



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 33/08 (2006.01)*A61K 33/10* (2006.01)*A61K 33/26* (2006.01)*A61K 33/30* (2006.01)*A61K 9/16* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013151299/15, 24.07.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

27.07.2007 GB 0714670.7

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2010106856 27.07.2007

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.09.2016 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: JP 10101569 A, 21.04.1998. WO 2006/
085079 A2, 17.08.2006. КОНОРЕВ М.Р. "Выбор
оптимального антацидного препарата в
клинической практике" Consilium Medicum,
том 5, N10, 2003, приложение [онлайн].
[Найдено в Интернет 13.02.2014]. US
20070107637 A1, 17.05.2007. БЕЛОУСОВ Ю.Б.
и др. "Клиническая фармакология и
фармакотерапия" - Руководство для врачей.
(см. прод.)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

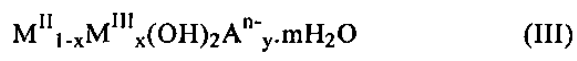
САЙТОКРОУМА ДИВЕЛОПМЕНТ ИНК.
(ВВ)

(54) СМЕШАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТАЦИДОВ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области
фармацевтики. Описано применение смешанного
соединения металлов для получения
лекарственного средства, предназначенного для
нейтрализации желудочной кислоты или
буферного действия на нее или для лечения
состояний или заболеваний, связанных с
неблагоприятными уровнями кислоты в желудке.
Смешанное соединение металлов включает по
крайней мере один трехвалентный металл,
выбранный из железа (III) и алюминия, и по
крайней мере один двухвалентный металл,
выбранный из магния, железа, цинка, кальция,

лантана и церия. Смешанное соединение металлов
является соединением формулы (III):



где M^{II} обозначает по крайней мере один
двухвалентный металл, M^{III} обозначает по
крайней мере один трехвалентный металл, A^{n-}
обозначает по крайней мере один n-валентный
анион, n обозначает валентность аниона A, $x=$
 $\Sigma n y$, $0 < x \leq 0,4$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 10$. При этом размер
кристаллитов смешанного соединения металлов
составляет менее 200 Å. Описана также

лекарственная форма, включающая смешанное соединение металлов формулы (III). Изобретение обеспечивает буферное действие на желудочную

кислоту, при этом не вызывая эффекта кислотного рикошета. 2 н. и 46 з.п. ф-лы, 4 табл., 1 ил.

(56) (продолжение):

—? 2-е изд. испр. и доп. —? М.: Универсум паблишинг, 1997. —? 531 с., стр.36-37.

R U 2 5 9 6 4 8 9 C 2

R U 2 5 9 6 4 8 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 596 489** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 33/08 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013151299/15, 24.07.2008**

(24) Effective date for property rights:
24.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
27.07.2007 GB 0714670.7

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2010106856 27.07.2007

(43) Application published: **27.05.2015** Bull. № **15**

(45) Date of publication: **10.09.2016** Bull. № **25**

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
sektisija 1, etazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**NYUTON Sidni Moris (GB),
MORRISON Dzhejms Dejvid (GB),
PENNELL Rut Dajan (GB),
ROUDES Najdzhel Piter (GB),
TOFT Aleksis Dzhon (GB)**

(73) Proprietor(s):

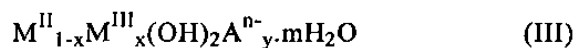
Cytochroma Development Inc. (BB)

(54) MIXED METAL COMPOUNDS APPLICABLE AS ANTACIDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to pharmaceuticals. Disclosed is use of mixed metal compounds to prepare medicinal agent for neutralization of gastric acid or buffer action thereon or for treating conditions or diseases associated with unfavourable levels of acid in stomach. Mixed metal compound includes at least one trivalent metal selected from iron (III) and aluminium, and at least one bivalent metal selected from magnesium, iron, zinc, calcium, lanthanum and cerium. Mixed metal compound is compound of formula (III):



where M^{II} denotes at least one bivalent metal M^{III} denotes at least one trivalent metal A^{n-} denotes at least one n-valence anion, n is valence of A, $x = \sum ny$, $0 < x \leq 0.4$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 10$. At that, size of crystallites of mixed metal compounds is less than 200 Å. Disclosed is also dosage form containing mixed metal compound of formula (III).

EFFECT: invention provides buffer action on gastric acid, at that, causing no effect of acidic ricochet.

48 cl, 4 tbl, 1 dwg

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединений в качестве антацидов. Кроме того, оно относится к применению указанных соединений для лечения состояний или заболеваний, связанных с неблагоприятными уровнями кислоты в желудке, таких

как пептическая язва, диспепсия, изжога и кислотный рефлюкс.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Два основных продукта, секретируемых желудком, хлористоводородная кислота и пепсин (протеаза), оба принимают участие в расщеплении белков. Хлористоводородная кислота способствует растворению частиц пищи и обеспечивает оптимальную величину рН для активности пепсина. Частое повышение уровней желудочной кислоты и пепсина может привести к повреждению слизистой желудка, что, в свою очередь, может вызвать расщепление клеток слизистой оболочки и развитие пептической язвы. Термин «пептическая язва» обозначает изъязвление мембраны слизистой оболочки, при этом слизистая желудка (при язве желудка) или двенадцатиперстной кишки (при язве двенадцатиперстной кишки) подвергается действию кислотных компонентов желудка. При попадании хлористоводородной кислоты из желудка на обнаженные нервы при язве происходит передача болевого сигнала в центральную нервную систему. Желудочная кислота может также вызвать язву пищевода.

Антациды снижают интенсивность симптомов пептической язвы за счет нейтрализации среды желудка, т.е. они нейтрализуют желудочную кислоту, повышая величину рН и снижая кислотность желудка. Антациды приводят также к ослаблению изжоги (попадание хлористоводородной кислоты из желудка в пищевод). В статье Playle и др. описано, что антациды на основе гидротальцида ($MgAl$) снижают интенсивность симптомов за счет ингибирования активности пепсина и защищают слизистую оболочку

за счет их способности имитировать свойства геля слизистой оболочки желудка. Примеры антацидов включают $Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$, карбонат кальция и гидротальцид $MgAl$. Несмотря на эффективность, при введении антацидов возникает ряд новых проблем.

Некоторые антациды приостанавливают расщепление белков в желудке за счет повышения величины рН до приблизительно 7, что может привести к необратимой инактивации пепсина. Присутствие нерасщепленного белка в желудочно-кишечном тракте может вызвать множество проблем, включая газообразование, вздутие брюшной полости и запор. Присутствие пищи также может приводить к повышению величины рН желудка и уровней гастрина, следовательно, комбинация пищи и некоторых антацидов может привести к внезапному повышению величины рН в желудке более 7 перед опорожнением желудка и повторному снижению рН. Существует необходимость в том, чтобы соединение, используемое для лечения язвы желудка, не только проявляло эффективность в качестве кислотного буферного агента, но и не приводило бы к внезапным изменениям величин рН желудка. Кроме того, антацид должен ингибировать пепсин, но не настолько, чтобы инактивировать его необратимо.

Другая проблема, возникающая при применении антацидов, заключается в «рикошетном эффекте кислоты» вследствие «биологического переключателя» или механизма обратной связи, существующих в желудке. Например, если величина рН в желудке повышается, то возникает стимуляция гормона гастрина, который, в свою очередь, стимулирует дальнейшую секрецию кислоты, при которой еще в большей степени повышается концентрация желудочной кислоты. Таким образом, указанный эффект может приводить к положительной петле обратной связи, и в связи с этим требуется дополнительное количество антацидов. Данное явление связано с антацидами,

которые характеризуются наиболее быстрым действием, в результате pH внезапно повышается до более высокой величины (обычно более 5).

Известно также, что избыточное количество кислоты (обычно при pH менее 3) может вызывать обострение состояния язвы, боль может возникать при раздражении кислотой нервных окончаний при язве. Таким образом, оптимальный интервал, в котором антацид должен оказывать буферное действие на величину pH желудка, составляет от 3 до 4,5, если антациды вводят в отсутствие пищи, и pH не должен превышать 7 в присутствии пищи.

Известно, что применение некоторых антацидов вызывает следующие проблемы:

- Гидроксиды магния характеризуются слабительными свойствами, могут высвобождать значительные количества магния и вызывать внезапное повышение величины pH в желудке (т.е. более 7).

- Периодическое введение высоких уровней карбонатов (образующихся обычно из некоторых антацидов на основе карбонатов, таких как карбонат кальция) может вызвать алкалоз.

- Гидротальциты MgFe или MgAl могут содержать карбонаты, но обычно на более низком уровне (менее 100 г CO₃/кг), по сравнению с содержанием в CaCO₃ (600 г CO₃/кг) или MgCO₃ (710 г CO₃/кг).

- Известно, что гидротальциты MgAl не вызывают рикошетного эффекта кислоты и защищают слизистую оболочку. Однако, при введении антацидов на основе алюминия, происходит абсорбция Al³⁺, что может привести к накоплению алюминия в организме до токсичных уровней.

- Некоторые антациды содержат большое количество натрия и их не следует вводить пациентам, соблюдающим диету с низким содержанием натрия.

Предпочтительными являются материалы на основе гидротальцитов, поскольку они оказывают двойное действие. Предполагается, что желудочная кислота быстро взаимодействует с гидротальцитом по механизму анионообменной нейтрализации с образованием хлорида соединения. Затем минерал взаимодействует с физиологической жидкостью, при этом происходит медленное разрушение минеральной структуры, обеспечивая продолжительное буферное действие. Такое двойное действие соединения обеспечивает быстрое снижение интенсивности симптомов острого расстройства пищеварения и пролонгированное действие, которое требуется при рецидивах расстройств пищеварения.

Повышение площади поверхности кристаллитов или частиц гидротальцита может привести к повышению скорости реакции. Чем выше размер кристаллитов или частиц, тем больше времени требуется для растворения гидротальцита под действием кислоты на ионы гидроксида. Кроме того, предполагается, что частицы небольшого размера быстрее диспергируются в пище. Таким образом, буферное действие зависит от размера частиц и кристаллитов.

Другим важным фактором при получении таблеток, содержащих антациды, является их распадаемость. Антациды не абсорбируются в кровь, а скорее действуют местным способом в желудочно-кишечном тракте, и их вводят в виде твердой неорганической формы. В указанных случаях распадаемость таблеток должна обеспечивать образование частиц антацида с увеличенной площадью поверхности. Увеличенная площадь поверхности обычно образуется при разжевывании таблетки.

При таблетировании гидротальцита MgAl значительно снижается его способность к нейтрализации кислоты и скорость нейтрализации кислоты за счет снижения доступной

площади поверхности частиц в результате прессования таблеток.

В связи с этим в настоящее время коммерческие формы гидротальцитов выпускают только в форме жевательных таблеток или жидких суспензий. Коммерческие формы гидротальцитов MgAl включают таблетки или жидкости Talcid Plus и жидкости Ultacit, Talidat и Altacit Plus.

Время пребывания в желудке жевательных таблеток и жидких суспензий значительно меньше по сравнению с другими лекарственными формами, такими как нежевательные таблетки. Продолжительность действия антацида в значительной степени зависит от скорости опорожнения желудка. При введении на пустой желудок антацид нейтрализует кислоту только в течение от 30 до 60 мин, поскольку антацид быстро покидает желудок, в то время как при введении с пищей защитное действие составляет 2 или 3 ч. Однако, эффективность некоторых антацидов может снижаться в присутствии пищи, поскольку взаимодействие лекарственного средства с пищей конкурирует с антацидным эффектом.

Порошкообразные гидротальциты обычно характеризуются низкой текучестью, прежде всего, если они представляют собой тонко измельченные порошки, однако применение более крупнодисперсных материалов приводит к ингибированию антацидного действия (см. табл.1). Порошки с низкой текучестью обычно характеризуются липкостью, высоким соотношением Хауснера, углами трения о стенки от средних до высоких значений, значительным сдвигом при прессовании. Низкая текучесть приводит к проблемам при заполнении капсул или получении таблеток в промышленном масштабе, прежде всего, если требуется высокое содержание материала на основе гидротальцита в лекарственной форме.

Жевательные таблетки, содержащие антациды, могут характеризоваться неприятным вкусом за счет известкования, горького или металлического вкуса, зернистости, сухости и вяжущих свойств указанных материалов. Применение жевательных таблеток может приводить к стоматологическим проблемам и вызывает затруднения при маскировании вкуса активного ингредиента. Кроме того, пациенты обычно не пережевывают таблетки до однородной консистенции, что может изменить эффективность антацида. Недостатки жидких суспензий заключаются в их нестабильности при хранении и применении, а также в неудобстве при транспортировке. Кроме того, указанные лекарственные формы обеспечивают доставку активного ингредиента с большей скоростью, что, в свою очередь, может повысить возможность рикошетного эффекта кислоты.

Предполагалось наносить на антацидные таблетки покрытие, которое не растворяется в ротовой полости, но растворяется в желудке. Однако, большинство покрытий растворяется в кишечнике, а не в желудке, что приводит к доставке антацида в несоответствующий отдел организма. Кроме того, хотя можно использовать покрытие, которое растворяется именно в желудке, скорость растворения является недостаточной, чтобы обеспечивать достаточное время нейтрализации желудочной кислоты перед удалением антацида из желудка. Однако, если скорость растворения является слишком высокой, то pH исходной желудочной кислоты может повыситься слишком быстро, вызывая таким образом так называемый рикошетный эффект кислоты.

Антагонисты рецептора H_2 или ингибиторы протонного насоса блокируют продуцирование кислоты в желудке в течение нескольких часов. Однако риск развития более тяжелых побочных эффектов может являться более высоким при распределении указанных лекарственных средств во всем организме с кровотоком. Таким образом, антагонист ингибиторов рецептора H_2 или протонного насоса, в основном не может заменить антациды с меньшим риском развития побочных эффектов.

Краткое описание сущности настоящего изобретения

Таким образом, в первом объекте настоящего изобретения предлагается применение смешанного соединения металлов для получения лекарственного средства, предназначенного для нейтрализации или буферного действия на желудочную кислоту, причем смешанное соединение металлов включает

по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия и

по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где

(А) смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее,

и/или

(Б) смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

(1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,

(2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и

(3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

Во втором объекте настоящего изобретения предлагается применение смешанного соединения металлов, предназначенного для получения лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, связанного с неблагоприятными уровнями кислоты в желудке, причем смешанное соединение металлов включает

по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия и

по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где

(А) смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее,

и/или

(Б) смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

(1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,

(2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и

5 (3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

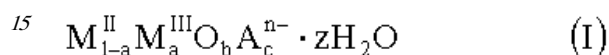
В третьем объекте настоящего изобретения предлагается смешанное соединение металлов, предназначенного для нейтрализации или буферного действия на желудочную кислоту, причем смешанное соединение металлов включает

10 по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия и

по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где

(А) смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

20 A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее,

и/или

25 (Б) смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

(1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,

(2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и

30 (3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

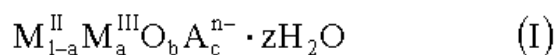
В четвертом объекте настоящего изобретения предлагается смешанное соединение металлов, предназначенное для лечения состояния или заболевания, связанного с неблагоприятными уровнями кислоты в желудке, причем смешанное соединение металлов включает

35 по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия и

по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где

40 (А) смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее,
и/или

(Б) смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

- 5 (1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,
- (2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и
- (3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

10 Термины «гранулы» и «гранулированный материал» используются в контексте настоящего изобретения взаимозаменяемо.

Неожиданно было установлено, что смешанные соединения металлов, используемые согласно настоящему изобретению, придают антацидам одно или более следующих свойств:

- 15 - нежевательная форма,
- высокое содержание активного ингредиента,
- отсутствие высвобождения или снижение высвобождения алюминия,
- снижение высвобождения ионов магния, кальция, железа, цинка или карбонатов,
- поддержание pH желудка в не слишком кислотном или не слишком щелочном
- 20 интервале (буферное действие в интервале pH от 3 до 4,5),
- отсутствие или снижение рикошетного эффекта кислоты,
- возможность введения с пищей или в ее отсутствие,
- отсутствие влияния на переваривание пищи,
- обеспечение защиты слизистой оболочки,
- 25 - обеспечение низкого уровня натрия (т.е. содержание менее 1 ммоль / в таблетке или / в 10 мл дозы),
- медленное высвобождение из желудка,
- быстрота действия, высокая буферная емкость и высокая продолжительность действия,
- 30 - возможность получения таблеток малого размера.

Содержание воды в гранулах, предназначенных для применения согласно настоящему изобретению, определяли в виде содержания нековалентно связанной воды в составе гранул. Следовательно, указанная нековалентно связанная вода не включает ковалентно связанную воду. Ковалентно связанную воду называют также структурированной

35 водой.

Количество нековалентно связанной воды определяют с использованием ИК-весов. Определение влаги проводят на ИК-весах Satorius MA30 при 75°C с автоматическим модулем для определения конечного значения. Способ определения влажности на весах Satorius соответствуют высушиванию до постоянного веса при 105°C в печи. Массовый

40 эквивалент нековалентно связанной воды можно рассчитать в массовых процентах в расчете на массу гранул.

В одном объекте настоящего изобретения предлагается гранулированный материал в виде стандартной лекарственной формы для перорального введения, включающей водостойкие капсулы, содержащие гранулированный материал, описанный в данном

45 контексте.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается гранулированный материал в виде стандартной лекарственной формы для перорального введения, включающей прессованные таблетки из гранулированного материала, описанного в данном контексте.

В предпочтительном варианте на таблетки наносят водостойкое покрытие.

Предпочтительные способы получения гранулированного материала и другие предпочтительные объекты стандартных лекарственных форм описаны в заявке WO 2007088343.

5 Водостойкая капсула, предназначенная для применения по настоящему изобретению, является твердой желатиновой капсулой. В случае водостойких капсул термин «водостойкий» обозначает, что при хранении в течение 4 недель при 40°C и относительной влажности 75% поглощение воды стандартной лекарственной формой (т.е. капсулой, содержащей гранулы по первому объекту настоящего изобретения) за
10 счет изменения уровня влажности в предпочтительном варианте составляет менее 10 мас.%, в более предпочтительном варианте менее 5 мас.% в расчете на массу стандартной лекарственной формы. Преимущество указанных капсул заключается в обеспечении стабилизации уровня влажности гранул при хранении.

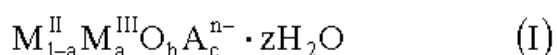
На таблетки, предназначенные для применения по настоящему изобретению, в
15 предпочтительном варианте наносят водостойкое покрытие с целью исключить проникновение влаги внутрь таблетки или потерю влаги из таблетки при хранении. Однако, водостойкое покрытие должно обеспечивать распадение таблетки через пригодный период времени после введения, чтобы смешанное соединение металлов проявляло эффективность в кишечнике пациента. Термин «водостойкий» обозначает,
20 что при хранении в течение 4 недель при 40°C и относительной влажности 75% поглощение воды таблеткой с покрытием за счет изменения уровня влажности в предпочтительном варианте составляет менее 10 мас.%, в более предпочтительном варианте менее 5 мас.% в расчете на массу таблетки с покрытием. В предпочтительном варианте термин «водостойкий» обозначает, что при хранении в течение 12 месяцев
25 при 30°C и относительной влажности 65% поглощение воды таблеткой с покрытием за счет изменения уровня влажности в предпочтительном варианте составляет менее 10 мас.%, в более предпочтительном варианте менее 5 мас.% в расчете на массу таблетки с покрытием. В еще более предпочтительном аспекте термин «водостойкий» обозначает, что при хранении в течение 12 месяцев при 30°C и относительной влажности 65%
30 поглощение воды таблеткой с покрытием за счет изменения уровня влажности в предпочтительном варианте составляет менее 10 мас.%, в более предпочтительном варианте менее 5 мас.% в расчете на массу таблетки с покрытием. В наиболее предпочтительном варианте термин «водостойкий» обозначает, что при хранении в течение 12 месяцев при 40°C и относительной влажности 75% поглощение воды
35 таблеткой с покрытием за счет изменения уровня влажности в предпочтительном варианте составляет менее 10 мас.%, в более предпочтительном варианте менее 5 мас.% в расчете на массу таблетки с покрытием.

Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Как описано выше, в настоящем изобретении предлагается применение смешанного
40 соединения металлов для получения лекарственного средства, предназначенного для нейтрализации или буферного действия на желудочную кислоту, причем смешанное соединение металлов включает

по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия
и
45 по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия, где

(A) смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

5 $2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее,

и/или

10 (В) смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

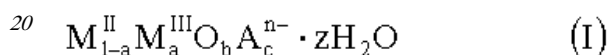
(1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,

(2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и

15 (3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

Величину c для каждого аниона определяют по необходимости нейтрализации заряда по формуле $2+a=2b+\Sigma cn$.

Следует понимать, что в одном предпочтительном объекте смешанное соединение металлов является соединением формулы (I):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

25 A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

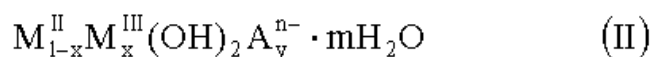
$2+a$ равно $2b+\Sigma cn$,

$\Sigma cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее.

30 Соединение формулы (I) обычно получают при нагревании исходного материала, включающего слоистые двойные гидроксиды, гидротальцит или пирораурит при температуре от 200°C до 600°C, предпочтительно при температуре от 250°C до 500°C.

Исходный материал предпочтительно включает соединение формулы (II):



35 где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$x=\Sigma yn$

40 $0 < x \leq 0,4$,

$0 < y \leq 1$ и

$0 < m \leq 10$.

В формуле (I) величина z обычно равна 2 или менее, более предпочтительно 1,8 или менее, еще более предпочтительно 1,5 или менее. Величина z равна 1 или менее.

45 В формуле (I) величина a равна от 0,2 до 0,4. В формуле (I) $a < 0,3$. Величина a равна от 0,1 до 0,4, предпочтительно от 0,2 до 0,45.

Предпочтительно величина a равна от 0,1 до 0,34, более предпочтительно от 0,2 до 0,34.

В формуле (I) величина b обычно равна 1,5 или менее, предпочтительно 1,2 или менее.

Величина b предпочтительно равна более 0,2, более предпочтительно более 0,4, еще более предпочтительно более 0,6, наиболее предпочтительно более 0,9.

Если $a \leq 0,3$, то предпочтительно, чтобы $\Sigma_{\text{сп}}$ составляла менее 0,7а. Таким образом, в формуле (I) в одном объекте $0,03a < \Sigma_{\text{сп}} < 0,7a$. В другом объекте в формуле (I)

0,03а < $\Sigma_{\text{сп}}$ < 0,5а.

Величину c для каждого аниона определяют по необходимости нейтрализации заряда по формуле $2+a=2b+\Sigma_{\text{сп}}$.

Следует понимать, что в одном предпочтительном объекте смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего:

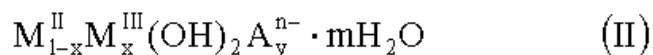
(1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,

(2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и

(3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

Величину c для каждого аниона определяют по необходимости нейтрализации заряда по формуле $2+a=2b+\Sigma_{\text{сп}}$.

Смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала предпочтительно формулы (III):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n -валентный анион,

$x = \Sigma_{\text{уп}}$

$0 < x \leq 0,4$,

$0 < y \leq 1$ и

$0 < m \leq 10$.

В одном предпочтительном объекте $0 < x \leq 0,4$. В одном предпочтительном объекте $0,1 < x \leq 0,4$, при этом $0,2 < x \leq 0,4$, или $0,3 < x \leq 0,4$. Следует понимать, что $x = [M^{III}] / ([M^{II}] + [M^{III}])$, где $[M^{II}]$ обозначает число молей M^{II} на моль соединения формулы I, а $[M^{III}]$ обозначает число молей M^{III} на моль соединения формулы I.

В одном предпочтительном объекте $0 < y \leq 1$. 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 $0,15 < y \leq 0,2$.

В одном предпочтительном объекте $0 \leq m \leq 10$. Предпочтительно $0 \leq m \leq 8$.

Предпочтительно $0 \leq m \leq 6$. Предпочтительно $0 \leq m \leq 4$. Предпочтительно $0 < m < 2$.

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

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

Предпочтительно $1,2 \leq m \leq 1,4$. Предпочтительно m приблизительно равно 1,4.

Предпочтительно $0 < x \leq 0,4$, $0 < y \leq 1$ и $0 < m \leq 10$.

Следует понимать, что каждую предпочтительную величину x , y и m можно использовать в комбинации. Таким образом, любая комбинация каждой величины, описанная в таблице ниже, включена в объем настоящего изобретения и предлагается в настоящем изобретении.

X	y	m
$0,1 < x \leq 0,4$	$0 < y \leq 0,8$	$0 \leq m \leq 10$

0,2<x≤0,4	0<y≤0,6	0≤m≤8
0,3<x≤0,4	0<y≤0,4	0≤m≤6
0,3≤x≤0,4	0,05<y≤0,3	0≤m≤4
0<x≤0,4	0,05<y≤0,2	0≤m≤2
	0,1<y≤0,2	0,1≤m≤2
	0,15<y≤0,2	0,5≤m≤2
		1≤m≤2
		1≤m≤1,5
		1≤m≤1,4
		1,1≤m≤1,4

В приведенной выше формуле (III), если А обозначает более одного аниона, то валентность (n) каждого из них может изменяться. "Σny" обозначает сумму числа молей каждого аниона, умноженную на их соответствующую валентность.

Размер кристаллитов

Размер порошкообразных кристаллитов соединений формулы (II) или (III) определяли по уширению линий на порошковых рентгенограммах и рассчитывали с использованием так называемого уравнения Шерера (приборные факторы уширения не учитывали). Уширение линий зависит от среднего размера кристаллитов.

В большинстве случаев размер кристаллитов соединений формулы (II) или (III) предпочтительно составляет менее 200 Å, более предпочтительно менее 175 Å, еще более предпочтительно менее 150 Å, наиболее предпочтительно менее 100 Å.

В большинстве случаев кристаллиты меньшего размера получают из нерастущих кристаллов. Нерастущие кристаллы получают при исключении гидротермического процесса созревания кристаллов (т.е. процесса, при котором реакционную суспензию нагревают или выдерживают в течение длительного периода времени).

Предпочтительно соединения формулы (I) получают из свежеприготовленного соединения формулы (II).

Гранулы

Гранулы для применения по настоящему изобретению составляют по крайней мере 50 мас.%, предпочтительно по крайней мере 60 мас.%, более предпочтительно по крайней мере 70 мас.% и наиболее предпочтительно по крайней мере 75 мас.% смешанного соединения металлов.

Гранулы по настоящему изобретению включают от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды, предпочтительно от 5 до 10 мас.%.

Остальная часть гранул может включать фармацевтически приемлемый носитель для смешанного соединения металлов, предпочтительно эксципиент или смесь эксципиентов, обеспечивающих образование стабильных гранул. Гранулы могут содержать не более 47 мас.% эксципиента. Предпочтительно гранулы включают от 5 до 47 мас.% эксципиента, более предпочтительно от 10 до 47 мас.% эксципиента, наиболее предпочтительно от 15 до 47 мас.% эксципиента.

Смешанное соединение металлов в форме гранулированного материала в идеальном случае содержит менее 15 мас.% кристаллогидратной воды. Предпочтительное количество кристаллогидратной воды составляет менее 10 мас.%.

Размер гранул

Обычно диаметр по крайней мере 90 мас.% гранул составляет менее 1180 мкм по данным просеивания.

Обычно диаметр по крайней мере 50 мас.% гранул составляет менее 710 мкм по данным просеивания.

Более предпочтительно диаметр по крайней мере 50 мас.% гранул составляет от 106

до 1180 мкм, предпочтительно от 106 до 500 мкм.

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

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

Более крупные гранулы могут обеспечивать замедление буферного действия на pH (табл.1). Присутствие слишком большой доли гранул с диаметром менее 106 мкм может вызвать проблемы в связи с низкой текучестью гранул. Предпочтительно диаметр по крайней мере 50 мас.% гранул составляет менее 106 мкм по данным просеивания, более предпочтительно по крайней мере 80 мас.%.

Состав гранул

Пригодные эксципиенты, которые можно добавлять в состав гранул, включают стандартные твердые разбавители, такие как, например, лактоза, крахмал или тальк, а также материалы, полученные из животных или растительных белков, такие как желатина, декстрины и соя, белки из пшеницы и семян подорожника, камеди, такие как аравийская, гуаровая, агаровая и ксантановая камеди, полисахариды, альгинаты, карбоксиметилцеллюлозы, каррагинаны, декстраны, пектины, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, полипептид/белок или комплексы полисахаридов, такие как комплекс желатин/аравийская камедь, сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза, циклические сахара, такие как циклодекстрин, неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия, и аминокислоты, содержащие от 2 до 12 атомов углерода, такие как глицин, L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин.

Термин «эксципиент», использованный в данном контексте, включает также вспомогательные компоненты, такие как агенты для структурирования таблетки или адгезивы, дезинтегрирующие агенты или агенты, способствующие набуханию.

Пригодные агенты для структурирования таблеток включают аравийскую камедь, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, глюкозу, гуаровую камедь, гидроксипропилметилцеллюлозу, кальтодекстрин, метилцеллюлозу, полиэтиленоксид, повидон, альгинат натрия и гидрированные растительные масла.

Пригодные дезинтегрирующие агенты включают сшитые дезинтегрирующие агенты. Например, пригодные дезинтегрирующие агенты включают сшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитую гидроксипропилцеллюлозу, высокомолекулярную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметиламид, калиевую соль сополимера метакрилата и дивинилбензола, полиметилметакрилат, сшитый поливинилпирролидон (ПВП) и высокомолекулярные поливиниловые спирты.

Сшитый поливинилпирролидон (другое название кросповидон, например, продукт Kollidon CL-M™ фирмы BASF) является наиболее предпочтительным эксципиентом, предназначенным для применения в таблетках по настоящему изобретению. Обычно гранулы таблеток по настоящему изобретению включают от 1 до 15 мас.% сшитого поливинилпирролидона, предпочтительно от 1 до 10%, более предпочтительно от 2 до 8%. В предпочтительном варианте среднемассовый размер частиц сшитого поливинилпирролидона d_{50} до грануляции составляет менее 50 мкм (так называемый сшитый ПВП типа В). Указанный материал также известен под названием микронизированный кросповидон. Установлено, что применение сшитого поливинилпирролидона в таких количествах позволяет получать таблетки с высокой

распадаемостью, но с меньшей буферной способностью по сравнению с некоторыми другими эксципиентами. Применение сшитого поливинилпирролидона с предпочтительным размером частиц позволяет снизить зернистость и твердость частиц, образующихся при распадении таблеток.

5 Другим предпочтительным эксципиентом, пригодным для применения в гранулах таблеток, является предварительно желатинизированный крахмал. В предпочтительном варианте гранулы включают от 5 до 20 мас.% предварительно желатинизированного крахмала, более предпочтительно от 10 до 20% и еще более предпочтительно от 12 до 18 мас.%. Применение предварительно желатинизированного крахмала в указанных
10 количествах приводит к увеличению продолжительности действия и когезии таблеток, без ухудшения распадаемости таблеток при применении. Обычно предварительно желатинизированный крахмал является полностью желатинизированным, содержание влаги в нем составляет от 1 до 15 мас.%, а среднемассовый диаметр частиц составляет от 100 до 250 мкм. Пригодным материалом является продукт Lycotab™ фирмы Roquette,
15 который является полностью желатинизированным рисовым крахмалом.

Наиболее предпочтительным является комбинированный эксципиент, включающий предварительно желатинизированный крахмал и кросповидон, поскольку применение указанной комбинации эксципиентов позволяет получать надежным способом прессованные таблетки различной формы с высокой гомогенностью гранул и высокой
20 распадаемостью гранул по настоящему изобретению.

Гранулы могут также включать консерванты, смачивающие агенты, антиоксиданты, ПАВ, шипучие агенты, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или агенты, маскирующие неприятный вкус. Пригодные красители включают красный, черный и желтый оксиды железа и красители FD & C, такие как FD & C blue №2 и FD
25 & C red №40 фирмы Ellis & Everard. Пригодные ароматизаторы включают мятный, малиновый, лакричный, апельсиновый, лимонный, грейпфрутовый, карамельный, ванильный, вишневый и виноградный ароматизаторы и их комбинации. Пригодные модификаторы pH включают гидрокарбонат натрия (т.е. бикарбонат), лимонную кислоту, винную кислоту, хлористоводородную кислоту и малеиновую кислоту.
30 Пригодные подсластители включают аспартам, ацесульфам К и тауматин. Пригодные агенты для маскирования неприятного вкуса включают гидрокарбонат натрия, ионообменные смолы, циклодекстрин содержащие соединения и адсорбенты. Пригодные смачивающие агенты включают лаурилсульфат натрия и докузат натрия. Пригодные шипучие агенты включают смесь бикарбоната натрия и лимонной кислоты.

35 Грануляция

Грануляцию проводят способом, включающим следующие стадии:

- 1) смешивание смешанного соединения металла с одним или более эксципиентов, при этом получают гомогенную смесь,
- 2) контактирование пригодной жидкости с гомогенной смесью и смешивание в
40 грануляторе, при этом получают влажные гранулы,
- 3) необязательно пропускание влажных гранул через сито для удаления гранул, размер которых превышает размер пор сита,
- 4) высушивание влажных гранул, при этом получают сухие гранулы,
- 5) измельчение и/или просеивание сухих гранул.

45 Грануляцию проводят способом влажной грануляции, включающим следующие стадии:

- 1) смешивание смешанного соединения металла с одним или более эксципиентов, при этом получают гомогенную смесь,

2) добавление пригодной жидкости в гомогенную смесь и смешивание в грануляторе, при этом получают гранулы,

3) необязательно пропускание влажных гранул через сито для удаления гранул, размер которых превышает размер пор сита,

5 4) высушивание гранул

5) измельчение и просеивание гранул.

Пригодные жидкости для грануляции включают воду, этанол и их смеси.

Предпочтительной жидкостью для грануляции является вода.

10 Гранулы сушат до требуемого содержания влаги, как описано выше, а затем используют для получения таблеток или заполнения капсул, которые применяют в качестве лекарственной формы.

Смазывающий материал

15 Перед таблетированием гранул в композицию предпочтительно их смешивают со смазывающим материалом или регулятором сыпучести, при этом смазывающий материал или регулятор сыпучести распределяется на поверхности гранул и между ними в процессе прессования гранул в таблетки.

Обычно оптимальное количество смазывающего материала зависит от размера его частиц и доступной площади поверхности гранул. Пригодные смазывающие материалы включают диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат кальция или магния, 20 стеарилфумарат натрия и их смеси. Смазывающие материалы добавляют в гранулы в тонко измельченном виде, обычно размер 100% частиц составляет менее 150 мкм, предпочтительно 98% частиц менее 38 мкм и наиболее предпочтительно отсутствуют частицы с диаметром более 40 мкм (обычно по данным просеивания). Площадь поверхности частиц смазывающего материала обычно составляет от 1 до 10 м²/г, 25 предпочтительно от 6 до 10 м²/г. Смазывающие материалы обычно добавляют в гранулы в количестве от 0,1 до 1,0%, предпочтительно от 0,1 до 0,4%, более предпочтительно от 0,2 до 0,3% в расчете на массу гранул. Снижение количества может привести к прилипанию и заклиниванию пуансона для таблеток, а увеличение количества может привести к снижению распадаемости таблетки. В качестве смазывающего материала 30 можно использовать соли жирных кислот, такие как стеарат кальция и/или магния. Предпочтительный смазывающий материал выбирают из группы, включающей стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их смеси. Установлено, что некоторые смазывающие материалы, такие как жирные кислоты, приводят к точечному изъязвлению и повреждению непрерывности слоя покрытия таблетки. Полагают, что такое явление 35 может происходить за счет частичного плавления смазывающего материала при высушивании слоя покрытия. Таким образом, температура плавления смазывающего материала предпочтительно должна составлять более 55°C.

Таблетки

40 Таблетки по настоящему изобретению получают прессованием гранул при высоком давлении и получают таблетки, характеризующейся пределом прочности, требуемым для обработки при упаковке и распределении. Применение гранул, полученных из гранулированной порошкообразной смеси, улучшает текучесть из бункеров-накопителей в пресс для таблетирования, что, в свою очередь, повышает эффективность 45 таблетирования. Смешанные соединения металлов, используемые в таблетках по настоящему изобретению, обычно характеризуются низкой текучестью при требуемом размере частиц, как описано выше. Поскольку предпочтительно высокое содержание смешанного соединения металлов по настоящему изобретению, т.е. приблизительно 50% или более в расчете на массу таблетки, то смешанное соединение металлов следует

перерабатывать в гранулы до получения таблетки. Тонкоизмельченные порошки обычно уплотняются и застревают в бункере, питающей плите и пуансоне, что затрудняет процесс получения таблеток с одинаковой массой или одинаковой плотностью. Даже если существует возможность прессования тонкоизмельченных порошков до требуемого степени плотности, в смесь может попасть воздух, который впрессовывается в таблетку, что может привести к раскалыванию таблетки при выходе из пресса. Применение гранул позволяет исключить указанные проблемы. Другое преимущество грануляции заключается в повышении объемной плотности конечной таблетки, полученной из гранул, по сравнению с таблетками из тонкоизмельченного порошка, снижению размера конечной таблетки и повышению согласия пациента с курсом лечения.

Форма таблеток по настоящему изобретению предпочтительно является круглой, но предпочтительно получают таблетки в форме шара или торпеды (так называемые двояковыпуклые продолговатые таблетки), т.е. таблетки характеризуются продолговатой формой для облегчения проглатывания больших доз. Форма таблеток, содержащих меньшие дозы (250 мг) активного компонента, является круглой, а таблетки, содержащие большие дозы (500 мг) активного компонента, обычно получают в форме торпеды. Например, получают таблетки в форме цилиндра с закругленными концами или эллипса в одном направлении и шара в другом направлении, или эллипса в обоих направлениях. На таблетку можно также наносить один или более плоских участков.

Если получают таблетку с «хомутком», то его ширина предпочтительно составляет 2 мм или более. Установлено, что если таблетку получать с хомутом меньшей ширины, то при этом может нарушиться непрерывность покрытия или отслоение водостойкого покрытия таблетки.

Твердость таблеток по второму объекту настоящего изобретения составляет от 5 до 30 кгс по данным испытаний на приборе для измерения прочности таблеток Holland C50.

Водостойкие покрытия

На таблетки, полученные из гранул, предпочтительно наносят водостойкое покрытие.

Водостойкое покрытие можно наносить на таблетки с использованием любого стандартного способа нанесения покрытий и оборудования, известного в фармацевтике. Например, покрытия можно наносить на таблетки с использованием оборудования с псевдооживленным слоем (например, осушитель с псевдооживленным слоем типа "Wurster"), поддонов для нанесения покрытий (вращающихся, с боковыми прорезями, конвекционных и т.п.), распылительного сопла или пульверизатора или других типов распылителей, или погружением или с использованием более современных технологий, включая установку для нанесения покрытий на таблетки Supercell фирмы Niro PharmaSystems. Модификации доступного оборудования включают размер, форму, размещение сопла и входных и выходных отверстий для потока воздуха, режимы подачи воздуха и контрольно-измерительную аппаратуру. Для высушивания таблеток с нанесенным покрытием можно использовать нагретый воздух для обеспечения непрерывного распыления при одновременном высушивании таблеток. Можно использовать также прерывистое или периодическое распыление, но в таком случае обычно требуется большая продолжительность циклов нанесения. Можно варьировать число и расположение сопел, при необходимости в зависимости от стадии нанесения покрытия и сопло(сопла) предпочтительно устанавливают перпендикулярно или практически перпендикулярно слою, хотя их можно устанавливать и в другом направлении. Поддон можно вращать со скоростью, которую выбирают из множества

рабочих скоростей. Можно использовать любую пригодную систему, обеспечивающую нанесение композиции покрытия на таблетку. В принципе любые таблетки, описанные в данном контексте, являются пригодными для нанесения покрытия. Термин «таблетка» включает таблетку, пеллет или пилюлю. Обычно предпочтительно использовать

5 таблетки любой формы, характеризующейся высокой физической и химической стабильностью для эффективного нанесения покрытия в системе, включающей некоторые передвижения таблетки, например, в псевдооживленном слое, такой как осушитель с псевдооживленным слоем или поддон для нанесения покрытий с боковыми прорезями, их комбинации и т.п. Покрытие можно наносить на таблетки напрямую,

10 например, с исключением стадии нанесения нижнего слоя покрытия для подготовки поверхности. Можно использовать нижние и верхние слои покрытия. При необходимости для нанесения обоих первого или второго или большего числа покрытий можно использовать одно и то же или аналогичное оборудование для нанесения покрытий. Композицию покрытия получают с учетом физических свойств его

15 компонентов, т.е. растворимые материалы растворяют, а нерастворимые материалы диспергируют. Способ смешивания также зависит от свойств ингредиентов. Для растворимых материалов используют смесители для жидкости при низком сдвиге, а для нерастворимых материалов используют смесители для жидкости с высоким сдвигом. Обычно состав покрытия включает две части: коллоидную полимерную суспензию и

20 суспензию или раствор пигмента (например, красителя на основе красного оксида или желтого хинолина). Указанные части готовят в отдельности и смешивают перед применением.

Можно использовать широкий спектр материалов для получения покрытия, например, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт,

25 поливинилацетат, полиэтиленгликоли, сополимеры стирола и акрилата, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата, сополимеры метилметакрилата и метакрилата, сополимеры метакрилата и трет-аминоалкилметакрилата, сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и четвертичных аминоалкилметакрилатов, и комбинации двух или более указанных

30 материалов. В предпочтительном варианте используют соли сополимеров метакрилатов, например, сополимер бутилированного метакрилата (коммерческий продукт Eudragit EPO).

Количество покрытия обычно составляет от 0,05 до 10% в расчете на массу таблетки с покрытием, предпочтительно от 0,5 до 7%. В предпочтительном варианте материал

35 покрытия используют в комбинации с красителем - красным оксидом железа (Fe_2O_3 , 1% или более, предпочтительно 2% или более в расчете на массу высушенного слоя покрытия), который диспергируют в материале покрытия и обеспечивают равномерное окрашивание слоя покрытия таблетки, что придает ей приятный равномерный внешний вид.

40 Кроме обеспечения защиты ядра таблетки от потери или проникновения влаги при хранении, водостойкий слой покрытия позволяет также предотвратить быстрое распадение таблетки во рту, т.е. обеспечить распадение только после попадания таблетки в желудок. Учитывая данный факт, предпочтительной является низкая растворимость материала покрытия в щелочной среде, такой как ротовая полость, и более высокая

45 растворимость в нейтральной или кислой среде. Предпочтительными материалами покрытия являются соли сополимеров метакрилатов, прежде всего сополимер бутилметакрилата (коммерческие продукты серии Eudragit EPO). Предпочтительно слой покрытия включает по крайней мере 30 мас.% полимера, более предпочтительно

по крайней мере 40 мас. %.

Потерю или захват воды таблетками с покрытием обычно измеряют, как описано выше для измерения количества нековалентно связанной воды гранулами. Для некоторых таблеток из серии свежеприготовленных таблеток с покрытием определяют количество нековалентно связанной воды сразу после их получения, а для некоторых указанную величину определяют после хранения, как описано выше.

Капсулы

Пригодными капсулами для применения по второму объекту настоящего изобретения являются твердые желатиновые капсулы, хотя также можно использовать другие пригодные капсулы с пленочным покрытием.

Применение стандартных лекарственных форм

Для обеспечения требуемых результатов смешанное соединение металлов предпочтительно вводить один раз в сутки в дозе от 0,1 до 500, предпочтительно от 1 до 200 мг/кг массы тела пациента. Тем не менее, иногда необходимо изменять дозу, в зависимости от массы тела пациента, вида животного и его индивидуальной реакции на лекарственное средство или типа состава или времени или интервала введения лекарственного средства. В особых случаях достаточно вводить дозу меньше указанного выше нижнего предела, в других случаях можно превышать указанную выше максимальную дозу. В случае больших доз рекомендуется разделить дозу на несколько меньших однократных доз. В конечном итоге доза зависит от назначения лечащего врача, но также является пригодной для самостоятельного лечения. Рекомендуется вводить дозу перед приемом пищи, например, за 1 ч перед едой. В другом варианте дозу можно вводить одновременно с приемом пищи или после приема пищи.

Стандартная таблетка по настоящему изобретению для введения взрослому человеку 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 смешанного соединения металлов.

Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 100 мг смешанного соединения металлов. Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 120 мг смешанного соединения металлов. Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 150 мг смешанного соединения металлов. Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 200 мг смешанного соединения металлов. Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 250 мг смешанного соединения металлов. Предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают по крайней мере 300 мг смешанного соединения металлов. Наиболее предпочтительно стандартные лекарственные формы по настоящему изобретению включают 500 мг смешанного соединения металлов. Для повышения согласия пациента с курсом лечения при пероральном приеме масса предпочтительной лекарственной формы составляет менее 750 мг, более предпочтительно менее 700 мг. Прежде всего пригодная лекарственная форма содержит 200 мг (± 20 мг) смешанного соединения металлов. Прежде всего пригодная лекарственная форма содержит 250 мг (± 20 мг) смешанного соединения металлов. Прежде всего пригодная лекарственная форма содержит 300 мг (± 20 мг) смешанного соединения металлов. Если лекарственная форма представляет собой таблетку, то предпочтительная лекарственная форма содержит любое пригодное покрытие.

Для удобства пациента таблетки можно упаковывать в контейнере, в фольге, блистерных упаковках или т.п., например, с указанием дней недели, в которые рекомендуется вводить соответствующие дозы.

Металлы и анионы

5 Как описано выше, по крайней мере один трехвалентный металл выбирают из железа (III) и алюминия, и по крайней мере один двухвалентный металл выбирают из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия.

В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния, железа, цинка и кальция.

10 В еще одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион железа, цинка и кальция.

В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния, железа и кальция.

15 В еще одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния, цинка и кальция.

В одном предпочтительном объекте двухвалентный металл является по крайней мере один ион магния, железа и цинка.

В другом предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния и кальция.

20 В еще одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния и железа.

В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион магния и цинка.

25 В другом предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион железа и цинка.

В еще одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион железа и кальция.

В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере один ион цинка и кальция.

30 В одном предпочтительном объекте трехвалентным металлом является по крайней мере железо (III). В одном предпочтительном объекте трехвалентным металлом является только железо (III).

35 В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является по крайней мере магний. В одном предпочтительном объекте двухвалентным металлом является только магний.

В формуле (I) величина a предпочтительно составляет от 0,2 до 0,4. Если величина a составляет более 0,4, то антацидная активность уменьшается вследствие снижения количества слоев $Mg(OH)_2$. Если величина a составляет более 0,4 или менее 0,2, то соединение смешанного металла может разрушиться с образованием смеси отдельных соединений металлов. Если величина a составляет менее 0,2, то количество $Mg(OH)_2$ является слишком высоким и увеличивается вероятность проявления слабительного эффекта. Если величина a составляет более 0,4 или менее 0,2, то соединение может не обеспечивать оптимальный интервал pH от 3 до 4,5.

45 Коммерческие таблетки магнезии содержат приблизительно 280 г магния/кг массы таблетки, в то время как смешанное соединение металлов 2 содержит приблизительно 136 г магния/кг массы таблетки.

В формуле (III) величина x предпочтительно составляет от 0,2 до 0,4 по тем же причинам, указанным для индекса a в формуле (I).

В одном предпочтительном объекте смешанное соединение металлов содержит по крайней мере один анион гидроксила и карбоната.

Двухвалентный металл и/или M^{II} в формулах (I), (II) и (III) предпочтительно выбирают из Mg(II), Zn(II), Fe(II), Cu(II), Ca(II), La(II) и Ni(II). Среди них наиболее предпочтительным является Mg.

Трехвалентный металл и/или M^{III} в формулах (I), (II) и (III) предпочтительно выбирают из Mn(III), Fe(III), La(III), Al(III), Ni(III) и Ce(III). Среди них наиболее предпочтительными являются Fe(III) и Al(III) и прежде всего предпочтительным является Fe(III). В данном контексте обозначение (II) обозначает металл в двухвалентном состоянии, а (III) обозначает металл в трехвалентном состоянии.

A^{n-} предпочтительно выбирают из одного или более карбоната, гидроксикарбоната, оксоанионов (например, нитраты, сульфат), аниона комплекса с металлом (например, ферроцианид), полиоксометалатов, органических анионов, галогенидов, гидроксидов и их смесей. Среди них наиболее предпочтительным является карбонат.

Предпочтительно соединение включает менее 200 г/кг металлического алюминия, более предпочтительно менее 100 г/кг, еще более предпочтительно менее 50 г/кг в расчете на массу соединения.

Более предпочтительно соединение содержит только низкие уровни алюминия, например, менее 10 г/кг, предпочтительно менее 5 г/кг.

Еще более предпочтительно соединение не содержит алюминия (Al). Термин «не содержащий алюминия» обозначает, что содержание элементного алюминия в материале составляет менее 1 г/кг, более предпочтительно менее 500 мг/кг, еще более предпочтительно менее 200 мг/кг, наиболее предпочтительно менее 120 мг/кг в расчете на массу соединения.

Обычно соединение содержит железо(III) и по крайней мере один из металлов, включающих магний, железо, цинк, кальций, лантан или церий, по крайней мере один из металлов, включающих магний, лантан или церий, наиболее предпочтительно магний.

Предпочтительно содержание элементного кальция в соединении составляет менее 100 г/кг кальция, более предпочтительно менее 50 г/кг, еще более предпочтительно менее 25 г/кг в расчете на массу соединения.

Более предпочтительно соединение содержит только низкие уровни кальция, например, менее 10 г/кг, предпочтительно менее 5 г/кг.

Еще более предпочтительно соединение не содержит кальция. Термин «не содержащий кальция» обозначает, что содержание элементного кальция в материале составляет менее 1 г/кг, более предпочтительно менее 500 мг/кг, еще более предпочтительно менее 200 мг/кг, наиболее предпочтительно менее 120 мг/кг в расчете на массу материала.

Обычно, повторное введение антацидов, содержащих высокие уровни карбоната, такого как $CaCO_3$ или $MgCO_3$, обеспечивает высокие уровни карбоната (соответственно 600 г/кг и 710 г/кг), что может вызвать алкалоз. В то же время введение смешанных соединений металлов обеспечивает уровень карбоната менее 100 г/кг. В соединении по настоящему изобретению карбонат предпочтительно присутствует в количестве менее 600 г/кг, более предпочтительно менее 200 г/кг, еще более предпочтительно менее 100 г/кг.

Материал соединения (II), полученного при термической обработке соединения (I), обычно содержит меньшие количества карбоната.

Предпочтительно соединение не содержит кальция и не содержит алюминия.

Конечная стандартная лекарственная форма, включающая гранулы и любой другой

материал, входящий в состав конечной лекарственной формы, в предпочтительном варианте в целом не содержит алюминия и/или предпочтительно не содержит кальция (указанные термины определены выше).

Предпочтительно смешанное соединение металлов включает по крайней мере некоторый материал, который представляет собой слоистый двойной гидроксид (СДГ). Более предпочтительно смешанное соединение металлов формулы (I) является слоистым двойным гидроксидом. Термин «слоистый двойной гидроксид», использованный в данном контексте, обозначает синтетические или природные слоистые гидроксиды, содержащие катионы металла двух разных типов в основных слоях, и содержащие анионы в межслоевых участках. Такое многочисленное семейство соединений называют также анионными глинами, по сравнению с обычными катионными глинами, содержащими катионы в межслоевых участках. СДГ называют также соединениями гидротальцитового типа по названию поли типа соответствующего минерала на основе [Mg-Al].

Прежде всего пригодное смешанное соединение металлов включает по крайней мере один ион карбоната и один ион гидроксидов.

Наиболее предпочтительное соединение содержит в качестве M^{II} и MM^{III} магний и железо (III) соответственно.

Смешанное соединение или соединения металлов получают соосаждением из раствора, например, как описано в заявке WO 99/15189, с последующим центрифугированием или фильтрованием, высушиванием, измельчением и/или просеиванием. Затем смешанное соединение металлов снова увлажняют в ходе процесса влажной грануляции и полученные гранулы сушат в псевдоожиженном слое. Высушивание в псевдоожиженном слое используют для обеспечения требуемого содержания воды в конечной таблетке.

Можно использовать 2 способа соосаждения, а именно первый способ заключается в соосаждении из раствора с низкой степенью перенасыщения, pH раствора поддерживают при постоянной величине при добавлении второго раствора щелочи, а второй способ заключается в соосаждении из раствора с высокой степенью перенасыщения, pH раствора непрерывно изменяют при добавлении раствора смешанного металла в раствор щелочи, уже присутствующей в реакционном сосуде. Предпочтительным является осаждение при постоянной величине pH, что позволяет исключить образование отдельных соединений металлов, таких как $M(OH)_2$ и/или $M(OH)_3$ вместо смешанного соединения металлов.

Можно использовать также другие способы получения смешанного соединения металлов: например, способ, включающий стадию формирования кристаллов и стадии созревания кристаллов, как описано в статье Zhao и др. (Zhao Y. и др., Chem Mater, т.14, с.4286 (2002)), или гидролиз в присутствии мочевины, индуцированный гидролиз, метод с использованием соли-оксида, золя-геля, окисления МП in situ, способ "Chimie Douce" или в другом варианте смешанное соединение металлов получают при нагревании гомогенной смеси тонкоизмельченных солей отдельных металлов при температуре реакции твердое вещество-твердое вещество, при этом получают смешанное соединение металлов.

Кроме того, можно использовать различные стадии термической обработки, например, гидротермическую обработку, обработку в микроволновом реакторе, ультразвуковую обработку, после осаждения смешанного соединения металлов для ускорения процессов созревания кристаллов с целью получения высококристаллической фазы, однако предпочтительно исключить стадию созревания кристаллов для

обеспечения формирования кристаллитов малого размера. Кроме того, можно использовать варианты способов выделения смешанного соединения металлов из реакционной среды или стадию промывки. Для обработки конечного продукта можно также использовать различные способы высушивания или измельчения.

Смешанное соединение металлов формулы (II) прокалывать при более 200°C с целью снижения индекса z в формуле и для снижения количества карбоната. В данном случае может оказаться необходимым добавление воды после прокалывания и перед включением смешанного соединения металлов в состав гранул с целью обеспечения требуемого уровня нековалентно связанной воды в гранулах.

Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что количество воды (zH_2O в формуле (I)) составляет от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды (в расчете на массу гранулированного материала). Следует также понимать, что индекс z можно определить стандартными химическими способами. После выделения материала количество нековалентно связанной воды можно определить способами, как описано в данном контексте.

Термин «смешанное соединение металлов» обозначает, что атомная структура соединения включает катионы по крайней мере двух различных металлов, равномерно распределенных в структуре соединения. Термин «смешанное соединение металлов» не включает смеси кристаллов двух солей, в которых каждый тип кристалла включает только один катион металла. Смешанные соединения металлов обычно образуются в результате соосаждения из раствора различных соединений отдельных металлов в отличие от простой твердой физической смеси солей двух различных отдельных металлов. Термин «смешанные соединения металлов», использованный в данном контексте, включает соединения одного типа металлов, но с различной валентностью, например, Fe(II) и Fe(III), а также соединения, включающие в одном соединении более 2 различных типов металлов.

Смешанное соединение металлов может также включать аморфный (некристаллический) материал. Термин «аморфный» обозначает, что материал содержит или кристаллические фазы, размер кристаллитов которых находится ниже предела детектирования методом рентгеновской дифракции, или кристаллические фазы, которые характеризуются некоторой степенью упорядоченности, но не характеризуется дифрактограммой для кристаллических структур, и/или настоящий аморфный материал, характеризующийся структурой ближнего порядка, а не структурой дальнего порядка.

Соединение формулы (II) обычно получают следующим способом: (1) эмульсию не подвергают стадии созревания кристаллов (например, без нагревания или осаждения эмульсии перед промывкой и выделением) или (2) эмульсию не подвергают стадии гидротермической обработки, чтобы исключить увеличение размера кристаллов соединения и обеспечить высокую площадь поверхности, что способствует

высвобождению гидроксид-ионов (OH^-). Для соединения формулы (II), полученного с исключением стадии созревания, предпочтительно также получать частицы малого размера после синтеза для обеспечения высокой активности (но размер частиц не должен быть слишком малым, чтобы исключить проблемы с текучестью).

Для повышения текучести соединений формулы (I) или (II) обычно предпочтительно получать частицы большего размера, хотя при этом, в свою очередь, снижается площадь доступной поверхности и снижается буферная способность. Однако авторами было установлено, что исключение стадии созревания кристаллов в реакционной эмульсии соединения формулы II (таким образом, обеспечивая образование кристаллитов меньшего размера) и вместо этого увеличение размеров частиц соединения формулы

(I) или (II) только на стадии влажной грануляции (при смешивании соединения формулы (I) или (II) с предпочтительными эксципиентами и при грануляции с образованием частиц в требуемом интервале размера частиц) позволяют получить материал с антацидными свойствами и одновременно исключить проблемы текучести, которые обычно возникают при таблетировании указанных порошков.

Другие объекты настоящего изобретения

В одном предпочтительном объекте настоящего изобретения смешанное соединение металлов содержит железо (III) и магний в форме гранулированного материала, включающего:

- (1) по крайней мере 50 мас.% смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала,
- (2) от 3 до 12 мас.% нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала, и
- (3) не более 47 мас.% эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

В еще одном предпочтительном объекте настоящего изобретения предлагается смешанное соединение металлов формулы (I)



где M^{II} обозначает магний,

M^{III} обозначает железо(III),

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

$2+a$ равно $2b+\sum cn$,

$\sum cn < 0,9a$, и

z равно 2 или менее.

Заболевания

Как описано в данном контексте, смешанное соединение металлов можно применять для нейтрализации или оказания буферного действия на кислотность в желудке.

Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что указанное действие можно использовать для профилактики или лечения пептической язвы, изжоги, расстройства пищеварения, синдрома Золлингера-Эллисона или их комбинаций.

Настоящее изобретение прежде всего можно использовать для профилактики или лечения пептической язвы.

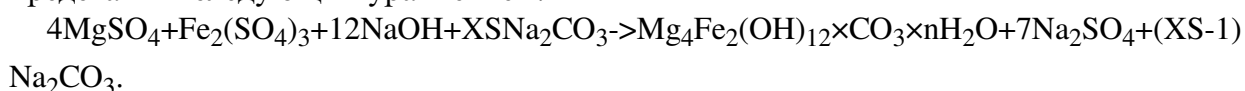
Настоящее изобретение более подробно описано ниже только в качестве примера со ссылкой на соответствующие фигуры.

На фиг. 1 представлен рН профиль желудочного сока в присутствии пищи и антацидов.

Примеры

Соединение 1

Указанное соединение получали при взаимодействии сульфата магния и сульфата железа III в присутствии гидроксида натрия и карбоната натрия. Реакцию синтеза можно представить следующим уравнением:



Использовали избыток (XS) карбоната натрия. Соосаждение проводили при рН приблизительно 10 и температуре окружающей среды (15-25°C), как описано в заявке WO 99/15189, пример 3, способ 1, стадию созревания исключали (термин «исключение стадии созревания», использованный в данном контексте, обозначает исключение дополнительной стадии термической обработки реакционной суспензии для

предотвращения дополнительного роста размера кристаллов, и таким образом достигается высокая площадь поверхности кристаллов). Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали, сушили, измельчали и просеивали, при этом получали материал, размер всех частиц которого составлял менее 106 мкм. В указанных условиях соосаждения получали требуемое соотношение Mg/Fe 2:1 и соединение брутто-формулы $\text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}\times\text{CO}_3\times 4,6\text{H}_2\text{O}$. Указанное соединение можно также представить в форме оксида $4\text{MgO}\times\text{Fe}_2\text{O}_3\times\text{CO}_2\times 10,6\text{H}_2\text{O}$, для которого следует ожидать следующие параметры по данным РФС (рентгенофлуоресцентной спектроскопии): 28,3 мас.% MgO, = 28,7 мас.%, Fe_2O_3 , т.е. молярное соотношение Mg/Fe=1,9:1. По данным анализа получена следующая формула: $[\text{Mg}_{3,8}\text{Fe}_2(\text{OH})_{11,8}][0,72(\text{CO}_3)0,16(\text{SO}_4)\times 4,3\text{H}_2\text{O}]$ за счет присутствия небольшого количества сульфата в материале. Содержание углерода в соединении определяли стандартным методом LECO (анализатор углерода) и выражали в виде CO_2 или CO_3 . Содержание сульфата определяли методом РФС. Содержание воды в формуле оксида определяли следующим образом: $\text{H}_2\text{O}=100\%-(\text{MgO}+\text{Fe}_2\text{O}_3+\text{SO}_3+\text{CO}_2)$. По данным метода рентгеновской дифракции установлено, что смешанное соединение металлов характеризуется наличием низкокristаллической структуры гидротальцитового типа, и характеризуются дифракционными линиями (50% ширины при $2\Theta=0,67^\circ$), что соответствует размеру кристаллитов 150 Å. Количество нековалентно связанной воды, определенное при высушивании до постоянной массы при 105°C в сушильном шкафу, составляло 7,3% (мас./мас.). Содержание натрия (выраженное в виде Na_2O) составило менее 0,05 мас.%.

Соединение 2

Получали сухую смесь, содержащую 79,75% просеянного порошка соединения 1, 15% предварительно желатинизированного крахмала, 5% микронизированного кросповидона и 0,25% стеарата магния (стеарат магния хранят отдельно для добавления в сухие гранулы). Сухие смеси смешивали в смесителе гранулятора. Затем порошкообразную смесь гранулировали с достаточным количеством воды, при этом получали гранулят, который затем переносили в сушилку с псевдоожиженным слоем для высушивания до содержания влаги 5-7 мас.%. Затем гранулы измельчали в высокоскоростной лопастной мельнице до образования частиц, которые проходили через сито с размером ячеек 425 мкм. Просеянные гранулы затем смешивали с предварительно просеянным стеаратом магния (также просеянным через сито с размером ячеек 425 мкм), при этом получали смесь для получения таблетки (стеарат магния смешивали с гранулами сразу после его просеивания). Указанную смесь для получения таблетки прессовали на стационарном прессе Manesty F3 (с использованием выпуклого продолговатого пуансона и набора матриц) в таблетки со стандартной твердостью от 10 до 20 кгс (определенной на приборе для оценки твердости таблеток Holland C50). Указанная таблетка содержит 500 мг активного ингредиента брутто-формулы $\text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}\times\text{CO}_3\times 4,6\text{H}_2\text{O}$ (по данным определения содержания MgO методом РФС. По данным рентгеноструктурного анализа было установлено, что гранулы, содержащие смешанное соединение металлов, характеризуются низкокristаллической структурой гидротальцитового типа. Количество нековалентно связанной воды в таблетке, определенное с использованием ИК-весов Satorius MA30 при 75°C с автоматическим определением конечных величин, составляло 5 мас.%.

Соединение 3

Порошок (соединение 1, просеянное через сито с размером ячеек менее 106 мкм)

нагревали при 500°C в течение 30 мин, как описано в заявке WO-A-2006/085079. Количество нековалентно связанной воды, определенное при высушивании до постоянной массы при 105°C в сушильном шкафу, составляло 1,1 мас.%. По данным РФС получали материал, содержащий 45 мас.% MgO, 47 мас.%, Fe₂O₃ при молярном соотношении Mg/Fe 1,9:1.

Соединение 4

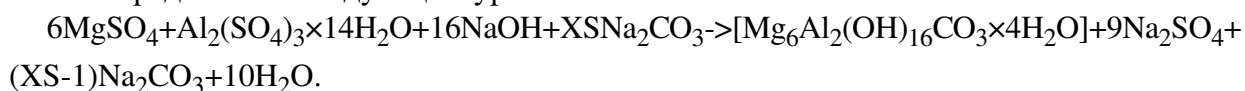
Соединение 4 получали по методике, описанной для соединения 1, но при молярном соотношении Mg/Fe 3:1.

Соединение 5

Порошок соединения 4 (просеянный через сито с размером ячеек менее 106 мкм) нагревали при 500°C в течение 30 мин, как описано в заявке PCT/GB2006/000452.

Соединение 6

Указанное соединение получали при взаимодействии сульфата магния и сульфата алюминия в присутствии гидроксида натрия и карбоната натрия. Реакцию синтеза можно представить следующим уравнением:



Использовали избыток карбоната натрия (XS). Соосаждение проводили в интервале pH 9,5-10 при температуре окружающей среды (15-25°C). Раствор А содержал соли металлов, а раствор В содержал гидроксид и карбонат натрия. Молярное соотношение NaOH/Na₂CO₃ в растворе В составляло 4,3:1. Оба раствора добавляли одновременно в течение 45 мин с использованием перистaltического насоса (скорость вращения 6,9 об/мин для раствора А и 5,6 об/мин для раствора В). Скорость добавления раствора В изменяли для поддержания pH в интервале 9,5-10. Полученную суспензию не подвергали стадии созревания (т.е. суспензию немедленно фильтровали, и дополнительные стадии, такие как нагревание, не использовали, чтобы предотвратить дополнительный рост размера кристаллов). Полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали, сушили, измельчали и просеивали, при этом получали материал, размер всех частиц которого составлял менее 106 мкм, брутто-формулы [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃×4H₂O]. Продукт по данным РФС содержал 15 мас.% MgO и 26 мас.% Al₂O₃ при молярном соотношении Mg/Al 2,9:1. По данным PCA соединение характеризовалось структурой гидротальцитового типа.

Соединение 7

Порошок соединения 6 гранулировали и прессовали в таблетки по методике, описанной для соединения 2. В таблетке по данным определения содержания MgO (методом РФС) содержалось 500 мг активного ингредиента [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃×4H₂O].

Соединение 8

Соединение 8 получали аналогично тому, как описано для соединения 2, но покрытие наносили следующим образом. Нанесение покрытия проводили с использованием ручного распылителя, 300-400 ядер таблеток помещали во вращающийся поддон, продуваемый потоком горячего воздуха из термopистолета (для высушивания таблеток). Суспензию покрытия наносили со скоростью, достаточной для обеспечения адгезии покрытия к ядру таблетки, но достаточно низкой, чтобы исключить разрушение таблетки в ходе нанесения покрытия.

Суспензия покрытия включала: 84% очищенной воды, 0,8% додецилсульфата натрия, 8,08% бутилированного сополимера метакрилата (продукт Eudragit EPO), 1,21% стеариновой кислоты, 2,09% талька, 2,83% стерарата магния, 0,64% диоксида титана,

0,32% красного оксида железа. После нанесения покрытие сушили в потоке горячего воздуха при 40°C. Пленочное покрытие Eudragit EPO наносили в количестве приблизительно 4,5 мас.% для обеспечения равномерности покрытия. Время распадаемости таблеток с покрытием, измеренное на приборе для определения

5 распадаемости Copley DTG 2000 IS, составило менее 30 мин в горячей воде и в кислотной среде. Указанная таблетка содержала 500 мг активного ингредиента брутто-формулы $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \times CO_3 \times 4,6H_2O$, рассчитанной по содержанию MgO (методом РФС).

Количество нековалентно связанной воды в таблетке, определенное с использованием ИК-весов Satorius MA30 при 75°C с автоматическим определением конечных величин,

10 составляло 6 мас.%.

Соединение 9

Соединение 7, но с покрытием, получали следующим образом. Нанесение покрытия проводили с использованием ручного распылителя, 300-400 ядер таблеток помещали во вращающийся поддон, продуваемый потоком горячего воздуха из термопистолета

15 (для высушивания таблеток). Суспензию покрытия наносили со скоростью, достаточной для обеспечения адгезии покрытия к ядру таблетки, но достаточно низкой для исключения разрушения таблетки в ходе нанесения покрытия.

Суспензия покрытия включала: 84% очищенной воды, 0,8% додецилсульфата натрия, 8,08% бутилированного сополимера метакрилата (продукт Eudragit EPO), 1,21%

20 стеариновой кислоты, 2,09% талька, 2,83% стерарата магния, 0,64% диоксида титана, 0,32% желтого оксида железа. После нанесения покрытие сушили в потоке горячего воздуха при 40°C. Пленочное покрытие Eudragit EPO наносили в количестве приблизительно 4,5 мас.% для обеспечения равномерности покрытия. Время распадаемости таблеток с покрытием, определенное на приборе для определения

25 распадаемости Copley DTG 2000 IS, составило менее 30 мин в горячей воде и в кислотной среде. Указанная таблетка содержала 500 мг активного ингредиента брутто-формулы $Mg_6Al_2(OH)_{12} \times CO_3 \times 4,6H_2O$, рассчитанной по содержанию MgO (методом РФС).

Соединение 10

Ядро таблетки получали, как описано для соединения 2, но измельчение гранул проводили в устройстве с высокой скоростью вращения, при этом получали гранулы,

30 проходящие через сито с размером ячеек 1000 мкм. Затем на ядро таблетки наносили покрытие, как описано для соединения 8. Указанная таблетка содержала 500 мг активного ингредиента брутто-формулы $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \times CO_3 \times 4,6H_2O$, рассчитанной по содержанию MgO (методом РФС).

35

Соединение 11

Соединение 6 просеивали для получения частиц размером менее 106 мкм и нагревали при 500°C в течение 30 мин.

Соединение 12

Соединение 6 просеивали для получения частиц размером менее 106 мкм и нагревали при 750°C в течение 30 мин.

40

Продукт Macrosorb™

Гидротальцит формулы $Al_2Mg_6(OH)_{16}CO_3 \times 4H_2O$ фирмы Ineos Silicas.

Продукт Altacite plus

Альтацит формулы, аналогичной гидротальциту Macrosorb™, выпускаемый в форме водной суспензии.

45

Rennie™, Alucap™, Talcid™, Ultacit™, Talidat™ и Cream of Magnesia (Boots)

Все указанные материалы являются коммерческими продуктами.

Способ 1

Эффективность нейтрализации кислоты (ЭНК) оценивали следующим образом.

Исследуемое соединение добавляли в стакан, содержащий 70 мл (чистой для анализа) воды, при 37°C с использованием орбитальной качалки Grant OLS200. В ходе эксперимента температуру поддерживали при 37±3°C. В исследуемый состав при перемешивании на магнитной мешалке добавляли 30 мл 1,0 н. хлористоводородной кислоты. Полученный раствор перемешивали точно в течение 15 мин. Затем сразу (через не более 5 мин), раствор титровали 0,5 н. гидроксидом натрия до устойчивой величины pH 3,5 (в течение от 10 до 15 с). Для титрования использовали прибор A 718 Stat Titrino. Каждое соединение анализировали в тройном повторе. Таблетки, предназначенные для разжевывания, перед анализом измельчали в ступке с пестиком для стимуляции процесса разжевывания. Данный способ соответствует стандарту USP (фармакопея США), глава 301. Величину в мэкв./г определяли по следующему уравнению $= (30 \times N_{HCl}) - (объем_{NaOH} \times N_{NaOH}) / г$ исследуемого соединения.

Способ 2

Для определения максимальной величины pH, которая достигается при добавлении кислоты, 100 мл воды добавляли в стакан и нагревали при 37°C на орбитальной качалке Grant OLS200 при скорости 170 об/мин. Воду предварительно титровали до pH 4 при добавлении 0,1 н. HCl. Исследуемое соединение добавляли в раствор, в который с использованием прибора Metrom Stat Titrino 718 добавляли 0,1 н HCl со скоростью 3 мл/с. Затем каждые 30 с в течение 1800 с измеряли pH и температуру. Регистровали все максимальные величины pH в течение указанного времени. Величины pH измеряли на стандартном pH-метре, модель Jenway 3520, снабженном электродом VWR 6621759. Перед каждым измерением pH-метр калибровали с использованием буферных растворов при комнатной температуре (25°C).

Данный способ позволяет оценить возможность рикошетного эффекта кислоты. Данный эффект наблюдается при использовании антацидов со слишком быстрым действием, в результате которого pH мгновенно увеличивается до величины более 5, т.е. pH ниже 5 является более предпочтительным (однако величина pH не должна уменьшаться до слишком низкой величины, т.е. pH менее 2, т.к. в этом случае антацид неактивен).

Способ 3

Буферное действие в присутствии пищи определяли на модели желудочно-кишечного тракта *in vitro*.

Контроль (в отсутствие антацида), одну капсулу Alucap (содержащую 475 мг активного ингредиента), 1 таблетку соединения 8, 500 мг соединения 1 (в виде 2 желатиновых капсул), 500 мг порошкообразного соединения 3 (в виде 2 желатиновых капсул) каждый в отдельном эксперименте (по три или четыре повтора, n=3 или 4) смешивали со стандартной пищей (пища, разработанная в соответствии со стандартами комитета США по контролю пищевых и лекарственных продуктов (FDA), обычно используемая для исследования биодоступности и обеспечения максимальных эффектов на физиологическое состояние желудочно-кишечного тракта). Соединения 1 и 3 добавляли в форме желатиновых капсул, каждая из которых содержала по 250 мг порошкообразного антацида. Эксперименты проводили с использованием устройства Tiny-TIM (Nederlandse Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek TNO, Zeist, Нидерланды). Подробное описание указанной модели опубликовано в литературе, например, в патенте US 5525305. Эксперименты проводили в средних физиологических условиях желудочно-кишечного тракта человека. Указанные условия включают

динамику опорожнения желудка и времена прохождения через кишечник, величины рН в желудке и кишечнике, а также состав и активность продуктов секреции. Величину рН в отделе желудка измеряли в течение 300 мин (фиг.1).

С учетом данных, представленных на фигуре, можно сделать следующие выводы:

5 - Предпочтительные соединения оказывают буферное действие на величину рН в течение приблизительно 2 ч (по сравнению с контролем, содержащим только пищу). В данной модели опорожнение из желудка происходит на приблизительно 80% в течение 2 ч, на приблизительно 95% в течение 3 ч и на 100% через 6 ч. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предпочтительный антацид
10 характеризуется продолжительностью действия, т.е. антацидная активность сохраняется до тех пор, пока желудок не опорожнится на приблизительно 80%.

- Предпочтительные соединения оказывают буферное действие в присутствии пищи. В отличие от коммерческого антацида на основе $Al(OH)_3$, который не оказывает
15 буферного действия в присутствии пищи.

15 - Мгновенное изменение рН в желудке не происходит (или не превышает рН 7) в присутствии пищи и, таким образом, исключается рикошетный эффект кислоты или необратимая инактивация пепсина.

Способ 4

20 Объем таблетки определяли при добавлении 5 таблеток в цилиндр, содержащий 50 мл воды. Вытесненный объем определяли по изменению объема воды после добавления 5 таблеток в цилиндр. Затем рассчитывали объем каждой таблетки по формуле: вытесненный объем/5. Изменение объема измеряли сразу после добавления таблеток в цилиндр, т.е. перед распадением таблеток в воде.

25 Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упомянутые в данном контексте, включены в настоящее изобретение в качестве ссылок. Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что возможны различные модификации и варианты осуществления настоящего изобретения, которые не выходят за пределы объема и сущности изобретения. Несмотря на то, что настоящее изобретение описано на примере определенных предпочтительных вариантов его осуществления,
30 следует понимать, что, как определено в прилагаемой формуле изобретения, изобретение не ограничивается такими вариантами его осуществления. Действительно, различные модификации описанных способов осуществления настоящего изобретения, которые представляются очевидными для специалистов в области химии, биологии или
35 родственных областей, не выходят за пределы объема прилагаемых пунктов формулы изобретения.

40

45

Табл. 1. Способность нейтрализации кислоты (СНК)

Активный ингредиент (ГТ обозначает гидротальцит или смешанное соединение металлов)	Название лекарственной формы	Тип лекарственной формы, вводимой при испытаниях	Способ 1 - СНК (мэкв активного ингредиента)
Контроль			0,1
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 1	В виде 500 мг порошка	14,4
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 2	В виде одной измельченной таблетки без покрытия	15,1
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 2	В виде одной таблетки без покрытия	16,0
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 8	В виде одной таблетки с покрытием	16,8
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 10 (в виде более крупных гранул)	В виде одной таблетки с покрытием	15,3
MgFe 2:1 ГТ –после нагревания	Соединение 3	В виде 500 мг порошка	22,0
MgFe 3:1 ГТ	Соединение 4	В виде 500 мг порошка	16,9
MgFe 3:1 ГТ -после нагревания	Соединение 5	В виде 500 мг порошка	23,8
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 6	В виде 500 мг порошка	23,2
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 7	В виде одной измельченной таблетки без покрытия	23,8
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 7	В виде одной таблетки без покрытия	24,1
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 9	В виде одной таблетки с покрытием	23,6
MgAl 3:1 ГТ после нагревания	Соединение 11	В виде 500 мг порошка	23,5
MgAl 3:1 ГТ после нагревания	Соединение 12	В виде 500 мг порошка	18,8
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Macrosorb	В виде 500 мг порошка	25,2
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Altacite Plus™	В виде 5 мл суспензии	22,4

Активный ингредиент (ГТ обозначает гидротальцит или смешанное соединение металлов)	Название лекарственной формы	Тип лекарственной формы, вводимой при испытаниях	Способ 1 - СНК (мэкв активного ингредиента)
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Talcid™	В виде одной измельченной таблетки	29,1
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Talcid™	В виде 5 мл суспензии	28,0
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Ultacit™	В виде одной измельченной таблетки	22,4
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Talidat™	Одна пастилка	22,5
Карбонат кальция	Продукт Rennie™	Две разрушенных таблетки	12,4
Al(OH) ₃	Alucap™	Одна капсула (475 мг активного компонента))	14,1
Mg(OH) ₂	Продукт Cream of Magnesia	Две таблетки (300 мг Mg(OH) ₂)	31,2
Mg(OH) ₂	Продукт Cream of Magnesia	Одна таблетка (300 мг)	33,3

Выводы (по результатам, представленным в табл. 1):

- MgFe ГТ характеризуется антацидными свойствами, сопоставимыми с современными коммерческими препаратами (т.е. продукт Rennie).
- Для обеспечения достаточно высоких величин СНК 1 предпочтительные таблетки MgFe или MgAl не требуется вводить в измельченном виде.
- Отсутствует значительное различие между введением измельченных и целых таблеток предпочтительных соединений MgFe или MgAl по настоящему изобретению. Данное свойство является преимуществом для пациентов, т.к. обеспечиваются более достоверные антацидные свойства (например, эффективность соединения в меньшей степени зависит от разжевывания таблетки и от интенсивности разжевывания).
- Нагревание гидротальцитов MgFe или Mg Al приводит к увеличению антацидных свойств.
- Предпочтительная температура при нагревании находится в интервале от 200 до 500°C, при нагревании при 750°C и выше снижаются величины СНК 1.
- Антацидные свойства улучшаются с увеличением соотношения ГТ.
- MgAl ГТ характеризуется лучшими антацидными свойствами по сравнению с MgFe ГТ, но преимущество MgFe ГТ заключается в отсутствии в нем алюминия.
- Антациды на основе ГТ в настоящее время выпускаются только в виде жевательных таблеток или жидких лекарственных форм.

Табл. 2. Результаты, полученные по способу 2

Активный ингредиент	Название	Тип лекарственной формы, вводимой при испытаниях	Способ 2 Максимальные величины pH, зарегистрированные при добавлении кислоты
контроль	-	-	
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 1	В виде 500 мг порошка	
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 2	В виде одной измельченной таблетки	3,3
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 2	В виде 500 мг порошка	4,5
MgFe 2:1 ГТ после нагревания	Соединение 3	В виде 500 мг порошка	3,1
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 6	В виде одной измельченной таблетки	3,7
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Macrosorb	В виде 500 мг порошка	5,9
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Altacite Plus™	10 мл суспензии	6,6
Карбонат кальция	Продукт Rennie™	2 измельченные таблетки	9,0
Al(OH) ₃	Продукт Alucap™	Одна капсула	5,2
Mg(OH) ₂	Продукт Cream of Magnesia	2 таблетки (по 300 мг Mg(OH) ₂)	4,3

Выводы (по результатам, представленным в табл. 2):

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе предпочтительных соединений по настоящему изобретению, которое заключается в том, что не происходит повышения pH в желудке более 5 и что не наблюдается рикошетный эффект кислоты, т.е. соединения оказывают буферное действие на кислоту в оптимальном интервале pH от 3 до 4,5.

Табл. 3. Эффективность лекарственной формы

		Тип лекарственной формы	Способ введения по способу 1	Размер таблетки (объем)	Масса таблетки	Смешанное соединение металлов (Гидротальцит)	Смешанное соединение металлов (Гидротальцит)	СНК (способ 1)
				Способ 5		в таблетке	в таблетке	На массу таблетки
				см ³	г	мг	%	
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Ultacite	Жевательная таблетка	Одна измельченная таблетка	0,83	1,04	500	48	26,21
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Talidat	Пастилка	Пастилка	1,00	1,58	500	32	17,06
MgAl 3:1 ГТ	Продукт Talcid	Жевательная таблетка	Одна измельченная таблетка	0,66	1,00	500	50	29,09
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 7	Таблетка	Одна таблетка (неизмельченная)	0,50	0,73	500	68	32,48
MgAl 3:1 ГТ	Соединение 9	Таблетка	Одна таблетка (неизмельченная)	0,50	0,77	500	65	30,62
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 2	Таблетка	Одна таблетка (неизмельченная)	0,60	0,66	500	76	22,79
MgFe 2:1 ГТ	Соединение 8	Таблетка	Одна таблетка (неизмельченная)	0,60	0,69	500	72	22,18

Выводы (по результатам, представленным в табл. 3):

- Для достижения величины СНК 1, аналогичной современным коммерческим препаратам, предпочтительные составы таблеток, содержащие смешанные соединения металлов MgAl или MgFe, не обязательно разжевывать
- Предпочтительные составы таблеток являются более эффективными, а сами таблетки характеризуются меньшей массой и меньшим размером, а также величинами СНК 1, аналогичными современным коммерческим препаратам.
- Предпочтительные составы таблеток содержат более 50% гидротальцита по сравнению с современными коммерческими препаратами.

Источники информации

1. Hirahara Hidetoshi, Sawai Yoshiyuki, Aisawa Sumio, Takahashi Satoshi, Umetsu Yoshio, Narita Eiichi, «Synthesis and antacid property of Mg-Fe layered double hydroxide», Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Iwate University, Morioka, Japan, Nendo Kagaku, т.42, №2, сс.70-76 (2002).

2. Заявка IN-A1-192168.

3. Miederer S.-E., Wirtz M., Fladung B. «Acid neutralization and bile acid binding capacity of hydrotalcite compared with other antacids: an in vitro study», Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Metabolism, University of Bonn, University of Bielefeld, Leverkusen, Germany, Chinese Journal of Digestive Diseases, т.4, №3, сс.140-146 (2003).

4. Lin Mei-Shu, Sun Pin, Yu Hsiu-Ying, «Evaluation of buffering capacity and acid neutralizing-pH time profile of antacids», School of Pharmacy, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, Journal of the Formosan Medical Association, т.97, №10, сс.704-710 (1998).

5. Патент JP-A-10236960.

6. Grubel P., Bhaskar K.R., Cave D.R., Garik P., Stanley H.E., Lamont J.T., «Interaction of

an aluminum-magnesium-containing antacid and gastric mucus: possible contribution to the cytoprotective function of antacids», Division of Gastroenterology, St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Harvard Medical School, Boston University, Boston, MA, USA. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, т.11, №1, сс.139-145 (1997).

7. Патент EP-A-0638313.

8. Vatie J., Ramdani A., Vitre M.T., Mignon M., «Antacid activity of calcium carbonate and hydrotalcite tablets: Comparison between in vitro evaluation using the "artificial stomach-duodenum" model and in vivo pH-metry in healthy volunteers», Cent. Hospitalier Univ. X. Bichat, Paris, Fr. Arzneimittel-Forschung, т.44, №4, сс.514-18 (1994).

9. Патент ES-A-2018952.

10. Патент CA-A-1198674.

11. Патент DE-A-3346943.

12. Playle A.C., Gunning S.R., Llewellyn, «The in vitro antacid and anti-pepsin activity of hydrotalcite», Pharm. Acta Helv., т.49, №9/10 (1974).

13. «Acid neutralization capacity of Canadian antacid formulations», Can Med. Assoc J., Т.132, 1 марта, сс.523-527 (1985).

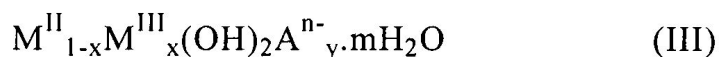
14. Патент US 3650704.

Формула изобретения

1. Применение смешанного соединения металлов для получения лекарственного средства, предназначенного для нейтрализации желудочной кислоты или буферного действия на нее или для лечения состояний или заболеваний, связанных с неблагоприятными уровнями кислоты в желудке, причем смешанное соединение металлов включает по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа (III) и алюминия, и по крайней мере один двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где

смешанное соединение металлов является соединением формулы (III):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

n обозначает валентность аниона A,

$x = \sum y$,

$0 < x \leq 0,4$,

$0 < y \leq 1$,

$0 \leq m \leq 10$; и

размер кристаллитов смешанного соединения металлов составляет менее 200 Å.

2. Применение по п. 1, где смешанное соединение металлов предлагается в форме гранулированного материала, включающего

по крайней мере 50 мас. % смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала, и

не более 47 мас. % одного или более эксципиентов в расчете на массу гранулированного материала.

3. Применение по п. 2, где гранулированный материал дополнительно включает от 3 до 12 мас. % нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного

материала.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где в формуле (III) $0,2 < x \leq 0,4$.

5. Применение по любому из пп. 1-3, где в формуле (III) $x < 0,3$.

6. Применение по любому из пп. 2-3, где смешанное соединение металлов предлагается
5 в форме гранулированного материала, содержащего менее 15 мас. % воды, абсорбированной на поверхности кристаллитов.

7. Применение по п. 6, где смешанное соединение металлов содержит менее 10 мас. % воды, абсорбированной на поверхности кристаллитов.

8. Применение по п. 7, где смешанное соединение металлов содержит менее 1 мас.
10 % воды, абсорбированной на поверхности кристаллитов.

9. Применение по п. 2 или 3, где один или более эксципиентов включают один или более агент для структурирования, дезинтегрирующий агент и смазывающий материал.

10. Применение по п. 2 или 3, где гранулированный материал включает в качестве эксципиента от 5 до 20 мас. % предварительно желатинизированного крахмала в расчете
15 на массу гранулированного материала.

11. Применение по п. 2 или 3, где гранулированный материал включает в качестве эксципиента от 1 до 15 мас. % сшитого поливинилпирролидона в расчете на массу гранулированного материала.

12. Применение по п. 9, где один или более эксципиентов включают предварительно
20 желатинизированный крахмал в качестве дезинтегрирующего агента и кросповидон в качестве агента для структурирования.

13. Применение по п. 2 или 3, где диаметр по крайней мере 90 мас. % гранул в составе гранулированного материала составляет менее 1180 мкм.

14. Применение по п. 2 или 3, где диаметр по крайней мере 50 мас. % гранул составляет
25 от 106 до 1180 мкм.

15. Применение по пп. 1, 2 или 3, где размер частиц смешанного соединения металлов составляет менее 106 мкм.

16. Применение по п. 2 или 3, где гранулированный материал находится внутри водостойкой капсулы.

17. Применение по п. 9, где гранулированный материал включает смазывающий
30 материал и смазывающий материал включает стеарат магния.

18. Применение по любому из пп. 2 или 3, где на гранулированный материал нанесено водостойкое покрытие.

19. Применение по п. 18, где водостойкое покрытие включает по крайней мере 30
35 мас. % бутилированного сополимера метакрилата.

20. Применение по любому из пп. 1-3, где смешанное соединение металлов представлено в виде лекарственной формы, содержащей смешанное соединение металлов в количестве по крайней мере 200 мг.

21. Применение по любому из пп. 1-3, где смешанное соединение металлов содержит
40 один или более карбонат-анионов, железо(III) в качестве по крайней мере одного трехвалентного металла и магний в качестве по крайней мере одного двухвалентного металла.

22. Применение по любому из пп. 1-3, где смешанное соединение металлов не содержит алюминия.

23. Применение по любому из пп. 1-3, где в формуле (III) M^{II} обозначает магний, M^{III}
45 обозначает железо(III), A^{n-} обозначает карбонат и $0,2 < x \leq 0,4$.

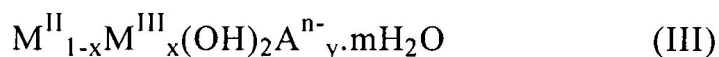
24. Применение по любому из пп. 1-3, где состояние или заболевание представляет собой пептическую язву, изжогу или кислотный рефлюкс.

25. Применение по п. 24, где состояние или заболевание представляет собой пептическую язву.

26. Лекарственная форма, включающая смешанное соединение металлов, содержащее по крайней мере один трехвалентный металл, выбранный из железа(III), марганца(III), лантана(III), алюминия(III), никеля(III) и церия(III), и по крайней мере один

двухвалентный металл, выбранный из магния, железа, цинка, кальция, лантана и церия,

где смешанное соединение металлов является соединением формулы (III):



где M^{II} обозначает по крайней мере один двухвалентный металл,

M^{III} обозначает по крайней мере один трехвалентный металл,

A^{n-} обозначает по крайней мере один n-валентный анион,

n обозначает валентность аниона A,

$x = \sum n y$,

$0 < x \leq 0,4$,

$0 < y \leq 1$,

$0 \leq m \leq 10$; и

размер кристаллитов смешанного соединения металлов составляет менее 200 Å.

27. Лекарственная форма по п. 26, включающая по крайней мере 50 мас. % смешанного соединения металлов в расчете на массу лекарственной формы.

28. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где размер частиц смешанного соединения металлов составляет менее 106 мкм.

29. Лекарственная форма по п. 26 или 27, дополнительно включающая от 3 до 10 мас. % нековалентно связанной воды в расчете на массу лекарственной формы.

30. Лекарственная форма по п. 26 или 27, дополнительно включающая не более 47 мас. % одного или более эксципиентов в расчете на массу гранулированного материала.

31. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где один или более эксципиентов включают один или более агент для структурирования, дезинтегрирующий агент и смазывающий материал.

32. Лекарственная форма по п. 31, где один или более эксципиентов включают предварительно желатинизированный крахмал в качестве дезинтегрирующего агента и кросповидон в качестве агента для структурирования.

33. Лекарственная форма по п. 31, где гранулированный материал включает в качестве эксципиента от 5 до 20 мас. % предварительно желатинизированного крахмала в расчете на массу гранулированного материала.

34. Лекарственная форма по п. 31, где гранулированный материал включает в качестве эксципиента от 1 до 15 мас. % сшитого поливинилпирролидона в расчете на массу гранулированного материала.

35. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где лекарственная форма включает гранулированный материал и диаметр по крайней мере 50 мас. % гранул в составе гранулированного материала составляет от 106 до 1180 мкм.

36. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где размер кристаллитов смешанного соединения металлов составляет менее 175 Å.

37. Лекарственная форма по п. 36, где размер кристаллитов смешанного соединения металлов составляет менее 150 Å.

38. Лекарственная форма по п. 37, где размер кристаллитов смешанного соединения металлов составляет менее 100 Å.

39. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где смешанное соединение металлов содержит один или более карбонат-анионов, магний в качестве по крайней мере одного двухвалентного металла и железа в качестве по крайней мере одного трехвалентного металла.

40. Лекарственная форма по п. 26 или 27, которая представляет собой капсулу или таблетку.

41. Лекарственная форма по п. 40, которая представляет собой таблетку и дополнительно содержит водостойкое покрытие.

42. Лекарственная форма по п. 41, где водостойкое покрытие включает по крайней мере 30 мас. % бутилированного сополимера метакрилата.

43. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где смешанное соединение металлов не содержит алюминия.

44. Лекарственная форма по п. 26 или 27, где в формуле (III) $0,2 < x \leq 0,4$.

45. Лекарственная форма по п. 26 или 27, содержащая смешанное соединение металлов в количестве по крайней мере 200 мг.

46. Лекарственная форма по п. 26, где лекарственная форма включает гранулированный материал, включающий

по крайней мере 50 мас. % смешанного соединения металлов в расчете на массу гранулированного материала и

не более 47 мас. % эксципиента в расчете на массу гранулированного материала.

47. Лекарственная форма по п. 46, где гранулированный материал дополнительно включает от 3 до 12 мас. % нековалентно связанной воды в расчете на массу гранулированного материала.

48. Лекарственная форма по пп. 26, 46 или 47, где в формуле (III) M^{II} обозначает магний, M^{III} обозначает железо(III), A^{n-} обозначает карбонат и $0,2 < x \leq 0,4$.

Величина рН в желудке в присутствии пищи и антацидов

