

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **024566**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2016.09.30**

(21) Номер заявки  
**201300539**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.11.04**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61P 1/10* (2006.01)  
*A61K 31/765* (2006.01)

**(54) ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ИЛИ НЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ ИЛИ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ЕЕ ПОМОЩЬЮ (ВАРИАНТЫ) И УПАКОВКА, ЕЕ СОДЕРЖАЩАЯ**

(31) 1018647.6; 61/412,109; 1104049.0;  
1107626.2

(32) 2010.11.04; 2010.11.10; 2011.03.09;  
2011.05.06

(33) GB; US; GB; GB

(43) 2013.09.30

(86) PCT/GB2011/001560

(87) WO 2012/059724 2012.05.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НОРДЖИН БВ (NL)**

(72) Изобретатель:

**Джонс Лейтон, Кокс Иэн, Плессль  
Йорг, Смит Сэмюэль, Стейн Питер  
(GB)**

(74) Представитель:

**Попеленский Н.К. (RU)**

(56) WO-A1-2005102364  
WO-A1-2006122104  
WO-A1-9703685

(57) Предлагается твердая композиция для перорального приема в виде твердой формы. Названная композиция включает 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2000 до 10000 Да и 10-40 мас.% твердого вещества, выбранного из группы твердых веществ, включающей сорбит, лактозу, декстраты, целлюлозу, ксилит, мальтит, маннит. Предлагается также способ терапевтической или нетерапевтической профилактики желудочно-кишечных расстройств или поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта предпочтительно посредством предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации, предотвращения констипации и обеспечения правильного транзита пищи по желудочно-кишечному тракту, в котором главным средством осуществления является вышеприведенная композиция. В качестве независимого варианта вышеприведенной композиции предлагается, кроме того, жевательная или сосательная твердая композиция для приема внутрь в виде твердой формы, включающая 2,0-3,5 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 3000 до 4000 Да, 250-550 мг твердого вещества, выбранного из группы твердых веществ, включающей сорбит, лактозу, декстраты, целлюлозу, ксилит, мальтит и маннит, и способ предотвращения обезвоживания стула, смягчения стула для облегчения дефекации, предотвращения констипации, обеспечения правильного транзита пищи по желудочно-кишечному тракту, в котором главным средством является вышеприведенная жевательная или сосательная композиция. Кроме того, предлагается упаковка, включающая группу единичных доз любых из вышеприведенных композиций.

**B1****024566****024566****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым составам (композициям), в частности к жевательным или сосательным твердым составам (например, таблеткам), содержащим полиэтиленгликоль (ПЭГ) и маннит или другое твердое вещество. В частности, составы (композиции) представляют собой твердые низкодозовые лекарственные формы для длительного приема здоровыми пациентами с целью поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта и профилактики желудочно-кишечных расстройств.

### Уровень техники

ПЭГ хорошо известен в фармацевтике как соединение, применяемое либо в небольших количествах при низкой молекулярной массе (например, ПЭГ 400) в качестве вспомогательного вещества, либо в больших дозах в водном растворе при более высокой молекулярной массе (например, ПЭГ 3350 или 4000 Да) в качестве активного вещества при использовании в слабительных препаратах или препаратах для лечения кишечника, зачастую в сочетании с другими веществами, изменяющими осмотическое давление крови, или электролитами. Во многих странах в продаже имеются разнообразные продукты подобного рода на основе ПЭГ и электролитов. Примером подобного продукта является MOVICOL (зарегистрированный товарный знак группы компаний Norgine и продаваемый в Великобритании компанией Norgine Limited, Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, Великобритания). MOVICOL поставляется в пакетах-саше, содержащих 13,8 г порошка для приготовления раствора для приема внутрь. Каждый пакет-саше содержит 13,250 г Макроголя (полиэтиленгликоля (ПЭГ)) 3350, 0,3507 г хлорида натрия, 0,1785 г гидрокарбоната натрия и 0,0466 г хлорида калия. Это стандартная доза MOVICOL. Он также содержит вкусовую добавку и подсластитель. MOVICOL присутствует на рынке с 1995 года.

Так же как и у пациентов, страдающих от констипации, было показано, что данный препарат в высоких дозах оказывает слабительное действие у здоровых добровольцев. Например, Flourie et al. (Flourie, B. et al., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A108) показали, что масса стула и частота стула существенно увеличиваются у здоровых пациентов, принимавших водный раствор ПЭГ с электролитами (хлоридом натрия, гидрокарбонатом натрия и хлоридом калия) в количестве 26 г/день.

Hudziak et al. (Hudziak, H. et al., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 418-423) показали, что у здоровых пациентов, принимавших водный раствор 20 г ПЭГ 4000 на день (без вспомогательных электролитов), наблюдалось значительное повышение частоты стула. Также было показано, что средняя масса стула тоже увеличивалась.

Иногда растворы ПЭГ и электролитов содержат, помимо ПЭГ, другое вещество, изменяющее осмотическое давление крови, для усиления слабительного действия раствора. Например, Bernier и Donazzolo (Bernier, J.-J., and Donazzolo, Y., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 21, 7-11) сообщали, что прием водного раствора дозой 5,9 г ПЭГ 3350 на день в присутствии электролитов (5,9 г ПЭГ на день и 146 мг хлорида натрия, 568 мг сульфата натрия, 75 мг хлорида калия, 168 мг гидрокарбоната натрия) на протяжении семи дней приводит к разжижению стула у здоровых пациентов. Однако присутствие сульфата натрия (другого вещества, изменяющего осмотическое давление крови) в препаратах, использованных в данном исследовании, задерживает действие ПЭГ, и поэтому описанные в этом документе результаты являются неопределенными. Более того, сульфат натрия придает вкусовое ощущение, которое обычно считается неприятным.

В подавляющем большинстве опубликованных работ, включая упомянутые выше, касающихся препаратов на основе ПЭГ для приема внутрь, ПЭГ принимается в виде раствора/суспензии в воде. Прием композиций в виде растворов или суспензии во многих случаях оказывается менее удобным, чем прием твердой композиции, поскольку при приеме растворов и суспензий пациент вынужден носить с собой большее количество композиции или воспользоваться сосудом и источником жидкости. В особенности, в случае композиций, которые возможно понадобится принимать несколько раз в день и/или в момент времени по выбору больного, твердые композиции представляют больше преимуществ для пациента.

Твердые ПЭГ-содержащие препараты для приема в виде твердой лекарственной формы описаны в некоторых патентных заявках. Например, в WO 2005/102364 описывается твердая фармацевтическая композиция, содержащая ПЭГ и электролиты для лечения констипации, чрезмерного уплотнения стула, задержки стула, образования кишечных газов и спазмов, вздутия кишечника или для прочистки ободочной кишки, в которой ПЭГ составляет от 80 до 99,5% от массы композиции. В WO 2006/122104 описываются возможные диапазоны ингредиентов для твердой слабительной композиции для толстой кишки, содержащей ПЭГ и другие различные ингредиенты. В WO 2006/122104 высказывается идея об общей ежедневной дозе ПЭГ для мягкого очищения кишечника, составляющей от 10 до 100 г ПЭГ.

На сегодняшний день продукты на основе ПЭГ для приема в твердой форме уже вышли на рынок. Это стало возможным по нескольким причинам. Приготовление твердых лекарственных форм, которые одновременно обладают хорошей структурной целостностью (т.е. достаточной твердостью для совместного удерживания) и спокойно разжевываются пациентом (т.е. твердость их не настолько велика, чтобы затруднить прием лекарственной формы пациентом), не является достаточно очевидным. Для достижения правильной степени твердости требуется отдельный учет того случая, когда больной, принимающий

твердый состав (композицию), находится в преклонном возрасте или является немощным и когда у больного нарушены жевательные способности. Известно, что добавление вспомогательных веществ к твердым лекарственным формам способствует достижению в итоге удовлетворительных свойств.

Кроме того, твердая лекарственная форма должна обладать хорошими технологическими свойствами (минимальное наслоение или ламинирование таблеток или прилипание к таблетировающим машинам), а вспомогательные вещества не должны придавать неприятный вкус или вкусовое впечатление составу (композиции). Таким образом, составление твердой лекарственной формы ПЭГ, которая обладает хорошими технологическими свойствами и хорошо подходит для пациента, представляет определенные трудности.

Более того, количество ПЭГ, которое было бы необходимо для приема с целью излечения констипации или в качестве препарата для очищения кишечника, потребовало бы приема чрезмерно огромного количества стандартных твердых лекарственных форм для того, чтобы пациент, принимающий существенное количество ПЭГ, получил необходимый слабительный эффект.

Для хорошего соблюдения больным режима лечения он не должен испытывать дискомфорт или неудобство при приеме лекарственной формы. Особенно это касается случая, когда больной является здоровым в других отношениях (т.е. в контексте настоящего изобретения имеет обычную кишечную перистальтику), поскольку такие больные, по всей вероятности, прекратят прием композиции, которая либо вызывает дискомфорт или неудобство при приеме, либо после приема такой композиции возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, создающие неприятные ощущения.

### Сущность изобретения

К настоящему времени авторы изобретения удивительным образом обнаружили, что имеется возможность разработать твердый состав (композицию) для перорального приема в виде твердого вещества, содержащего неслабительную относительно низкую (менее 6 г ПЭГ на день) дозу ПЭГ, которая подходит для длительного приема здоровыми пациентами. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает твердый состав (композицию) для приема внутрь в виде твердого вещества, содержащего:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас.% твердого вещества.

Изобретение обеспечивает твердый состав (композицию) для приема внутрь в виде твердого вещества, содержащего:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас.% твердого вещества (иногда именуемого в настоящем документе "твердым веществом компонента (b)");

(c) необязательно, оставшееся количество до 100 мас.% приходится на дополнительные вспомогательные вещества, такие как вкусовые добавки, подсластители и скользящие вещества.

В данном документе под "мас.% (% по массе)" компонента подразумевается доля, выражаемая в процентах, которую составляет масса соответствующего компонента от общей массы твердого состава (композиции).

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает твердый состав (композицию) для приема внутрь в виде твердого вещества, содержащего:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да; и

(b) 10-40 мас.% твердого вещества, выбранного из группы, включающей сорбит, лактозу, декстраты, целлюлозу, ксилит, мальтит, маннит.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает твердый состав (композицию) для приема внутрь в виде твердого вещества, содержащего:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас.% твердого вещества, выбранного из группы, включающей сорбит, лактозу, лактозу и крахмал (например, соединение, содержащее моногидрат лактозы и маисовый крахмал, такое как Starlac®), декстраты, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу), ксилит, мальтит, маннит.

Предпочтительно твердое вещество компонента (b) составляет более 10 мас.%, предпочтительно более 12 мас.%, более предпочтительно более 15% (например, от 15 до 17%) от массы твердого состава (композиции). Предпочтительно массовое соотношение компонента (a) к компоненту (b) составляет от 1,25:1 до 9:1, предпочтительно от 2:1 до 7:1, предпочтительно от 4:1 до 6:1. В предпочтительных вариантах осуществления соотношение компонента (a) к компоненту (b) составляет приблизительно 5:1.

Предпочтительно твердый состав (композиция) является жевательным и/или сосательным. Он может находиться в виде твердой таблетки, например жевательной и/или сосательной таблетки.

Удивительным образом было обнаружено, что твердый состав (композиция) изобретения является приятным жевательным или сосательным составом (композицией), обладает хорошим вкусом, структур-

ной целостностью и выгодными технологическими свойствами. Под выражением "жевательный" или "сосательный" в данном документе подразумевается твердый состав (композицию) для приема внутрь, который можно жевать или сосать во рту, так что первый этап пищеварительного процесса начинается в полости рта. Составы (композиции) настоящего изобретения обычно не предназначены для проглатывания в целом виде без первоначального расщепления. В данном документе порошковый состав (композиция) считается непригодным для введения в виде твердой формы, в особенности те составы (композиции), для которых необходимо приготовление предварительного раствора или суспензии в жидкости (например, воде) или доставка в альтернативной среде или контейнере. Состав (композиция) изобретения предпочтительно не является шипучим при контакте с водой.

Составы (композиции) изобретения предпочтительно, по существу, не содержат электролитов. Составы (композиции) изобретения, которые, по существу, не содержат электролитов, могут быть особенно полезны для тех пациентов, которые являются здоровыми (т.е. в контексте настоящего изобретения имеют нормальную кишечную перистальтику), но которые страдают от гипертонии или иного расстройства и соблюдают малосолевую диету. Например, предпочтительно, чтобы они, по существу, не содержали хлорида натрия, хлорида калия и гидрокарбоната натрия. Предпочтительно, чтобы они, по существу, не содержали сульфатов или фосфатов, например особенно предпочтительны составы (композиции), которые, по существу, не содержат сульфата натрия. Предпочтительно, чтобы составы (композиции) изобретения, по существу, не содержали карбонатов, гидрокарбонатов, ионов щелочных металлов и галогенид-ионов. Наиболее предпочтительны составы (композиции) изобретения, которые, по существу, не содержат ионов натрия, калия, хлорид-ионов, гидрокарбонат-ионов, карбонат-ионов и/или сульфат-ионов. Во многих случаях вкусовые добавки, скользящие вещества и подсластители могут содержать небольшие количества электролитов. Такие количества в данном документе считаются "несущественными". Предпочтительны составы (композиции) изобретения, которые, по существу, не содержат альгинатов, аскорбатов и/или цитратов. Под выражением "по существу, не содержит" в данном документе подразумевается, что ингредиент не добавляется в состав (композицию) в процессе его приготовления или производства.

В некоторых вариантах осуществления составы (композиции) настоящего изобретения, по существу, не содержат какого-либо вещества, изменяющего осмотическое давление крови, помимо полиэтиленгликоля.

Полиэтиленгликоль, применяемый в твердых составах (композициях) изобретения, предпочтительно имеет среднюю молекулярную массу (например, средневесовую молекулярную массу), выраженную в Дальтонах, в пределах от 2000 до 10000, предпочтительно от 2500 до 8500, предпочтительно от 3000 до 8000, более предпочтительно от 3000 до 6000, более предпочтительно от 2500 до 6500, более предпочтительно от 2500 до 4500, например от 3000 до 4500, например от 3000 до 4100, например от 3000 до 4000. Средняя молекулярная масса ПЭГ может находиться в пределах от 6000 до 10000, например от 7000 до 9000. Например, ПЭГ может представлять собой или включать ПЭГ 3350, ПЭГ 4000 или ПЭГ 8000, как определено в национальной или региональной фармакопее. Дополнительные примеры подходящих ПЭГ, находящихся в некоторых национальных фармакопеях, включают макроголи, например Макроголь 4000. Необязательно, ПЭГ, применяемый в составах (композициях) изобретения, может содержать два или несколько различных ПЭГ компонентов. Необязательно, ПЭГ, применяемый в составах (композициях) изобретения, может иметь по меньшей мере две отличающиеся среднечисленные молекулярные массы. ПЭГ с соответствующей молекулярной массой в форме, подходящей для применения у людей, является коммерчески доступным.

В предпочтительном варианте осуществления ПЭГ находится в твердом составе (композиции) в количестве от 60 до 90 мас.%, предпочтительно от 70 до 90 мас.%, более предпочтительно от 70 до 89 мас.%, например от 75 до 89 мас.%. В дополнительном варианте осуществления ПЭГ содержится в количестве от 78 до 89 мас.%, например от 80 до 85 мас.%, например от 81 до 85 мас.%, например от 80 до 84 мас.%, например от 82 до 84 мас.%. В дополнительном варианте осуществления ПЭГ содержится в количестве от 50 до 80 мас.%, например от 60 до 80 мас.%, например от 70 до 80 мас.%, например от 70 до 79 мас.%, например от 75 до 79 мас.%.

Твердое вещество компонента (b) изобретения предпочтительно выбрано из группы, включающей сорбит, лактозу, смесь лактозы и крахмала, декстраны, целлюлозу (например, микрокристаллической целлюлозы), ксилит, мальтит, маннит. Лактоза или схожие ингредиенты могут находиться в гидратированной форме.

Если твердым веществом компонента (b) является лактоза и крахмал, то лактозный компонент может находиться в форме моногидрата. Крахмальный компонент может происходить из любого подходящего источника, такого как пшеничный крахмал, маисовый крахмал, картофельный крахмал и рисовый крахмал. Лактозный компонент может составлять от 50 до 95% от лактозкрахмального твердого вещества, например от 60 до 90%, например от 70 до 85%, например 85%.

Твердые вещества компонента (b) изобретения, применяемые в настоящем изобретении, предпочтительно имеют чистоту и сорт, пригодные для потребления, например, человеком.

Твердое вещество компонента (b) составляет от 10 до 40 мас.% от массы твердого состава (композиции) изобретения. В предпочтительном варианте осуществления твердое вещество компонента (b) составляет от 10 до 30 мас.% от массы твердого состава (композиции), предпочтительно более 10 мас.% и вплоть до (включительно) 30 мас.%. Например, твердое вещество компонента (b) составляет от 10 до 25 мас.%, например, от 10 до 20 мас.%, предпочтительно от 12 до 20 мас.%, более предпочтительно от 12 до 19 мас.%, от 12 до 18 мас.% или от 12 до 17 мас.%. Например, твердое вещество компонента (b) может составлять от 14 до 20 мас.%, от 14 до 19 мас.% или от 14 до 18 мас.%, от 14 до 17 мас.% от массы твердого состава (композиции) изобретения, например от 15 до 16,5 мас.% от массы твердого состава (композиции) изобретения.

Предпочтительно твердым веществом компонента (b) является маннит. Авторами настоящего изобретения было найдено, что твердый состав (композиция), содержащий ПЭГ и маннит, более приятен по вкусу, чем твердый состав (композиция), содержащий ПЭГ без маннита, даже при добавлении к нему вкусовой добавки. В частности, было найдено, что таблетка, содержащая ПЭГ и маннит, представляет меньше требований по скользящим веществам и смазке в процессе приготовления такой таблетки в сравнении с таблеткой, содержащей ПЭГ без маннита. Высокое содержание скользящего вещества в таблетке обычно придает ей неприемлемый вкус. Снижение содержания (или отсутствие) скользящего вещества в сравнении с таблеткой, содержащей ПЭГ без маннита, приводит к улучшению вкусовых качеств (вкуса и комплексного ощущения во рту) жевательной или сосательной таблетки, содержащей ПЭГ и маннит.

Как правило, твердые составы (композиции) сухих ингредиентов готовят посредством сухой грануляции с последующим перфорированием с помощью комплекта пуансона и матрицы. Сухие ингредиенты сжимают воедино в установке с комплектом пуансона и матрицы. Удивительным образом было найдено, что твердый состав (композиция) изобретения, содержащий ПЭГ и маннит в определенных пропорциях, обладает лучшей структурной целостностью и более удобен в приготовлении, чем твердый состав (композиция), содержащий ПЭГ без маннита или содержащий маннит в меньших пропорциях. Твердые составы (композиции) изобретения менее склонны к образованию покрывающего слоя или ламинированию в процессе перфорации и штампования, чем твердые составы (композиции), содержащие маннит в меньших пропорциях или не содержащие маннита. Твердые составы (композиции), которые становятся покрытыми слоем или ламинированными в процессе штамповки на прессе, не подходят для использования и превращаются в отходы. Настоящими изобретателями было обнаружено, что твердый состав (композиция), содержащий от 50 до 90 мас.% ПЭГ и от 10 до 40 мас.% маннита, характеризуется лучшей прессуемостью таблетки, чем твердый состав (композиция), не содержащий маннита или содержащий 10 мас.% маннита или менее, например менее 10% маннита.

Маннит составляет от 10 до 40 мас.% от массы твердого состава изобретения. В предпочтительном варианте осуществления маннит составляет от 10 до 30 мас.% от массы твердого состава. Например, маннит составляет от 10 до 25 мас.%, например от 10 до 20 мас.%, предпочтительно от 12 до 20 мас.%, более предпочтительно от 12 до 19 мас.%, от 12 до 18 мас.% или от 12 до 17 мас.%. Например, маннит может составлять от 14 до 20 мас.%, от 14 до 19 мас.% или от 14 до 18 мас.%, от 14 до 17 мас.% от массы твердого состава изобретения. Маннит может быть обеспечен в различных физических формах. Например, маннит коммерчески доступен в гранулированном виде, в виде порошка или высушенной распылением форме. В предпочтительном варианте осуществления маннит находится в гранулированной форме. Маннит коммерчески доступен от нескольких поставщиков, в том числе Merck, SPI Polyols Inc и Roquette.

В варианте осуществления ПЭГ и маннит находятся в весовом соотношении ПЭГ:маннит, составляющем от 1,25:1 до 9:1 (например, от 3:1 до 9:1 или от 4:1 до 9:1), предпочтительно от 2:1 до 7:1, предпочтительно от 4:1 до 6:1 или от 4:1 до 8:1, например от 5:1 до 6:1. В предпочтительных вариантах осуществления соотношение ПЭГ к манниту составляет 5:1 или около того.

Структурная целостность твердого состава удерживается в том случае, когда маннит находится в гранулированном виде. Удивительно, что твердый состав изобретения настолько структурно связан с гранулированной формой маннита. В общем, было найдено, что гранулированный маннит нельзя применять в том случае, когда концентрации других материалов превышают 25 мас.% (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, 2006, p. 452). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что твердые составы изобретения, которые содержат от 60 до 90 мас.% других материалов, помимо маннита, легко приготавливаются и обладают хорошей структурной целостностью.

Также удивительным образом было найдено, что твердый состав (композиция) изобретения, содержащий ПЭГ и маннит в определенных пропорциях, менее склонен к прилипанию к установке с пробивным штампом для перфорирования, чем твердый состав, содержащий ПЭГ и маннит в меньших пропорциях или не содержащий маннита. Это особенно важно при изготовлении составов настоящего изобретения в промышленном масштабе, поскольку неправильное срабатывание технологического оборудования может привести к простоям оборудования и повышенным затратам, связанным с таким простоем.

В составы таблеток могут быть введены скользящие вещества для снижения их склонности к прилипанию к пуансону или штампу в процессе штамповки на прессе. К примерам скользящих веществ относятся стеарат магния, стеарат калия, тальк, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия и парафин.

Можно использовать смеси различных скользящих веществ. Удивительным образом было найдено, что для твердого состава изобретения, содержащего ПЭГ и маннит в определенных пропорциях, требуется меньшее количество скользящего вещества для удовлетворительного предотвращения прилипания, чем для твердого состава, содержащего ПЭГ и маннит в меньших пропорциях или не содержащего маннита. Предпочтительно твердый состав (композиция) изобретения содержит скользящее вещество в количестве 2,0 мас.% или менее, например 1,5 мас.% или менее или 1,0% мас.% или менее. Например, он может содержать скользящее вещество в количестве от 0,1 до 0,9 мас.%, например от 0,2 до 0,8 мас.%, предпочтительно от 0,3 до 0,7 мас.%. Например, соотношение твердого вещества компонента (b) (например, маннита) к скользящему веществу составляет от 170:1 до 16:1, например от 57:1 до 20:1. Особенно предпочтительным скользящим веществом является стеарат магния. Если скользящим веществом является стеарат магния, то он оказывается эффективным, предотвращая удовлетворительным образом прилипание, при использовании его в количестве менее 1 мас.%. Соответственно, в варианте осуществления таблетки изобретения, кроме того, содержит стеарат магния в количестве от 0,1 до 0,9 мас.%, например от 0,2 до 0,8 мас.%, предпочтительно от 0,3 до 0,7 мас.%, более предпочтительно в количестве 0,5 мас.%. Удивительно, что стеарат магния оказывается эффективным в данных количествах, поскольку обычно стеарат магния необходимо добавлять в количестве более 1% в составах, содержащих маннит (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5<sup>th</sup> Ed., Pharmaceutical Press, 2006, p. 452).

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает твердый состав (композицию) для введения в виде твердого вещества, содержащего:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас.% маннита;

(c) 0,1-0,9 мас.% (например, 0,2-0,8 мас.%, 0,3-0,7 мас.%, более конкретно, 0,5 мас.%) скользящего вещества, такого как стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления соотношение маннит:скользящее вещество предпочтительно составляет 10:1 или более предпочтительно 20:1 или более, например 25:1 или более, к примеру 30:1 или более (например, от 30:1 до 50:1, более конкретно, от 30,6:1 до 32,4:1).

В варианте осуществления твердый состав (композиция) изобретения не содержит какой-либо вкусовой добавки. В предпочтительном варианте осуществления твердый состав изобретения содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку. Подходящие вкусовые добавки доступны от различных производителей и поставщиков вкусовых добавок, например от International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Великобритания), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, Великобритания), Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, Великобритания) или S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, Великобритания). К примерам подходящих вкусовых добавок относятся апельсиновый, лимонный, цитрусовый, шоколадный ароматизатор, ароматизатор со вкусом тропического плода, алоэ вера, ароматизатор с привкусом мяты перечной, чая, клубники, грейпфрута, черной смородины, ананаса, ванильная эссенция, малиново-лимонный ароматизатор, колы и их комбинации.

Предпочтительными вкусовыми добавками являются ароматизатор с привкусом мяты перечной и малиново-лимонный ароматизатор.

Вкусовая добавка может составлять одно целое с твердым составом или может быть нанесена на его поверхность. В одном варианте осуществления вкусовая добавка составляет единое целое с твердым составом. В таком твердом составе вкусовая добавка предпочтительно составляет от 0,1 до 15 мас.% от массы твердого состава. Например, вкусовая добавка может составлять от 0,1 до 5 мас.% от массы твердого состава, например от 0,1 до 2,0 мас.%, например от 0,2 до 2,0 мас.%. Если вкусовой добавкой является мята перечная, то она предпочтительно содержится в количестве от 0,1 до 1,0 мас.%, например от 0,15 до 0,5 мас.%. Данное количество особенно предпочтительно в том случае, когда твердое вещество компонента (b), такое как маннит, находится в количестве от 14 до 17 мас.% от массы твердого состава изобретения. Если вкусовой добавкой является малиново-лимонный ароматизатор, то он предпочтительно содержится в количестве от 0,5 до 2,0 мас.%, например от 0,1 до 2,0 мас.%, например от 1,2 до 1,8 мас.%. Данное количество особенно предпочтительно в том случае, когда твердое вещество компонента (b), такое как маннит, находится в количестве от 14 до 17 мас.% от массы твердого состава изобретения.

В варианте осуществления твердое вещество компонента (b), такое как маннит, и вкусовая добавка находятся в соотношении твердое вещество:вкусовая добавка, составляющем, например, от 170:1 до 3:1; в том случае, когда вкусовой добавкой является мята перечная, твердое вещество компонента (b), такое как маннит, и вкусовая добавка предпочтительно находятся в соотношении твердое вещество:вкусовая добавка, составляющем от 113:1 до 28:1. Если вкусовой добавкой является малиново-лимонный ароматизатор, то твердое вещество компонента (b), такое как маннит, и вкусовая добавка предпочтительно находятся в соотношении твердое вещество:вкусовая добавка, составляющем от 14:1 до 7:1.

Твердый состав (композиция) изобретения может содержать один или несколько подсластителей. Подсластителями могут быть вещества на основе сахарозы. Предпочтительно подсластителями могут

быть вещества не на основе сахарозы. К предпочтительным подсластителям относятся аспартам, ацесульфам калия (ацесульфам К), сукралоза, сахарин или их комбинации. В качестве альтернативы для составов изобретения может оказаться предпочтительным, по существу, полное отсутствие добавок подсластителей, например, с целью минимизации количества различных компонентов в составах. Если подсластители присутствуют, то они могут содержаться, например, в количестве от 0,01 до 1 мас.%. Более предпочтительно, когда подсластитель содержится в количестве от 0,1 до 1 мас.%. Содержание подсластителя, необходимое для получения удовлетворительного вкуса, может зависеть от наличия, особенностей и количества других компонентов состава.

Как правило, для твердого состава (композиции) изобретения необходимо введение консервантов и антиоксидантов. Тем не менее, при необходимости антиоксиданты или консерванты могут быть введены в малых количествах. Предпочтительно, чтобы составы настоящего изобретения, по существу, не содержали веществ, маскирующих "соленый вкус", например веществ, которые маскируют вкус сульфата натрия (помимо вкусовых добавок, упомянутых в данном документе) и вкус от солей нежирных кислот, например солей минеральных кислот.

Твердый состав (композиция) изобретения может иметь любой подходящий размер. Как упомянуто выше, таблетка должна быть достаточно большой для обеспечения большого желаемым количеством ПЭГ, но не настолько большой, чтобы создавать неприятные ощущения во рту, оказываться трудной для пережевывания или сосания или создавать трудности при упаковывании. Например, таблетка может иметь массу от 0,5 до 10 г, более предпочтительно от 0,5 до 5 г, например от 1,0 до 5,0 г, например от 2,0 до 3,5 г, например от 2,5 до 3,5 г. В одном варианте осуществления масса таблетки изобретения составляет от 2,5 до 3,0 г, например 2,75 г. Для определенных приложений, когда больному необходимо доставить большее количество ПЭГ, подходящей может оказаться большая по размеру таблетка, например таблетка с массой от 3 до 10 г, например от 3 до 5 г, от 3 до 7 г, от 4 до 7 г, от 5 до 8 г, например от 4 до 7 г. Для определенных приложений, когда больному необходимо доставить меньшее количество ПЭГ, подходящей может оказаться меньшая по размеру таблетка, например таблетка массой от 0,5 до 2,0 г, например от 1 до 1,75 г, от 1,25 до 1,50 г.

Таким образом, твердый состав (композиция) изобретения может представлять собой твердый состав массой от 2,0 до 3,5 г, который содержит:

(a) 1,00-3,15 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 0,20-1,40 г твердого вещества, такого как маннит.

Таким образом, твердый состав (композиция) изобретения может представлять собой твердый состав массой от 2,5 до 3,5 г, который содержит:

(a) 1,25-3,15 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 0,25-1,40 г твердого вещества, такого как маннит.

Подобным же образом, состав (композиция) изобретения может представлять собой твердый состав массой от 1,0 до 1,75 г, который содержит:

(a) 0,50-1,575 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 0,10-0,70 г твердого вещества, такого как маннит.

Как упомянуто выше, скользящее вещество (например, стеарат магния) может содержаться в твердом составе изобретения в количестве 2,0 мас.% или менее, например 1,5 мас.% или менее. Таким образом, твердый состав изобретения массой 2,0-3,5 г может содержать 0,07 г скользящего вещества или менее, например 0,35 г скользящего вещества или менее. Например, он может содержать скользящее вещество в количестве от 0,002 до 0,0315 г, например от 0,004 до 0,028 г, например от 0,006 до 0,0245 г. Более крупный состав изобретения массой 3,0-7,0 г может содержать 0,14 г скользящего вещества или менее, например 0,07 г скользящего вещества или менее. Например, он может содержать скользящее вещество в количестве от 0,003 до 0,063 г, например от 0,006 до 0,056 г, например от 0,009 до 0,049 г. Меньший по размеру состав изобретения массой 1,0-1,75 г может содержать 0,035 г скользящего вещества или менее, например 0,0175 г скользящего вещества или менее. Например, он может содержать скользящее вещество в количестве от 0,001 до 0,01575 г, например от 0,002 до 0,014 г, например от 0,003 до 0,01225 г.

Как упомянуто выше, в твердом составе изобретения может присутствовать вкусовая добавка, и, при ее наличии, она может составлять от 0,1 до 15 мас.% от массы твердого состава. Таким образом, твердый состав изобретения массой 2,0-3,5 г может содержать от 0,002 до 0,525 г вкусовой добавки, например от 0,002 до 0,175 г, например от 0,002 до 0,07 г, например от 0,004 до 0,07 г вкусовой добавки. Более крупный состав изобретения массой 3,0-7,0 г может содержать от 0,003 до 1,05 г вкусовой добавки, например от 0,003 до 0,35 г, например от 0,003 до 0,14 г, например от 0,006 до 0,14 г вкусовой добавки. Меньший состав изобретения массой 1,0-1,75 г может содержать от 0,001 до 0,2625 г вкусовой добавки, например от 0,001 до 0,0525 г, например от 0,001 до 0,021 г, например от 0,002 до 0,021 г вкусовой добавки.

Например, твердый состав (композиция) изобретения может содержать:

(a) 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-30 мас.% твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,1-2,0 мас.% скользящего вещества;

(d) 0,1-15 мас.% вкусовой добавки.

В одном варианте осуществления твердый состав (композиция) изобретения содержит:

(a) 70-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 8000 Да;

(b) 10-25 мас.% твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,1-1,5 мас.% стеарата магния;

(d) 0,1-2,0 мас.% вкусовой добавки.

Например, твердый состав (композиция) изобретения содержит:

(a) 75-89 масс. % полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 4000 Да;

(b) 10-20 мас.% твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,2-0,8 мас.% стеарата магния;

(d) 0,1-1,0 мас.% вкусовой добавки.

Например, твердый состав (композиция) изобретения может содержать:

(a) 1,00-3,15 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 0,20-1,40 г твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,002-0,07 г скользящего вещества;

(d) 0,002-0,525 г вкусовой добавки.

В одном варианте осуществления твердый состав (композиция) изобретения содержит:

(a) 1,40-3,15 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 8000 Да;

(b) 0,20-0,875 г твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,002-0,0525 г стеарата магния;

(d) 0,002-0,07 г вкусовой добавки.

Например, твердый состав (композиция) изобретения содержит:

(a) 1,5-3,115 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 4000 Да;

(b) 0,20-0,70 г твердого вещества, такого как маннит;

(c) 0,004-0,016 г стеарата магния;

(d) 0,002-0,035 г вкусовой добавки.

Например, твердый состав (композиция) изобретения содержит:

(a) 2273-2284 мг полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 4000 Да;

(b) 420-446 мг твердого вещества, такого как маннит;

(c) 13,5-13,75 мг стеарата магния;

(d) 11-42 мг вкусовой добавки, такой как ароматизатор со вкусом мяты перечной или малины и лимона.

Твердые составы изобретения могут быть упакованы любым традиционным способом. Например, несколько единичных форм (например, таблеток) твердого состава изобретения (например, 5, 10, 15 или 20) могут быть упакованы по способу, обычно применяемому в промышленности витаминных добавок. Например, они могут быть упакованы в тубу (например, тубу из политетрафторэтилена (ПТФЭ)), снабженную съемным и заменяемым закрывающим средством, например, пробкой. В качестве альтернативы твердые составы изобретения могут быть размещены в баночке или другом контейнере со съемной и заменяемой крышкой либо в мешочке или внутри обертки (например, в обертке из фольги). Внутри такой тары предпочтительно также присутствует осушитель. В качестве альтернативы они могут быть упакованы в блистерную упаковку. В варианте осуществления твердые составы упакованы в тубу, банку, обертку или другой контейнер без какой-либо обертки вокруг отдельных единиц состава (например, таблеток). Необязательно, отдельные единичные формы твердых составов настоящего изобретения могут иметь обертку. В предпочтительном варианте осуществления 30 единичных форм состава настоящего изобретения расположены в емкости, разделенной на три тубы (например, по 10 единиц в каждой тубе), или другой упаковке, необязательно, вместе с инструкцией по применению. Единичные формы составов по настоящему изобретению могут быть также расположены в мешочке многоразового использования, что позволяет пополнять ранее полученные тубы единичными формами состава изобретения.

Твердые составы (композиции) изобретения могут приниматься большим самостоятельно в предоставленном виде, и больной может их жевать или сосать. Больному не нужно принимать воду или другой напиток вместе с твердым составом. У некоторых пациентов может возникнуть желание выпить воду или другую жидкость одновременно или вскоре после приема твердого состава изобретения с тем, чтобы облегчить его прием. Традиционная упаковка и отсутствие необходимости в приеме воды или другого



напитка весьма улучшает удобство твердых составов для пациентов в сравнении с другими формами препаратов на основе ПЭГ, присутствующих в настоящее время на рынке. Составы настоящего изобретения могут приниматься до приема пищи или легкой закуски, одновременно с приемом пищи или легкой закуски или после еды или легкой закуски.

В одном варианте осуществления твердый состав (композиция) изобретения может применяться для профилактики нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Состав может быть особенно полезен для поддержания хорошего здоровья, в частности, для поддержания хорошего состояния желудочно-кишечного тракта. Он может, например, предотвращать обезвоживание стула, смягчать стул для облегчения дефекации, предотвращать констипацию или обеспечивать правильный транзит пищи по желудочно-кишечному тракту. Твердые составы изобретения могут применяться для стимулирования разжижения стула, увеличения массы стула и/или увеличения частоты стула у здоровых пациентов. Улучшение данных параметров может приводить к более хорошему самочувствию.

Таким образом, изобретение обеспечивает способ профилактики желудочно-кишечных расстройств у здорового пациента, например, способ разжижения стула, увеличения массы стула и/или увеличения частоты стула, предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации или предотвращения констипации у здорового пациента, который включает введение твердого состава согласно изобретению. В частности, оно обеспечивает способ нетерапевтической профилактики желудочно-кишечных расстройств у здорового пациента, например способ разжижения стула, увеличения массы стула и/или увеличения частоты стула, предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации или предотвращения констипации у здорового пациента.

Используемый в данном документе термин "нетерапевтический" и его грамматические варианты означает, что составы настоящего изобретения предпочтительно не оказывают измеримого фармакологического, иммунологического или метаболического эффекта на организм.

Составы (композиции) настоящего изобретения могут особенно подходить для пациентов возрастом старше 50 лет, например старше 60, 65 и 70 лет. Здоровыми пациентами настоящего изобретения могут являться пациенты, которые особенно восприимчивы к приступам констипации и имеют желание задержать или снизить частоту таких приступов или предотвратить начало констипации. При этом составы настоящего изобретения могут снижать у таких больных необходимость в поиске мер более серьезного хирургического вмешательства для лечения констипации, таких как использование слабительных средств. Составы изобретения могут также предотвращать напряжение при испражнении, что может быть особенно полезным для пациентов, которые являются здоровыми (т.е. имеют нормальную кишечную перистальтику), но являются гипертониками, при этом такое напряжение несет определенный риск для пациента.

Пациентами настоящего изобретения являются млекопитающие и, как правило, человек.

В одном варианте осуществления пациент, как правило, потребляет ПЭГ в количестве до 6 г (или около того) на день, например от 2 до 6 г/день, например от 3 до 5 г/день, например от 4 до 5 г/день. В таком варианте осуществления состав не содержит компоненты, которые по своей природе в определенных количествах оказывают слабительное действие. Считается, что ПЭГ не оказывает существенного слабительного действия у взрослого человека при приеме его в количестве 6 г/день. Также считается, что маннит, вкусовые и скользящие добавки не оказывают существенного слабительного действия в суточных дозах, в которых они обеспечены, в том случае, когда состав обеспечивает ПЭГ в количестве до 6 г/день. В случае твердого состава общей массой от 2,0 до 3,5 г, содержащего 85 мас.% ПЭГ, здоровому пациенту можно рекомендовать прием 1 или 2 либо 1, 2, или 3 составов на день (для обеспечения суточной дозы ПЭГ на уровне до 6 г/день или около того). В случае меньшего по размеру твердого состава (например, общей массой от 1,0 до 1,75 г) здоровому пациенту можно рекомендовать прием от 1 до 6 составов в день, например от 2 до 5 единиц/день (для обеспечения суточной дозы ПЭГ на уровне до 6 г/день или около того). Наоборот, в случае большего по размеру твердого состава (например, общей массой от 3 до 7 г) здоровому пациенту можно рекомендовать прием от 1 до 2 единиц/день (для обеспечения суточной дозы ПЭГ на уровне до 6 г/день или около того).

Составы (композиции) настоящего изобретения, в частности, пригодны для обеспечения пациента ПЭГ в количестве до 6 г (или около того) на постоянной основе. Предпочтительно составы настоящего изобретения позволяют здоровому пациенту принимать ПЭГ в количестве от 4 до 5 г/день (например, 4 г/день или около того). Такое количество ПЭГ, принимаемое на постоянной основе (например, ежедневно), имеет преимущества, упомянутые выше в контексте профилактики желудочно-кишечных расстройств (в частности, расстройств, связанных с дефекацией) и поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта без провоцирования чрезмерных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (например, таких как частый жидкий стул). При приеме большего количества ПЭГ (например, 10 г или более) на постоянной основе, что может оказаться эффективным при профилактике или даже при лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, такое количество, вероятно, приведет к нежелательным нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Как упомянуто выше, если большой, принимающий большие количества ПЭГ здоров в остальном, то более вероятно, что он прекратит прием, несмотря на получение пользы при продолжении приема, в том случае, когда прием состава вызывает дис-

комфорт, неудобство или неприятен в других отношениях.

Поэтому настоящее изобретение обеспечивает твердый состав для профилактики желудочно-кишечных расстройств или поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта, как описано выше, у здорового пациента, размер которого не такой большой, чтобы вызывать дискомфорт при приеме, который создает хорошее комплексное ощущение во рту и легок в приготовлении, и, кроме того, обеспечивает пациента эффективным количеством ПЭГ без необходимости в приеме такого большого количества стандартных форм состава, при котором может возникать надоедание. При этом возможен длительный прием состава настоящего изобретения здоровым пациентом на ежедневной или иной регулярной основе.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает твердый состав (композицию) для перорального приема здоровым пациентом (например, человеком) в виде твердого вещества (предпочтительно массой от 1,0 до 5,0 г) для применения его в качестве способа профилактики желудочно-кишечных расстройств или поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта, например, способа разжижения стула, увеличения массы стула и/или увеличения частоты стула, предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации или предотвращения констипации, при этом состав (композиция) содержит:

(а) 50-90 мас. % (например, 60-90 мас. %, предпочтительно 70-90 мас. %, более предпочтительно 70-89 мас. %, например 75-89 мас. %, например 78-89 мас. %, 80-85 мас. %, 81-85 мас. %, 80-84 мас. %, 82-84 мас. %) полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас. % (например, 10-25 мас. %, 10-20 мас. %, предпочтительно 12-20 мас. %, более предпочтительно 12-19 мас. %, 12-18 мас. % или 12-17 мас. %, например 14-20 мас. %, 14-19 мас. %, 14-18 мас. % или 14-17 мас. %) твердого вещества, такого как маннит; вместе с

(с) необязательным скользящим веществом, необязательной вкусовой добавкой и/или необязательным подсластителем, описанными выше; и

при этом способ включает введение указанного состава таким образом, что больной потребляет до 6 г (или около того) ПЭГ в день.

Предпочтительно указанный способ включает введение указанного состава таким образом, что больной потребляет от 2 г до 6 г ПЭГ в день, например от 2 до 5,5 г/день. Предпочтительно указанный способ проводят ежедневно или через день. Предпочтительно способ проводят на протяжении по меньшей мере двух недель, предпочтительно по меньшей мере календарного месяца, более предпочтительно по меньшей мере 6 календарных месяцев подряд, или по меньшей мере 12 календарных месяцев подряд, или по меньшей мере 24, или по меньшей мере 36 календарных месяцев подряд.

Настоящее изобретение также обеспечивает таблетку, содержащую 2 г ПЭГ 3350 или около того и малиново-лимонный или перечно-мятный ароматизатор, для профилактики желудочно-кишечных расстройств, предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации, предотвращения констипации и обеспечения правильного транзита пищи по желудочно-кишечному тракту. Пациент может принимать по 1-2 таблетки ежедневно. Таблетка может являться частью упаковки из нескольких таблеток, например из 30 таблеток. Многотаблеточная упаковка, например картонная коробка, может быть, кроме того, разделена на контейнеры или может сама по себе содержать контейнеры, содержащие, например, по 10 таблеток, к примеру, картонная коробка может содержать три тубы, каждая из которых содержит по 10 таблеток. Контейнер(ы), такой как туба, предпочтительно имеет(ют) пломбу от несанкционированного вскрытия. Упаковка и/или контейнер(ы) предпочтительно дополнительно содержит(ат) инструкции по применению составов. В инструкциях по применению предпочтительно указывается, что пациент должен поместить отдельную таблетку в рот и затем либо разжевать или пососать ее до полного растворения; необязательно, для содействия в проведении указанного способа можно выпить стакан воды.

Также описано, что ПЭГ оказался эффективным в профилактике рака толстой кишки и/или прямой кишки (см. EP 1124566). Соответственно, в дополнительном варианте осуществления твердый состав изобретения может применяться в качестве композиции на основе ПЭГ для лечения или профилактики рака толстой и/или прямой кишки (например, колоректального рака). Также обеспечивается способ лечения или предотвращения рака толстой и/или прямой кишки у пациента, включающий введение пациенту твердого состава изобретения. Подходящие суточные количества ПЭГ, оказывающиеся эффективными в данном варианте осуществления, составляют, например, 6,5 г или более, например 8,0 г или более, например от 6,5 до 100 г, например от 8 до 50 г ПЭГ на день. Для получения желаемого количества ПЭГ больному можно вводить подходящее число твердых составов изобретения с подходящим содержанием ПЭГ. Необходимое количество твердых составов зависит от концентрации ПЭГ в составах и от массы каждого твердого состава. Снижение общего количества ПЭГ в каждом твердом составе приводит к пропорциональному увеличению количества единиц твердого состава, которое необходимо принять больному.

В данном варианте осуществления твердые составы изобретения предпочтительно не содержат компонентов, которые по своей природе в определенных количествах оказывают слабительное действие, помимо ПЭГ и/или маннита.

В данном описании термин "содержащий" и его грамматические варианты в отношении вариантов осуществления изобретения, описанных выше, в качестве альтернативы может подразумевать термины "состоящий в основном из" или "состоящий из".

### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

#### Примеры

Пример 1. Сравнение ПЭГ таблеток без маннита с ПЭГ таблетками, содержащими маннит.

Готовят таблетки, описанные в табл. 1. Заливают материалы, а затем перемешивают их. Состав единичной дозированной формы сжимают на установке Manesty D при обычной технологической скорости с помощью стандартного комплекта пуансона и матрицы из нержавеющей стали диаметром 22 мм, фасетированным краем и вкладышами из политетрафторэтилена (ПТФЭ). Свойства таблеток описаны и представлены в табл. 2. В таблицах символ \* означает сравнительные примеры.

Из табл. 1 и 2 видно, что таблетка 1А, изготовленная только из ПЭГ, прилипала к пуансонам, покрывалась слоем и раскалывалась. Покрытие и раскалывание можно было снизить в некоторой степени добавлением стеарата магния, как это видно по таблеткам 1В, 1С и 1D. Однако таблетки, содержащие стеарат магния, имели плохой вкус и низкую твердость, особенно при больших количествах стеарата магния в таблетках 1С и 1D. Напротив, таблетка 1Е, которая содержала маннит, обладал лучшим вкусом, хорошей твердостью и легко изготавливалась при минимальном покрытии.

Видно, что добавление маннита придает таблетке хорошие технологические характеристики даже при содержании скользящего вещества "стеарата магния" на уровне 0,5 мас.%. Также видно, что приятный вкус ощущается от таблетки, содержащей маннит, чего не получалось достигнуть на таблетках без маннита.

Таблица 1

Состав таблеток 1А-1Е

Компонент	Таблетка 1А*		Таблетка 1В*		Таблетка 1С*		Таблетка 1D*		Таблетка 1Е*	
	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	3000 мг (100%)	5,00 кг	2985 мг (99,5%)	4,98 кг	2700 мг (90%)	4,50 кг	2400 мг (80%)	4,00 кг	2535 мг	4,23 кг
Маннит	-	-	-	-	-	-	-	-	450 мг (15%)	0,75 кг
Стеарат магния	-	-	15 мг(0,5%)	0,03 кг	300 мг(10,0%)	0,5 кг	600 мг(20%)	1,00 кг	15 мг(0,5%)	0,03 кг
Общая масса	3000 мг		3000 мг		3000 мг		3000 мг		3000 мг	

Таблица 2

Свойства таблеток 1А-1Е

Технологичность	Покрытие слоем, раскалывание и прилипание к пуансонам	Низкая твердость и масса. Трудноскизаемая.	Некоторое покрытие слоем. Трудноскизаемая.	Невозможность формирования таблетки	Покрытие небольшим слоем
Вкус	Плохой вкус	Плохой вкус	Плохой вкус		Более хороший вкус
Твердость	6,37-13,59 кг	2,47-5,60 кг	0,7-1,8 кг		0,4-6,1 кг

Пример 2. Сравнение таблеток, содержащих различные массовые доли маннита.

Готовят таблетки, описанные в табл. 3, путем смешения сухих ингредиентов и сжатия смеси на штамповочном станке. В случае таблеток 2А-2С установка представляет собой станок Manesty 16 punch D со стандартным комплектом пуансона и матрицы из нержавеющей стали диаметром 22 мм, фасетированным краем и вкладышами из ПТФЭ и вулкалона (полиуретана) от компании I Holland Ltd. В случае таблеток 2D-2Е состав единичной дозированной формы сжимают на установке Manesty D при обычной технологической скорости с помощью стандартного комплекта пуансона и матрицы из нержавеющей стали диаметром 22 мм, фасетированным краем. Свойства таблеток описаны и представлены в табл. 4. В таблицах символ \* означает сравнительный пример.

Таблетка 2А имеет приемлемый вкус. Однако таблетки склонны к прилипанию к таблетирующей машине и многие таблетки покрывались слоем или ламинировались, что делало их непригодными для использования. Таблетка 2В содержала ту же самую вкусовую добавку, что и таблетка 2А, но большее количество маннита (15,3% в сравнении с 9,1% для 2А) и меньшее количество вкусовой добавки (1,5% в сравнении с 5,4%). Таблетка 2В имела приемлемый вкус и не наблюдалось прилипание к таблетирующей машине, покрытие слоем или ламинирование таблеток. Таблетка 2С содержит количества ПЭГ, маннита и стеарата магния, схожие с их количествами в таблетке 2В, но вкусовой добавкой в ней служила мята перечная. Она проявляла характеристики, схожие с таблеткой 2В. Таблетка 2D не содержит вкусовой добавкой и содержит 10% маннита. Для нее не отмечено наслоение или прилипание и отмечено только незначительное раскалывание. Таблетка 2Е не содержит вкусовой добавки и содержит 40% маннита. Она проявляла хорошие технологические характеристики. Таблетки 2D и 2Е обладают слабым вкусом в сравнении с таблетками 2А-2С. По всей видимости, это связано с отсутствием вкусовой добавки. Однако, их

вкус не был неприятным. Каждая из таблеток 2F-2H проявляла хорошие технологические характеристики и обладала приемлемым вкусом.

Видно, что таблетка, содержащая от 59,5 до 89,5 мас.% ПЭГ (в частности, 82,7 или 82,9 мас.% ПЭГ) и от 10 до 40 мас.% маннита (в частности, 15,3 или 16,2 мас.% маннита), имела лучшую технологичность, чем таблетка, содержащая 85,0% ПЭГ и 9,1% маннита.

Таблица 3

Состав таблеток 2A-2E

Компонент	Таблетка 2A*			Таблетка 2B			Таблетка 2C			Таблетка 2D		Таблетка 2E	
	Состав единич- ной дозиро- ванной формы	5 кг смесь в мешке		Состав единич- ной дозиро- ванной формы	5 кг смесь в мешке	255 кг партия	Состав единич- ной дозиро- ванной формы	5 кг смесь в мешке	255 кг партия	Состав единич- ной дозиро- ванной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единич- ной дозиро- ванной формы	5 кг смесь в мешке
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	2339 мг (85,0%)	4,25 кг		2273,7 мг (82,7%)	4,144 кг	211 кг	2284 мг (82,9%)	4,155 кг	212 кг	2685 мг (89,5%)	4,48 кг	1785 мг (59,5%)	2,98 кг
Маннит	250 мг (9,1%)	0,45 кг		420,75 мг (15,3%)	0,765 кг	39 кг	446 мг (16,2%)	0,810 кг	41 кг	300 мг (10%)	0,50 кг	1200 мг (40%)	0,75 кг
Стеарат магния	13,75 мг (0,5%)	0,03 кг		13,75 мг (0,5%)	0,025 кг	1 кг	13,75 мг (0,5%)	0,025 кг	1 кг	15 мг (0,5%)	0,03 кг	15 мг (0,5%)	0,03 кг
Вкусное вещество	150 мг (5,4%) (малино- во-лимо- нный)	0,27 кг		41,8 мг (1,5%) (малиново- лимонный)	0,075 кг	4 кг	11мг (0,4%) (мята перечная)	0,020 кг	1 кг	-	-	-	-
Общая масса	2752,75 мг			2749,3 мг			2754,75 мг			3000 мг		3000 мг	

  

Компонент	Таблетка 2F		Таблетка 2G		Таблетка 2H	
	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	2270 мг (79%)	3,96 кг	2045 мг (74%)	3,705 кг	1900 мг (69%)	3,46 кг
Маннит	574 мг (20%)	1,0 кг	690 мг (25%)	1,25 кг	827 мг (30%)	1,5 кг
Стеарат магния	14 мг (0,49%)	0,025 кг	14 мг (0,5%)	0,025 кг	14 мг (0,5%)	0,025 кг
Вкусное вещество	11 мг (мята перечная) (0,38%)	0,02 кг	11 мг (мята перечная) (0,4%)	0,02 кг	11 мг (мята перечная) (0,4%)	0,02 кг
Общая масса	2870 мг	5,0 кг	2760 мг	5,0 кг	2756 мг	5,0 кг

Таблица 4

Свойства таблеток 2A-2E

Технологичность	Некоторое наслоение, раскалывание и прилипание к пуансонам	Надежное изготовление с минимальным наслоением, раскалыванием или прилипанием при объеме партии 255 кг. Хорошая масса и твердость по всей партии при 5 кг загрузке.	Надежное изготовление с минимальным наслоением или прилипанием при объеме партии 255 кг. Отсутствие прилипание или наслоения, хороший контроль массы и твердости, хороший внешний вид при 5 кг загрузке.	Некоторое раскалывание таблеток, но приемлемое. Масса и твердость согласуются.	Хороший контроль, хороший внешний вид
Вкус	Приемлемый вкус	Приемлемый вкус	Приемлемый вкус	Слабый вкус	Слабый вкус
Твердость	Не измерялась	8,95-14,29 кг (измерена для 5 кг партии)	6,34-9,29 кг (измерена для 5 кг партии)	4,42-7,34 кг	5,96-10,2 кг
Технологичность	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения		Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения		Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения
Вкус	Приемлемый вкус		Приемлемый вкус		Приемлемый вкус
Твердость	6,28-14,4 кг		5,12-7,5 кг		7,27-10,15 кг

Пример 3. Сравнение таблеток, содержащих маннит и различные массовые доли стеарата магния.

Готовят таблетки, описанные в табл. 5. Заливают материалы, а затем перемешивают их. Состав единичной дозированной формы сжимают на установке Manesty D при обычной технологической скорости с помощью стандартного комплекта пуансона и матрицы из нержавеющей стали диаметром 22 мм, фасетированным краем и вкладышами из ПТФЭ. Свойства таблеток описаны и представлены в табл. 6 ниже. В таблицах символ \* означает сравнительный пример.

Из табл. 5 и 6 видно, что таблетки, содержащие ПЭГ и 15 мас.% маннита и 0,2, 0,5 или 5,0 мас.% стеарата магния обладают хорошими технологическими свойствами и приемлемым вкусом.

Таблица 5

Состав таблеток 3А-3С

Компонент	Таблетка 3А		Таблетка 3В		Таблетка 3С	
	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке	Состав единичной дозированной формы	5 кг смесь в мешке
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	2544 мг (84,8%)	4,24 кг	2400 мг (80%)	4,0 кг	2535 мг (84,5%)	4,23 кг
Маннит	450 мг (15%)	0,75 кг	450 мг (15%)	0,75 кг	450 мг (15%)	0,75 кг
Стеарат магния	6 мг (0,2%)	0,01 кг	150 мг (5%)	0,25 кг	15 мг (0,5%)	0,03 кг
Вкусовое вещество	-	-	-	-	-	-
Общая масса	3000 мг		3000 мг		3000 мг	

Таблица 6

Свойства таблеток 3А-3С

Технологичность	Хорошие таблетки, нет наслоения	Хорошие таблетки	Небольшое наслоение
Вкус	Слабый вкус	Слабый вкус, слегка искусственный	Более хороший вкус
Твердость	5,4-11,0 кг	4,42-7,34 кг	0,4-6,1 кг

Пример 4. Сравнение различных вкусовых добавок в таблетках ПЭГ+маннит.

Готовят таблетки, аналогичные таблеткам примера 2, с использованием различных вкусовых добавок путем смешения сухих ингредиентов и сжатия смеси на штамповочном станке. Установка представляет собой станок Manesty 16 punch D со стандартным комплектом пуансона и матрицы из нержавеющей стали диаметром 22 мм, фасетированным краем и вкладышами из ПТФЭ и вулкана от компании I Holland Ltd.

Таблетки предоставляют группе дегустаторов. Их просят опробовать каждую из таблеток и оценить ее, придав особое значение вкусу, по шкале от 1 (неприятный вкус) до 5 баллов (приятный вкус). Всего было 22 дегустатора и их оценки были просуммированы. Найдено, что таблетки, приправленные мятой перечной (оценка = 65) и лимонно-малиновым ароматизатором (оценка = 87), предпочтительны в сравнении с таблетками со вкусом лимона и лайма (оценка = 37) и таблетками со вкусом апельсина (оценка = 23).

Пример 5. Сравнение таблеток, содержащих другие различные твердые вещества.

Готовят таблетки, содержащие другие твердые вещества, помимо маннита, по тому же способу, что и вышеописанные таблетки из примера 2. Отмечают состав и свойства данных таблеток в табл. 7 и 8.

Таблица 7

## Сравнение альтернативных твердых веществ

Компонент	Таблетка 5А Количество в единичной дозированной форме/5 кг смесь	Таблетка 5В Количество в единичной дозированной форме /5 кг смесь	Таблетка 5С Количество в единичной дозированной форме/5 кг смесь
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	2276 мг/4,145 кг (83%)	2279 мг/4,145 кг (83%)	2280 мг/4,145 кг
Твердое вещество	Сорбит 445 мг/0,81 кг (16,2%)	Лактоза/крахмал <sup>1</sup> 446 мг/0,81 кг (16,2%)	Ксилит 446 мг/0,81 кг
Стеарат магния	14 мг/0,025 кг (0,51%)	14 мг/0,025 кг (0,51%)	14 мг/0,025 кг (0,51%)
Вкусовое вещество	11 мг/0,02 кг (0,40%)	11 мг/0,02 кг (0,40%)	11 мг/0,02 кг (0,40%)
Общая масса	2746 мг / 5,0 кг	2753 мг/5,0 кг	2750 мг/5,0 кг

<sup>1</sup>Соединение лактозы и крахмала, StarLac® (Roquette Pharma, Northants, Великобритания) - это высушенное распылением соединение, состоящее на 85% из моногидрата альфа-лактозы (Европейская фармакопея/Фармакопея США - Национальный формуляр) и на 15% из сухого вещества мансового крахмала (Европейская фармакопея/Фармакопея США - Национальный формуляр).

Таблица 8

## Свойства таблеток 5А-5С

Технологичность	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения
Вкус	Ощущается хороший вкус, но испыты- вается недостаток вкусового впечат- ления от таблеток с маннитом	Хорошая твердость, ощущается слабый вкус	Ощущается хороший вкус, но таблетка слишком мягкая
Твердость	6,97-10,09 кг	4,13-9,4 кг	4,67-7,99 кг

Пример 6. Сравнение таблеток, содержащих дополнительные различные твердые вещества.

Готовят таблетки, содержащие другие твердые вещества, помимо маннита, по тому же способу, что и вышеописанные таблетки из примера 2. Отмечают состав и свойства данных таблеток в табл. 9 и 10.

Таблица 9

## Сравнение альтернативных твердых веществ

Компонент	Таблетка 6А Количество в единичной дозированной форме /5 кг смесь	Таблетка 6В Количество в единичной дозированной форме /5 кг смесь	Таблетка 6С Количество в единичной дозированной форме /5 кг смесь
ПЭГ со средней ММ 3000-4000	2279 мг/4,145 кг (82,9%)	2279 мг/4,145 кг (82,9%)	2263 мг/4,145 кг (82,9%)
Твердое вещество	Лактоза 445 мг/0,810 кг (16,2%)	Декстрат <sup>1</sup> 440 мг/0,800 кг (16,0%)	Целлюлоза <sup>2</sup> 442 мг/0,810 кг (16,2%)
Стеарат магния	14 мг/0,025 кг (0,5%)	14 мг/0,025 кг (0,50%)	13,6 мг/0,025 кг (0,5%)
Вкусовое вещество	11 мг/0,020 кг (0,4%)	11 мг/0,020 кг (0,4%)	11 мг/0,020 кг (0,4%)
Общая масса	2750 мг/5,0 кг	2746 мг/4,99 кг	2730 мг/5,0 кг

<sup>1</sup>Emdex®, доступен от компании JRS Pharma, Розенберг, Германия.

<sup>2</sup>Avicel®, микрокристаллическая целлюлоза, доступна от компании FMC biopolymers, Филадельфия, США.

Таблица 10

## Свойства таблеток 6А-6С

Технологичность	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения, хорошая твердость	Внешний вид таблеток хороший, некоторое наслоение	Внешний вид таблеток хороший, нет наслоения
Вкус	Ощущается хороший вкус, но очень слабый	Приятный вкус, но весьма мягкий	Вкус неприятный
Твердость	5,2-13,6 кг	5,4-11,9 кг	7,1-13,4 кг

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая композиция для перорального приема в виде твердой формы, включающая 50-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2000 до 10000 Да и 10-40 мас.% твердого вещества, выбранного из группы твердых веществ, включающей сорбит, лактозу, декстраты, целлюлозу, ксилит, мальтит, маннит.

2. Композиция по п.1, в которой группа твердых веществ дополнительно содержит смесь лактозы и крахмала, предпочтительно соединение, содержащее моногидрат лактозы и маисовый крахмал.

3. Композиция по п.1 или 2, которая содержит 82-84 мас.% полиэтиленгликоля.

4. Композиция по любому из пп.1-3, которая содержит 10-20 мас.% твердого вещества.

5. Композиция по любому из пп.1-4, в которой твердое вещество выбрано из группы, включающей ксилит, сорбит, смесь лактозы и крахмала, маннит, предпочтительно гранулированный маннит.

6. Композиция по п.5, в которой твердое вещество представляет собой маннит, предпочтительно гранулированный маннит.

7. Композиция по любому из пп.1-6, в которой полиэтиленгликоль обладает средней молекулярной массой от 3000 до 4100 Да, предпочтительно от 3000 до 4000 Да.

8. Композиция по любому из пп.1-6, которая содержит 70-90 мас.% полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2000 до 10000 Да, 10-20 мас.% твердого вещества в виде маннита, 0-2,0 мас.% скользящего вещества и 0-2,0 мас.% вкусовой добавки.

9. Композиция по любому из пп.1-8, которая содержит полиэтиленгликоль и маннит в массовом соотношении от 3:1 до 9:1.

10. Композиция по любому из пп.1-9, которая содержит скользящее вещество в количестве по меньшей мере 2,0 мас.%, предпочтительно в количестве от 0,2 до 0,8 мас.% и предпочтительно в количестве 0,5 мас.%.

11. Композиция по п.10, в которой скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

12. Композиция по любому из пп.1-11, которая содержит вкусовую добавку.

13. Композиция по любому из пп.1-12, которая, по существу, свободна от электролитов, предпочтительно свободна от хлорида натрия, хлорида калия, гидрокарбонатов, предпочтительно гидрокарбоната натрия, сульфатов, предпочтительно сульфата натрия, или фосфатов.

14. Композиция по любому из пп.1-13, которая обладает массой 0,5-10 г, предпочтительно массой 1,0-5,0 г.

15. Композиция по п.14, которая обладает массой от 2,0 до 3,5 г и содержит 1,00-3,15 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2000 до 10000 Да и 0,20-1,40 г маннита.

16. Композиция по любому из пп.1-15, которая содержит 2273-2284 мг полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 3000 до 4000 Да, 420-446 мг твердого вещества, представляющего собой маннит, 13,5-3,75 мг стеарата магния и 11-42 мг вкусовой добавки, выбранной из группы, включающей ароматизатор со вкусом мяты перечной или малиново-лимонный ароматизатор.

17. Способ терапевтической или нетерапевтической профилактики желудочно-кишечных расстройств или поддержания здорового состояния желудочно-кишечного тракта предпочтительно посредством предотвращения обезвоживания стула, разжижения стула для облегчения дефекации, предотвращения констипации и обеспечения правильного транзита пищи по желудочно-кишечному тракту у пациента, включающий введение пациенту композиции по любому из пп.1-16.

18. Способ по п.17, в котором пациентом является человек.

19. Способ по п.17 или 18, в котором пациент является здоровым и характеризуется нормальной кишечной перистальтикой.

20. Способ по любому из пп.17-19, в котором пациент, предпочтительно человек, принимает достаточное количество композиции для получения полиэтиленгликоля в количестве приблизительно до 6 г в день.

21. Жевательная или сосательная твердая композиция для приема внутрь в виде твердой формы, включающая 2,0-3,5 г полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 3000 до 4000 Да, 250-550 мг твердого вещества, выбранного из группы твердых веществ, включающей сорбит, лактозу, декстраты, целлюлозу, ксилит, мальтит и маннит.

22. Композиция по п.21, в которой содержание полиэтиленгликоля составляет 2,1-2,5 г.

23. Композиция по п.21 или 22, в которой содержание твердого вещества составляет 420-450 мг.

24. Композиция по любому из пп.21-23, которая дополнительно содержит вкусовую добавку в количестве 5-75 мг.

25. Композиция по любому из пп.21-24, которая дополнительно содержит скользящее вещество, представляющее собой стеарат магния, в количестве 5-25 мг.

26. Способ предотвращения обезвоживания стула, смягчения стула для облегчения дефекации, предотвращения констипации, обеспечения правильного транзита пищи по желудочно-кишечному тракту, включающий прием композиции по любому из пп.21-25.



27. Упаковка, включающая группу единичных доз композиции по любому из пп.1-16 и 21-25.

