в данной области техники, без отклонения от сферы и духа изобретения. Хотя изобретение было описано в связи с конкретными предпочтительными вариантами, следует понимать, что настоящее изобретение, в соответствии с формулой изобретения, не должно быть незаконно ограничено этими конкретными предпочтительными вариантами. Естественно, что различные модификации описанных способов осуществления изобретения, которые очевидны для лиц, квалифицированных в химии, биологии и связанных с ними областях, входят в сферу действия приведенной ниже формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Гранулированный материал, включающий:

(а) по крайней мере 50% в расчете на массу гранулированного материала твердого не растворимого в воде неорганического смешанного соединения слоистых двойных гидроксидов металлов, способного связывать фосфат, и которое содержит железо (III) и по крайней мере один из следующих металлов: магний, кальций, лантан или церий;

(б) от 3 до 10% не связанной химически воды в расчете на массу гранулированного материала,

(в) не более 47% наполнителя в расчете на массу гранулированного материала.

2. Гранулированный материал в соответствии с п.1, в котором смешанное соединение металла содержит по крайней мере один из ионов гидроксила или карбоната и содержит в качестве металлов железо (III) и магний.

3. Гранулированный материал в соответствии с п.1, который включает от 5 до 20% пептизированного крахмала в качестве наполнителя в расчете на массу гранулированного материала.

4. Гранулированный материал в соответствии с п.1, включающий от 1 до 15% поперечно-сшитого поливинилпирролидона в качестве наполнителя в расчете на

массу гранулированного материала.

5. Гранулированный материал в соответствии с п.1, в котором наполнитель включает по крайней мере пептизированный крахмал и кросповидон.

6. Гранулированный материал в соответствии с п.1, в котором по крайней мере 95 мас.% гранул гранулированного материала имеют диаметр менее 1180 мкм.

7. Порционная дозировка для перорального применения, включающая устойчивую к действию воды капсулу, содержащую гранулированный материал в соответствии с любым из предшествующих пунктов.

8. Порционная дозировка для перорального применения, включающая прессованную таблетку гранулированного материала в соответствии с любым из пп.с 1 по 6.

9. Порционная дозировка в соответствии с п.8, дополнительно включающая смазку между гранулами.

10. Порционная дозировка в соответствии с п.9, в которой смазка состоит из или включает стеарат магния.

11. Порционная дозировка в соответствии с любым из пп.с 8 по 10, покрытая устойчивой к действию воды оболочкой.

12. Порционная дозировка в соответствии с п.11, в которой устойчивое к действию воды покрытие включает по крайней мере 30 мас.% сополимера бутилметакрилата.

13. Порционная дозировка в соответствии с п.11, в которой таблетка имеет пояс, имеющий ширину 2 мм или более.

14. Порционная дозировка по п.7, в которой твердое не растворимое в воде неорганическое соединение, способное связывать фосфат, присутствует в количестве, составляющем по крайней мере 200 мг.

15. Порционная дозировка по п.8, в которой твердое не растворимое в воде неорганическое соединение, способное связывать фосфат, присутствует в количестве, составляющем по крайней мере 200 мг.

16. Способ приготовления гранулированного материала, определенного в любом из пп. с 1 по 6, включающий следующие стадии:

а) смешивание твердого не растворимого в воде неорганического смешанного соединения металлов с одним или более наполнителями с получением гомогенной смеси;

б) контактирование подходящей жидкости с гомогенной смесью и смешивание в грануляторе с получением влажных гранул;

в) необязательно пропускание влажных гранул через сито с целью удаления гранул, имеющих размеры более размеров отверстий в сите;

г) сушка влажных гранул с получением сухих гранул;

д) помол и/или просеивание сухих гранул.

17. Способ в соответствии с п.16, в котором жидкость выбирают из воды, этанола и их смесей.

18. Гранулированный материал в соответствии с любым из пп. с 1 по 6 для применения в терапии гиперфосфатемии.

19. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пп. с 1 по 6 при получении лекарства для связывания фосфата.

20. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пп. с 1 по 6 при получении лекарства для применения в терапии состояния или заболевания, связанного с содержаниями фосфата в организме.

21. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пп. с 1 по 6 при получении лекарства для применения в терапии состояния или заболевания,

связанного с неблагоприятными содержаниями фосфата.

22. Применение гранулированного материала в соответствии с любым из пп. с 1 по 6 при получении лекарства для применения в терапии состояния или заболевания, связанного с повышенными содержаниями фосфата в плазме.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50