

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

No. 2 968 174

a nome: Braintree Laboratories, Inc.

a: Braintree, MA 02184 / USA

dal titolo: Compresse orali di composizione farmaceutica a doppio uso di sali di solfato e metodi per il loro utilizzo.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione è generalmente diretta a una composizione per compresse farmaceutiche orali comprendente sali di solfato, in cui la composizione è suscettibile alla somministrazione per ingestione orale diretta simile a una tipica compressa a rilascio immediato e mediante rapida disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale.

STATO DELLA TECNICA ANTERIORE

Forme di dosaggio

La somministrazione di un farmaco a un paziente è spesso sotto forma di compresse, formulazione liquida o polvere per la ricostituzione. Ogni forma di dosaggio presenta degli svantaggi. I pazienti sono spesso riluttanti od incapaci a deglutire le compresse, specialmente quando le compresse sono relativamente grandi o quando una dose efficace richiede l'inge-

stione di più compresse. Le sfide associate alla deglutizione delle compresse sono particolarmente rilevanti per i bambini e gli anziani. Allo stesso modo, alcuni pazienti non sono disposti o incapaci a bere formulazioni farmaceutiche liquide a causa di un gusto e/o sensazione nella bocca indesiderati.

Quando la quantità di uno specifico ingrediente attivo da somministrare supera la quantità che può essere convenientemente formulata in una compressa, il dosaggio viene spesso fornito sotto forma di polvere o concentrato liquido. La polvere o il concentrato viene successivamente ricostituito per la somministrazione come liquido orale, sciroppo o sospensione in polvere. La preparazione di una formulazione liquida da una polvere o un concentrato liquido può essere scomoda o macchinosa, specialmente quando il paziente deve assumere il farmaco in modo cronico o frequente. Ciò può comportare una riduzione della compliance o conformità del paziente e, in definitiva, una riduzione dell'efficacia del regime di trattamento.

Una singola forma di dosaggio che può essere somministrata come compressa a rilascio immediato o liquida fornisce opzioni per pazienti, operatori sanitari e ospedali quando si somministrano farmaci a pazienti che preferiscono o non sono suscettibile a assumere

una forma di farmaco o l'altra. Ad esempio, una compressa a doppio scopo che può essere deglutita intera o disintegrata in un liquido prima dell'ingestione sarebbe utile per i pazienti suscettibile a deglutire le compresse o per i pazienti che preferiscono o richiedono un farmaco in forma liquida o per i pazienti a cui il liquido è somministrato direttamente (per esempio somministrazione attraverso un tubo di alimentazione).

Solfato di sodio

Il solfato di sodio è un sale abbondante e di origine naturale noto per avere un effetto lassativo. Tuttavia, la formulazione di solfato di sodio in forme di dosaggio, sia per ingestione orale diretta sia in soluzione acquosa, è piuttosto impegnativa, derivante, almeno in parte, dai livelli di sale richiesti per ottenere l'effetto lassativo desiderato e, inoltre, dall'estrema natura igroscopica e profilo unico di solubilità del solfato di sodio.

Per quanto riguarda la formulazione di sali di solfato in compresse per ingestione orale diretta, la sfida deriva, almeno in parte, dalla formulazione di una forma di dosaggio conveniente contenente un livello elevato e/o una quantità efficace di solfato di sodio per ottenere l'effetto lassativo desiderato. L'effe-

to lassativo dei sali di solfato richiede approssimativamente da 2 a 7 grammi di ione solfato e/o da 3 a 11 grammi di sali di solfato. Tuttavia, fino ad ora, la formulazione di compresse con un alto livello di solfato di sodio di dimensioni adeguate per l'ingestione diretta, riducendo al minimo il numero di compresse necessarie per indurre l'effetto lassativo, si è rivelata difficile.

Inoltre, le proprietà igroscopiche estreme del solfato di sodio rendono difficile la fornitura di una formulazione in compresse. Quando viene inserito nella bocca, il solfato di sodio elimina immediatamente tutta la saliva disponibile creando una sensazione indesiderata della bocca e secchezza della bocca, rendendo difficile la deglutizione.

Per quanto riguarda la formulazione di una forma di dosaggio in compresse di sale sodico per la disgregazione in acqua, le proprietà chimiche del solfato di sodio presentano sfide significative. Il solfato di sodio presenta insolite caratteristiche di solubilità in acqua in quanto la sua solubilità aumenta di oltre 10 volte da 0°C a 32,384°C. A 32.384°C la curva di solubilità cambia e l'acqua del cristallo viene rilasciata e il sale idratato si scioglie. Contrariamente ad altri sali (*per esempio*, potassio, magnesio), la

solubilità del solfato di sodio non aumenta con l'aumentare della temperatura al di sopra di $32,384^{\circ}\text{C}$. A causa di queste caratteristiche di solubilità, il solfato di sodio cristallizzerà quando concentrato e/o raffreddato.

La reazione del solfato di sodio e dell'acqua è esotermica, generando calore durante l'idratazione e facendo aumentare significativamente la temperatura dell'acqua localizzata. Quando il solfato di sodio viene aggiunto all'acqua a temperatura ambiente senza agitazione, l'acqua bagna il solfato di sodio che viene convertito in sodio decaidrato e crea una reazione esotermica nell'area fisica immediata. La reazione esotermica può far aumentare la temperatura del sale a contatto con il fluido localizzato tanto quanto 10°C . Ciò dà come risultato il fatto che una porzione del solfato di sodio si dissolve per formare una soluzione concentrata localizzata. Tuttavia, quando il calore della reazione è dissipato nella soluzione circostante, la temperatura della soluzione localizzata di solfato di sodio ad alta concentrazione diminuisce e il solfato di sodio ricristallizza formando una massa molto dura di solfato di sodio decaidrato (cioè, mirabilite).

Fino ad ora, compresse accettabili suscettibile a di-

sintegrarsi rapidamente in acqua potevano essere ottenute solo con l'inclusione di un alto livello di ingredienti ed eccipienti inattivi, il che aumenta significativamente il peso e la massa della formulazione di dosaggio finale e potenzialmente raddoppia il numero di compresse necessarie per fornire una dose efficace. Infatti, la formulazione di compresse di sali di solfato per la dispersione in acqua ha richiesto da approssimativamente il 50% al 90% di eccipiente, limitando in questa maniera i livelli di sali di solfato ivi presenti.

Per questi motivi, gli scienziati della formulazione hanno cercato di formulare sali di solfato ai livelli di dosaggio necessari per ottenere l'effetto lassativo in forma di polvere per la ricostituzione o come liquido o come sciroppo.

Altre forme di compresse comprendono compresse buccali, compresse sublinguali, compresse masticabili e compresse effervescenti. Tuttavia, queste formulazioni non riescono a soddisfare (i) la necessità di una formulazione versatile e conveniente per affrontare i problemi di conformità del paziente e (ii) la necessità di una formulazione di un'alta dose di solfato di sodio per ottenere l'effetto lassativo desiderato. Sono state proposte compresse a duplice uso di tetra-

ciclina (vedere, U.S. Patent No.: 5,211,958; "Pharmaceutical Composition and Process for its Preparation"). Tuttavia, le proprietà uniche del solfato di sodio descritte precedentemente non consentono la mera applicazione degli insegnamenti di proposte di compresse a doppio uso di agenti attivi alternativi alla formulazione di compresse a doppio uso di solfato di sodio aventi un alto livello di agente attivo. Inoltre, le compresse di tetraciclina proposte includono più del 50% in peso di eccipiente. Inoltre, le compresse di tetraciclina precedentemente proposte non hanno dimostrato di essere suscettibile a disintegrarsi in acqua fredda od in acqua al freddo. Le tipiche fonti di acqua potabile forniscono acqua a temperature inferiori a 20°C. Una composizione per compressa accettabile a doppio uso dovrebbe funzionare come rivendicato per tutte le temperature tipiche dell'acqua potabile.

WO 2012/013928 si riferisce a composizioni per il trattamento del lavaggio ortostatico, l'evacuazione del colon o la pulizia del colon e anche per il trattamento della costipazione, dell'impatto fecale, della ritenzione fecale, del gas intestinale e dei crampi e della flatulenza. Il documento descrive composizioni farmaceutiche orali solide compresse compren-

denti una miscela di almeno due sali di solfato scelti dal gruppo costituito da sodio, potassio e magnesio.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce una formulazione in compresse a duplice uso unica e versatile di sale solfato, ad esempio solfato di sodio, che è suscettibile alla somministrazione per ingestione orale diretta o, in alternativa, per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale. In accordo con quanto detto la presente invenzione supera le sfide della compliance o conformità del paziente e, inoltre, le sfide associate alla formulazione di compresse di sali di solfato.

In un aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione per compresse farmaceutiche orali comprendenti solfato di sodio, in cui la composizione è suscettibile alla somministrazione per ingestione orale diretta e disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale e in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio aventi dimensioni comprese tra 150 μm e 1000 μm .

In un'altra forma di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali può disintegrarsi

in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 150 o approssimativamente 120 secondi. In varie forme di realizzazione, la composizione della compressa può disintegrarsi in acqua ad approssimativamente 8°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 8°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 90 secondi, ad esempio meno di 60 secondi. In un'altra forma di realizzazione, la composizione può disintegrarsi in acqua ad approssimativamente 5°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 5°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 120 secondi, ad esempio meno di 90 secondi. In un'altra forma di realizzazione, la composizione può disintegrarsi in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 150 secondi.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta. In un'altra forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 60 secondi dopo

ingestione orale diretta.

In una forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione per compressa farmaceutica orale include solfato di sodio e la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e mediante dissoluzione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio, da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 od approssimativamente 150 secondi, e la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta. In un'altra forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione può includere solfato di potassio e/o solfato di magnesio. In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione include solfato di potassio.

In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione comprende almeno approssimativamente il 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90% in peso di un sale di solfato selezionato dal gruppo costituito da solfato di sodio, solfato di potassio, solfato di magnesio e loro combinazioni. In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione include almeno approssimativamente il 70% in

peso di un sale di solfato selezionato dal gruppo costituito da solfato di sodio, solfato di potassio, solfato di magnesio e loro combinazioni. In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione dell'invenzione include almeno approssimativamente il 70% in peso di solfato di sodio e solfato di potassio.

Una forma di realizzazione della presente invenzione fornisce una composizione comprendente almeno approssimativamente il 40%, 45%, 50%, 55%, 57%, 60% o 65% in peso di solfato di sodio. In un'altra forma di realizzazione, la composizione comprende tra approssimativamente il 40% e approssimativamente il 65%, o tra approssimativamente il 50% e approssimativamente il 60% in peso di solfato di sodio.

In alcune forme di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali dell'invenzione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm , 200 μm , 250 μm o 300 μm e particelle di solfato di sodio maggiori di approssimativamente 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm . Ad esempio, la composizione può essere sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm . Inoltre, a titolo di

esempio, la composizione può essere sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm .

In ancora un'altra forma di realizzazione, almeno il 95%, 96%, 97%, 98% o 99% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio che sono maggiori di 150 μm , 200 μm , 250 μm o 300 μm ed inferiori a 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm . In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, almeno approssimativamente il 99% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio che sono maggiori di approssimativamente 150 μm , 200 μm , 250 μm o 300 μm e inferiori ad approssimativamente 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm .

In un'altra forma di realizzazione, almeno approssimativamente il 99% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio che sono maggiori di approssimativamente 150 μm e inferiori ad approssimativamente 700 μm . In ancora un'altra forma di realizzazione, almeno approssimativamente il 99% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio che sono maggiori di approssimativamente 300 μm e in-

feriori ad approssimativamente 700 μm .

In una forma di realizzazione particolare, la composizione per compresse farmaceutiche orali è compresa tra approssimativamente 1000 mg e approssimativamente 2500 mg, approssimativamente 1500 mg e approssimativamente 2000 mg, o approssimativamente 1700 mg ed approssimativamente 1900 mg. Ad esempio, la composizione può essere di approssimativamente 1800 mg.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione include un rivestimento. Il rivestimento può essere un copolimero di alcool polivinilico e polietilenglicole.

La composizione può anche includere almeno un eccipiente selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni. In una forma di realizzazione, il livello totale di eccipiente nella composizione è inferiore ad approssimativamente il 40%, 35%, 30% o 25% in peso della composizione. Ad esempio, il livello di eccipiente totale nella composizione è inferiore ad approssimativamente il 30% in peso della composizione.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione della compressa include un disintegrante. Il disintegrante può essere selezionato dal gruppo costituito

da povidone, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, zucchero, saccarosio, destrosio, mannitolo e una loro combinazione. In una forma di realizzazione, il disintegrante include una combinazione di mannitolo e povidone. In un'altra forma di realizzazione, il disintegrante include Kollidon CL e/o Kollidon CL-SF.

Inoltre, la composizione della compressa può includere un legante. Il legante può essere selezionato dal gruppo costituito da polietilen glicole, PEG3350, PEG8000 e loro combinazioni.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione della compressa include un glidante, ad esempio silice affumicata.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione della compressa include un lubrificante, ad esempio magnesio stearato, sodio stearyl fumarato e loro combinazioni.

In una forma di realizzazione dell'invenzione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o supe-

riore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta e in cui la compressa comprende un rivestimento.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione comprende almeno approssimativamente il 70% in peso di solfato di sodio e solfato di potassio, e in cui la compressa comprende un rivestimento.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione,

la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , e in cui la compressa comprende un rivestimento.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o supe-

riore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 µm e maggiori di approssimativamente 700 µm e in cui la compressa comprende un rivestimento e un disintegrante. In un altro aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per preparare la composizione per compressa farmaceutica orali includente le fasi di miscelazione di almeno un sale di solfato e almeno un eccipiente e compressione della miscela risultante in una compressa, in cui la fase di miscelazione comprende la miscelazione di un lotto di solfato di sodio, in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nel lotto comprende particelle di solfato di sodio comprese tra 150 µm e 1000 µm. In forme di realizzazione specifiche, il lotto di solfato di sodio è sostanzialmente privo di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 µm e maggiori di approssimativamente 750 µm, ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 µm e maggiori di approssimativamente 750 µm inferiori ad approssimati-

vamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm .

In una forma di realizzazione specifica, l'invenzione fornisce un metodo per preparare la composizione per compressa farmaceutica orale che comprende le fasi di miscelazione di un lotto di solfato di sodio ed almeno un eccipiente, in cui il lotto di solfato di sodio è sostanzialmente privo di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 750 μm , inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm e compressione della miscela risultante in una compressa.

Il metodo può inoltre includere il rivestimento della compressa. In un'altra forma di realizzazione, il metodo dell'invenzione include sostanzialmente la rimozione di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 750 μm , inferiori ad approssimativamente 150 μm e

maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , prima della miscelazione. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'eccipiente viene selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni.

In un ulteriore aspetto, l'invenzione include la composizione per compressa farmaceutica orale per l'uso nell'indurre effetto lassativo in un soggetto o prevenire o trattare la costipazione in un soggetto, facoltativamente in cui la composizione viene deglutita direttamente dal soggetto o il soggetto ingerisce una dispersione acquosa della composizione, comprendente la somministrazione al soggetto di almeno una composizione per compressa farmaceutica orale dell'invenzione, inducendo in tal modo l'effetto lassativo. In una forma di realizzazione dei metodi precedenti, la composizione viene deglutita direttamente dal soggetto. In un'altra forma di realizzazione, la fase di somministrazione della composizione comprende l'ingestione orale di una dispersione acquosa della composizione. In ancora un'altra forma di realizzazione del metodo, l'effetto lassativo è indotto senza indurre uno spostamento elettrolitico clinicamente si-

gnificativo nel soggetto. In ancora un'altra forma di realizzazione del metodo, il metodo tratta o previene la costipazione senza indurre uno spostamento elettrolitico clinicamente significativo nel soggetto. In ancora un altro metodo, al soggetto vengono somministrate 2, 3, 4 o 5 composizioni di compresse farmaceutiche orali.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Figura 1 illustra graficamente l'effetto della dimensione delle particelle di solfato di sodio sul tempo di disintegrazione delle compresse di solfato di sodio in acqua, come descritto nell'Esempio 1.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale e in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio avente dimensioni comprese tra 150 μm e 1000 μm . In un aspetto particolare, l'invenzione è diretta a una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente un sale di solfato, ad esempio solfato di sodio e, facoltativamente, solfato di potassio, in

cui la composizione è suscettibile a essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima della ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o più, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi; in acqua ad approssimativamente 8°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 8°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 90 secondi, ad esempio meno di 60 secondi; in acqua ad approssimativamente 5°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 5°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 120 secondi, ad esempio meno di 90 secondi; e/o in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi; e in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi alla ingestione orale diretta.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione superano le sfide della compliance del paziente fornendo una composizione versatile che può essere assunta in una forma conveniente per il paziente.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione superano le sfide della compliance del paziente derivanti dalle estreme proprietà igroscopiche del solfato di sodio, in parte, fornendo una compressa che può essere disintegrata in acqua o, in alternativa, può essere ingerita direttamente senza eliminare tutta la saliva disponibile in modo da provocare una sensazione indesiderata della bocca, secchezza delle fauci e difficoltà a deglutire.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione superano le sfide nella formulazione di forme ad alto dosaggio di solfato di sodio, come richiesto per ottenere un effetto lassativo. Infatti, le composizioni della presente invenzione consentono l'incorporazione di sali di solfato, incluso, per esempio, solfato di sodio e solfato di potassio, ad un livello di almeno approssimativamente il 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% , 70%, 75%, 80%, 85% o 90% in peso della composizione e, in particolare, incorporazione di solfato di sodio ad un livello di almeno approssimativamente il 40%, 45%, 50%, 55%, 57% , 60% o 65% in peso della composizione. Riducendo al minimo i livelli di agenti inattivi, ad esempio eccipienti, e massimizzando i livelli di sali di solfato e, in particolare, sale di solfato di sodio, le composizioni

farmaceutiche orali della presente invenzione forniscono una forma di dosaggio elevata in una forma di compressa conveniente per raggiungere il desiderato effetto lassativo alla somministrazione al soggetto. In accordo con quanto detto i soggetti possono richiedere l'ingestione di solo 1, 2, 3, 4 o 5 compresse per indurre l'effetto lassativo.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione superano le sfide nella formulazione di una forma di compresse di solfato di sodio che si disintegra facilmente e rapidamente in acqua o in una soluzione acquosa. Le proprietà chimiche e, in particolare, la curva di solubilità, del solfato di sodio spesso provocano la ricristallizzazione e la formazione di una massa dura dopo l'immersione in acqua, minando in tal modo l'obiettivo finale di fornire una dispersione acquosa per l'ingestione. Come qui usato, i termini "disintegrazione" o "disintegrare", nel contesto della disintegrazione in acqua o in una soluzione acquosa, si riferiscono alla rottura e/o alla decomposizione della composizione della compressa, ad esempio, disintegrazione maggiore di approssimativamente il 50%, 55 %, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, 90% o 95% della composizione. In una particolare forma di realizzazione, il livello di disintegrazione

nel contesto della disintegrazione in acqua o in una soluzione acquosa può essere valutato con i metodi descritti negli Esempi 6 e 7 nel presente documento. Senza voler essere vincolati da nessuna teoria particolare, i presenti inventori hanno identificato che, in parte, rimuovendo particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm , e, inoltre, rimuovendo particelle di solfato di sodio maggiori di approssimativamente 1000 μm , ad esempio, maggiori di approssimativamente 750 μm , possono essere preparate formulazioni in compresse di solfato di sodio che consentono una rapida disintegrazione in acqua ad approssimativamente 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C o 25°C, ad esempio, in meno di approssimativamente 150, 120, 90, 60, 45 o 30 secondi. In una forma di realizzazione, la compressa si disintegra in acqua ad approssimativamente 15°C in meno di approssimativamente 45 secondi. In alternativa o in aggiunta, la compressa può disintegrarsi in acqua ad approssimativamente 10°C in meno di approssimativamente 60 secondi, ad esempio meno di 45 secondi. In alternativa o in aggiunta, la compressa può disintegrarsi in acqua ad approssimati-

vamente 8°C in meno di approssimativamente 90 secondi, ad esempio meno di 60 secondi. In alternativa o in aggiunta, la compressa si disintegra in acqua ad approssimativamente 5°C in meno di approssimativamente 120 secondi, ad esempio meno di 90 secondi. In alternativa o in aggiunta, la compressa si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi. In varie altre forme di realizzazione, la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o maggiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi; in acqua ad approssimativamente 8°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 8°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 90 secondi, ad esempio meno di 60 secondi; in acqua ad approssimativamente 5°C o più, ad esempio da approssimativamente 5°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 120 secondi, ad esempio meno di 90 secondi; e/o in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 10°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi. In accordo con quanto detto le compresse possiedono ul-

teriore versatilità nel presentare un profilo di disintegrazione desiderato in acqua a temperatura ambiente, in acqua fredda e in acqua al freddo. Pertanto, le compresse sono appropriate per l'uso in regioni in cui l'acqua disponibile, per esempio l'acqua del rubinetto, è più fredda della temperatura ambiente. In effetti, gli inventori hanno identificato che le particelle di solfato di sodio superiori ad approssimativamente 150 μm , ad esempio, superiori ad approssimativamente 300 μm , quando vengono compresse in una compressa e combinate con gli eccipienti appropriati si dissolvono rapidamente in acqua fredda o in acqua al freddo e inoltre non ricristallizzano in una massa solida se immerse in essa.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione superano le sfide nel formulare una forma di compresse di solfato di sodio che è resistente alla disintegrazione dopo somministrazione orale diretta ed interazione con la saliva. In effetti, le composizioni di compressa farmaceutica orale non si disintegrano in bocca in meno di 90, 75, 60, 45 o 30 secondi dopo l'ingestione orale diretta e l'interazione con la saliva. Come qui utilizzato, i termini "disintegrazione" o "disintegrare", nel contesto della disintegrazione nella bocca di un soggetto (cioè,

in seguito all'esposizione alla saliva di un soggetto), fanno riferimento all'erosione di una parte sostanziale della composizione della compressa, per esempio, maggiore di approssimativamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% della composizione. Mentre è previsto che un minore grado di erosione possa verificarsi quando messa in bocca per ingestione orale diretta, come qui usato, i termini "disintegrazione" o "disintegrare" come usati nel contesto dell'ingestione orale diretta richiedono l'erosione di una parte sostanziale della compressa. In una particolare forma di realizzazione, il livello di disintegrazione nel contesto dell'ingestione orale diretta può essere valutato con i metodi descritti nell'Esempio 2 nel presente documento.

Gli inventori hanno inoltre identificato che attraverso rimozione di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm , preferibilmente inferiori ad approssimativamente 300 μm , sono state generate compresse più dense e più sottili. Inoltre, attraverso rimozione di particelle di solfato di sodio maggiori di approssimativamente 1000 μm , preferibilmente maggiori di approssimativamente 750 μm , la variazione del peso della compressa è stata minimizzata durante il processo di fabbricazione.

Inoltre, poiché le composizioni farmaceutiche orali della presente invenzione sono in forma di compresse, le composizioni forniscono un vantaggio commerciale a fini di conservazione e trasporto evitando la necessità di includere conservanti.

In accordo con quanto detto i presenti inventori hanno identificato una formulazione unica, versatile ed efficace di sali di solfato, ad esempio solfato di sodio.

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE

In un aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale e in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio aventi dimensioni comprese tra 150 μm e 1000 μm .

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale, includente solfato di sodio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata sia per ingestione orale diretta sia per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la com-

posizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o maggiore, ad esempio, da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 od approssimativamente 150 secondi, e in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio, da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 od approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, e in cui la compressa include un rivestimento.

In ancora un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale, includente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscet-

tibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o superiore, ad esempio tra approssimativamente 2°C ed approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 od approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione comprende almeno approssimativamente il 70% in peso di solfato di sodio e solfato di potassio e in cui la compressa comprende un rivestimento.

In un'ulteriore forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale, comprendente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o maggiore, ad esempio, da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 od approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 se-

condi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , e in cui la compressa comprende inoltre un rivestimento e un disintegrante.

In ancora un'altra forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione per compressa farmaceutica orale, includente solfato di sodio e solfato di potassio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e mediante disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, in cui la composizione si disintegra in acqua ad approssimativamente 2°C o maggiore, ad esempio, da approssimativamente 2°C ad approssimativamente 15°C, in meno di approssimativamente 120 o approssimativamente 150 secondi, in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di approssimativamente 30 secondi dopo ingestione orale diretta, in cui la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e superiori ad approssimativamente 700 μm e in cui la compressa include un rivestimento.

Sali Di Solfato

Come qui utilizzato, il termine "sale di solfato" si

riferisce a combinazioni di ione solfato, cioè, SO_4^{2-} ed un catione appropriato. Esempi non limitativi di sali di solfato per l'uso nella presente invenzione includono, per esempio, solfato di sodio (Na_2SO_4), solfato di magnesio (MgSO_4), solfato di potassio (K_2SO_4) e loro combinazioni.

Le composizioni di compresse farmaceutiche orali dell'invenzione includono solfato di sodio. Il solfato di sodio può essere sotto forma di polvere anidra (per esempio, Thenardite) o sotto forma di decaidrato (per esempio, il sale di Glauber, mirabilite). In alcune forme di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale include solfato di sodio e almeno un altro sale di solfato, ad esempio solfato di magnesio o solfato di potassio. Ad esempio, in una forma di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali include solfato di sodio e solfato di potassio. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'invenzione include solfato di sodio, solfato di potassio e solfato di magnesio.

I solfati sono noti per esibire un effetto lassativo. Le precedenti composizioni di solfati includevano solo una piccola quantità di ingrediente attivo, generalmente inferiore al 30% in peso della compressa, poiché era necessaria una grande quantità di agenti

inattivi per ottenere la disintegrazione. Aumentando il livello di solfato, le compresse della presente invenzione servono a ridurre al minimo il numero e le dimensioni delle compresse necessarie per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. In alcune forme di realizzazione, la composizione della compressa farmaceutica orale comprende almeno approssimativamente il 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52 %, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78,%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85 %, 86%, 87%, 88%, 89% o 90% in peso di sali di solfato come ingrediente attivo.

In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, la composizione della compressa farmaceutica orale comprende almeno approssimativamente il 70% in peso di un sale di solfato selezionato dal gruppo costituito da solfato di sodio, solfato di potassio, solfato di magnesio e loro combinazioni. In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale comprende almeno approssimativamente il 70% in peso di solfato di sodio e solfato di potassio. In alcune forme di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali comprende al-

meno approssimativamente il 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52 %, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64% o 65% in peso di solfato di sodio. In ancora un'altra forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale comprende tra approssimativamente il 40% ed approssimativamente il 65% o tra approssimativamente il 50% e approssimativamente il 60% in peso di solfato di sodio.

Approssimativamente il 90% delle particelle di solfato di sodio presenti nel solfato di sodio disponibile in commercio ha dimensioni inferiori ad approssimativamente 300 μm , secondo gli standard USP. Questa polvere di solfato di sodio forma cristalli a dissoluzione lenta quando viene aggiunta all'acqua. Tuttavia, la rimozione di particelle di dimensioni inferiori a 150 μm produce una polvere che può essere utilizzata per formare una compressa che si dissolve rapidamente (*per esempio*, in approssimativamente 30, 60 o 90 secondi) in acqua, ad esempio ad approssimativamente 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C o 25°C. Inoltre, la rimozione di particelle di dimensioni maggiori, ad esempio maggiori di approssimativamente 1000 μm , pro-

duce una polvere più densa con una frazione di vuoto ridotta. Di conseguenza, è possibile produrre una compressa più densa e più sottile.

In accordo con quanto detto in alcune forme di realizzazione, la composizione della compressa farmaceutica orale è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm , 200 μm , 250 μm o 300 μm e particelle di solfato di sodio superiori ad approssimativamente 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm . In un'altra forma di realizzazione, la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm . In un'altra forma di realizzazione, la composizione è sostanzialmente priva di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm . Come qui usato, il termine "sostanzialmente priva" si riferisce ad una composizione che include un livello insignificante di particelle che non rientrano nell'intervallo desiderato di dimensioni delle particelle, ad esempio inferiori ad approssimativamente 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% in peso di solfato di sodio nella composizione. L'uso di un lotto di

particelle di solfato di sodio ottenuto mediante l'uso di tecniche standard note nell'arte per ottenere un intervallo od una gamma desiderata di dimensioni di particelle, ad esempio, includendo l'uso di setacci, mesh o altre tecniche appropriate qui descritte o note nell'arte, rende la risultante composizione "sostanzialmente libera o priva" di particelle che non rientrano nell'intervallo desiderato di dimensioni di particelle ai fini della presente invenzione.

Il riferimento nel presente documento alla dimensione delle particelle è conforme allo stato dell'arte. Ad esempio, il riferimento alla dimensione può riferirsi alle particelle ottenute con l'uso di un setaccio appropriato, per esempio, setacciatura ad aria o setacciatura da laboratorio o mesh.

La composizione della compressa farmaceutica orale comprende solfato di sodio in cui almeno il 95%, 96%, 97%, 98% o 99% in peso del solfato di sodio è formato da particelle di solfato di sodio che sono maggiori di 150 μm , 200 μm , 250 μm , o 300 μm ma inferiori a 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm . Più specificamente, la composizione per compressa farmaceutica orale può includere solfato di sodio in cui almeno approssimativamente il 99% in peso del solfato di sodio è formato da particelle di solfato di sodio che

sono maggiori di approssimativamente 150 μm , 200 μm , 250 μm o 300 μm e inferiore ad approssimativamente 700 μm , 750 μm , 800 μm , 900 μm o 1000 μm . In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione per compressa farmaceutica orale può includere solfato di sodio in cui almeno il 99% in peso del solfato di sodio è formato da particelle di solfato di sodio che sono maggiori di approssimativamente 150 μm ed inferiori ad approssimativamente 700 μm . In ancora un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione per compressa farmaceutica orale può includere solfato di sodio in cui almeno il 99% in peso del solfato di sodio è formato da particelle di solfato di sodio che sono maggiori di approssimativamente 300 μm e inferiori ad approssimativamente 700 μm .

Rivestimenti

In varie forme di realizzazione, la presente invenzione include un rivestimento. Come qui usato, il termine "rivestimento" si riferisce ad un agente che protegge i principi attivi di una composizione farmaceutica dal deterioramento attraverso il contatto con aria, umidità o saliva, maschera i composti di sapore sgradevoli o influenza la velocità o la posizione del rilascio di un ingrediente attivo. Il rivestimento

fornisce inoltre protezione alla compressa durante la somministrazione orale ma si disintegra rapidamente in acqua per consentire la disintegrazione della compressa e la successiva ingestione della risultante dispersione acquosa. In effetti, i presenti inventori hanno sorprendentemente scoperto che i rivestimenti non aumentavano sostanzialmente il tempo di disintegrazione in acqua.

Sebbene una compressa non rivestita sia già suscettibile alla diretta ingestione, tipica di una compressa a rilascio immediato, l'aggiunta di un rivestimento può servire a rendere i sali di solfato più appetibili. I sali di solfato sono estremamente igroscopici e quando assunta per via orale, la compressa elimina immediatamente tutta la saliva disponibile dalla bocca creando una sensazione indesiderata alla bocca, secchezza della bocca e difficoltà a deglutire. Le compresse rivestite contribuiscono ulteriormente alla capacità delle compresse di resistere alla disintegrazione al contatto con la saliva e, ulteriormente, per evitare il rilevamento da parte del paziente del gusto sgradevole dei solfati, quando collocata direttamente in bocca, ad esempio, per almeno approssimativamente 30, 60 o 90 secondi. Per i motivi precedenti, il rivestimento preferibilmente non si dissolve e

non si rompe più rapidamente nella saliva, rispetto all'acqua.

Esempi non limitativi di rivestimenti per l'uso nella presente invenzione includono idrossi propil metil cellulosa, metil cellulosa, idrossi propil cellulosa, carbossi metil cellulosa sodica, polietilen glicoli, polimeri sintetici, gommalacca, zeina di proteine del mais, polisaccaridi, alcool polivinilico, polietilenglicole, Kollicoat IR (copolimero polivinil alcool-polietilene glicol), Kollicoat SR 30D (polivinil acetato stabilizzato con polivinil pirrolidone e sodio lauril solfato) o gelatina. In una forma di realizzazione, il rivestimento è solubile. In varie forme di realizzazione, il rivestimento è selezionato dal gruppo costituito da idrossi propil metil cellulosa, metil cellulosa, idrossi propil cellulosa, carbossi metil cellulosa sodica, polietilen glicoli e un copolimero di alcool polivinilico e polietilen glicole. In una forma di realizzazione, il rivestimento comprende un copolimero di alcool polivinilico e polietilen glicole. Questo rivestimento è facilmente solubile e può essere usato per spruzzare le compresse a concentrazioni fino al 30% in peso della composizione. L'alcool polivinilico e il glicole polietilenico formano un rivestimento flessibile a bassa adesività

che elimina la necessità di plastificanti e agenti contro la collosità. In un'altra forma di realizzazione, il rivestimento è presente da approssimativamente 1,75% ad approssimativamente 6% o da approssimativamente 2% ad approssimativamente 6% in peso della composizione. Come indicato nell'Esempio 2 di seguito, le compresse con un rivestimento di approssimativamente il 2% in peso della rottura della composizione e iniziano a disintegrarsi in modo permanente (cioè, entro 5-10 secondi) se aggiunte all'acqua. Le compresse con un rivestimento di approssimativamente il 6% in peso della rottura della composizione e iniziano a disintegrarsi in acqua in un massimo di 30 secondi.

Eccipienti

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione preferibilmente comprendono inoltre almeno un eccipiente. Come qui usato, il termine "eccipiente" si riferisce a sostanze farmacologicamente inattive che possono essere utilizzate, ad esempio, per aumentare il volume o la massa di una formulazione, facilitare il processo di fabbricazione, stabilizzare o proteggere gli ingredienti attivi durante la conservazione, influenzare la solubilità della composizione, influenzare la disintegrazione della composizione

o migliorare l'appetibilità. Esempi non limitativi di eccipienti da utilizzare nella presente invenzione includono anti-aderenti, leganti, rivestimenti, disintegranti, riempitivi, aromi, colori, lubrificanti, glidanti, assorbenti, conservanti e edulcoranti. In alcune forme di realizzazione, le compresse non includono un conservante.

In una forma di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali comprende almeno un eccipiente selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni. In forme di realizzazione particolari, l'eccipiente (i) è solubile. In alcune forme di realizzazione, il livello totale di eccipiente nella composizione è inferiore ad approssimativamente il 40%, 35%, 30%, 25% o 20% in peso della composizione. In una forma di realizzazione, il livello di eccipiente totale nella composizione è inferiore ad approssimativamente il 30% in peso della composizione. In una particolare forma di realizzazione, il livello di eccipiente totale nella composizione è inferiore ad approssimativamente il 25% in peso della composizione.

Disgreganti

In una forma di realizzazione, la composizione per

compressa farmaceutica orale comprende un disintegrante. Come qui usato, il termine "disintegrante" si riferisce a un composto che si espande e si dissolve quando bagnato, causando la rottura delle compresse e il rilascio dell'agente attivo, ad esempio sali di solfato, nel sito di assorbimento desiderato. Il disintegrante funziona anche per garantire che i composti siano in contatto con il solvente, come l'acqua, al fine di causare la disintegrazione.

Esempi non limitativi di disintegranti per l'uso nella presente invenzione includono agar, carbonato di calcio, amido di patate e tapioca, acido alginico, alcuni silicati, biossido di silicio colloidale, glicolato di amido di sodio, crospovidone, polivinil pirrolidone reticolato, povidone, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, zucchero, saccarosio, destrosio, mannitolo, Ludiflash (90% mannitolo, 5% crospovidone (Kollidon 30) e 5% polivinil acetato (Kollicoat SR 30D) carbonato di sodio e loro combinazioni. In una forma di realizzazione, i disintegranti sono solubili In una forma di realizzazione, il disintegrante è selezionato dal gruppo costituito da povidone, Kollidon CL, Kollidon CL-SF, zucchero, saccarosio, destrosio, mannitolo o una loro combinazione. In una forma di realizzazione, le composizioni di compresse farmaceutiche

tiche orali dell'invenzione includono mannitolo e, facoltativamente, un ulteriore disintegrante. Ad esempio, il disintegrante può essere una combinazione di zucchero e povidone. In una particolare forma di realizzazione, il disintegrante è una combinazione di mannitolo e povidone. In una forma di realizzazione particolare, il disintegrante è una combinazione di mannitolo, Kollidon CL e Kollidon CL-SF. La combinazione di mannitolo e povidone mostra un profilo di disintegrazione particolarmente desiderato. Senza voler essere vincolati a una particolare teoria, si ritiene che il mannitolo attiri l'acqua all'interno della pasticca, rendendo l'acqua disponibile ad altri disintegranti, come il povidone, permettendo così al disintegrante di rigonfiarsi ad una velocità maggiore. Il rapporto tra un agente con effetto stoppino, come il mannitolo, e un agente disintegrante, come il povidone, può servire a realizzare il tasso desiderato di disintegrazione. In particolari forme di realizzazione, il mannitolo è presente da approssimativamente il 6% ad approssimativamente il 15%, o da approssimativamente l'8% ad approssimativamente il 12% in peso della composizione. In alternativa o in aggiunta, il Kollidon CL è presente da approssimativamente 4% ad approssimativamente 12%, o da approssima-

tivamente 6% ad approssimativamente 10% in peso della composizione. In alternativa o in aggiunta, il Kolli-don CL-SF è presente da approssimativamente 2% ad approssimativamente 7%, o da approssimativamente 3% ad approssimativamente 6% in peso della composizione.

Leganti

In una forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale include un legante. Come qui usato, il termine "legante" si riferisce a un ingrediente inattivo che tiene insieme la composizione quando gli ingredienti vengono compressi per formare la compressa. Esempi non limitativi di leganti da utilizzare nella presente invenzione includono saccarosio, lattosio, amidi, cellulosa, cellulosa modificata come cellulosa microcristallina e idrossipropil cellulosa, xilitolo, sorbitolo, malitolo, gelatina, polivinil pirrolidone, polietilen glicole, PEG3350, PEG8000, xantano e loro combinazioni. In una forma di realizzazione, il legante è selezionato dal gruppo costituito da polietilen glicole, PEG3350, PEG8000 e loro combinazioni. PEG3350 e PEG8000 sono particolarmente vantaggiosi come leganti perché sono completamente solubili e consentono la produzione di una compressa ben formata. In ancora un'altra forma di realizzazione, il legante è presente da approssimativa-

mente 1% ad approssimativamente 10%, da approssimativamente 2% ad approssimativamente 6% o da approssimativamente 3% ad approssimativamente 5% in peso della composizione.

Glidante

In una forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale include un glidante. Come qui usato, il termine "glidante" si riferisce ad un ingrediente inattivo usato come un ausiliario di flusso durante la produzione della compressa in modo da consentire agli ingredienti di mescolarsi omogeneamente e favorire la compressione. Esempi non limitativi di glidanti per l'uso nella presente invenzione includono silice affumicata (Aerosil 200), talco, carbonato di magnesio e loro combinazioni. In una forma di realizzazione della composizione per compresse farmaceutiche orali, il glidante è silice affumicata. In ancora un'altra forma di realizzazione, il glidante è presente a meno di approssimativamente il 2% o approssimativamente l'1%. In alternativa, o in aggiunta, il glidante è presente tra approssimativamente lo 0,1% e approssimativamente lo 0,8% o tra approssimativamente lo 0,2% e approssimativamente lo 0,5% in peso della composizione.

Lubrificante

In una forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale include un lubrificante. Come qui usato, il termine "lubrificante" si riferisce a un ingrediente inattivo che facilita la compressione della composizione per formare una compressa e il rilascio della compressa dallo stampo durante il processo di fabbricazione. Esempi non limitativi di lubrificanti per l'uso nella presente invenzione includono magnesio stearato, acido stearico, sodio stearil fumarato, olio vegetale idrogenato, talco, silice, olio minerale, glicerolo monostearato e loro combinazioni. In alcune forme di realizzazione, la composizione per compresse farmaceutiche orali include un lubrificante selezionato dal gruppo costituito da olio minerale, glicerolo monostearato, magnesio stearato, sodio stearil fumarato e loro combinazioni. In alcune forme di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale include un lubrificante che è presente a meno di approssimativamente il 2%, 1% o 0,5%. In alternativa, od in aggiunta, il lubrificante è presente tra approssimativamente 0,2% e approssimativamente 0,8% o tra approssimativamente 0,4% e approssimativamente 0,6% in peso della composizione.

Compressa

Le composizioni farmaceutiche orali dell'invenzione sono fornite sotto forma di una compressa. Le composizioni per compresse della presente invenzione sono progettate in modo tale da massimizzare il contenuto di solfato e minimizzare il numero di compresse richieste, sia per indurre l'effetto lassativo desiderato sia, inoltre, per affrontare i problemi di conformità e convenienza del paziente. In accordo con quanto detto in una forma di realizzazione, la composizione della compressa farmaceutica orale è tra approssimativamente 1000 mg e approssimativamente 3000 mg, tra approssimativamente 1500 mg e approssimativamente 2500 mg, o approssimativamente 1700 mg e approssimativamente 2000 mg. In una particolare forma di realizzazione, la composizione per compressa farmaceutica orale può essere di approssimativamente 1800 mg.

In una forma di realizzazione preferita, le compresse hanno una durezza compresa tra approssimativamente 69 N e approssimativamente 147 N (da approssimativamente 7 kp ad approssimativamente 15 kp), da approssimativamente 69 N ad approssimativamente 118 N (da approssimativamente 7 kp ad approssimativamente 12 kp), da approssimativamente 78 N ad approssimativamente 118 N (da approssimativamente 8 kp ad approssimativamente

12 kp) o da approssimativamente 98 N ad approssimativamente 147 N (da approssimativamente 10 kp ad approssimativamente 15 kp). La compressa deve avere una durezza sufficiente per consentire il rivestimento della stessa e per consentire una sua fabbricazione conveniente, ma non troppo dura in modo da impedire il profilo di disintegrazione desiderato in acqua.

La compressa può avere qualsiasi forma. In una forma di realizzazione, la compressa è una compressa oblungha, biconvessa, ad esempio di approssimativamente 1800 mg, con lati piatti, prodotta opzionalmente utilizzando strumenti di compressione standard. Questa forma e dimensione sono convenienti per i pazienti perché la forma ovale con facce arrotondate consente una migliore somministrazione orale.

Le compresse dell'invenzione possono essere prodotte mediante una qualsiasi di una varietà di tecniche standard nel campo, tra cui, ad esempio, estrusione, sferonizzazione, granulazione a umido, macinazione e compressione diretta, come appropriato.

In un aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per preparare la composizione per compressa farmaceutica orale includente le fasi di miscelazione di almeno un sale di solfato e almeno un eccipiente e compressione della miscela risultante in una compressa, in cui la

fase di miscelazione comprende la miscelazione di un lotto di solfato di sodio, in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nel lotto comprende particelle di solfato di sodio comprese tra 150 μm e 1000 μm . Il lotto di solfato di sodio può essere sostanzialmente privo di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 750 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 750 μm , inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm .

In una forma di realizzazione specifica, l'invenzione fornisce un metodo per preparare la composizione per compressa farmaceutica orale che comprende le fasi di miscelazione di un lotto di solfato di sodio e almeno un eccipiente, in cui il lotto di solfato di sodio è sostanzialmente privo di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiore di approssimativamente 750 μm , inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e mag-

giori di approssimativamente 1000 μm e compressione della miscela risultante in una compressa.

Il metodo può inoltre includere il rivestimento della compressa. In un'altra forma di realizzazione, il metodo dell'invenzione include sostanzialmente la rimozione di particelle di solfato di sodio inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 700 μm , ad esempio, inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 750 μm , inferiori ad approssimativamente 150 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , o inferiori ad approssimativamente 300 μm e maggiori di approssimativamente 1000 μm , prima della miscelazione. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'eccipiente viene selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni.

In una particolare forma di realizzazione, le compresse dell'invenzione sono realizzate come descritto nell'Esempio 4.

METODI DI TRATTAMENTO

La presente invenzione fornisce inoltre le composizioni di compressa farmaceutica orale dell'invenzione per l'uso nell'indurre effetto lassativo o nel trattamento o nella prevenzione della costipazione in cui

la composizione viene deglutita direttamente dal soggetto o il soggetto ingerisce per via orale una dispersione acquosa della composizione.

I termini "trattare" o "trattamento", come usati nel presente documento, si riferiscono a parzialmente o completamente alleviare, inibire, ritardare l'insorgenza, ridurre l'incidenza, migliorare e/o alleviare la costipazione, o uno o più sintomi di costipazione, in un esempio, sintomi di costipazione da oppiacei.

Come qui utilizzato, il termine "soggetto" indica un mammifero e comprende soggetti umani e animali, come animali domestici (*per esempio, cavalli, cani, gatti, eccetera.*) e animali da esperimento (*per esempio, topi, ratti, cani, scimpanzé, scimmie, eccetera*). In una forma di realizzazione particolare, il soggetto è umano.

Come qui usato, i termini "sofferenza" o "sofferente" si riferiscono ad una o più condizioni in cui un paziente è stato diagnosticato o si sospetta che abbia, in particolare, costipazione.

Come qui usato, il termine "costipazione" si riferisce a una condizione in cui un soggetto soffre di movimenti intestinali rari o movimenti intestinali che sono dolorosi e/o difficili da superare. Un soggetto che soffre di stitichezza spesso soffre di tensione

durante i movimenti intestinali e/o una sensazione di evacuazione incompleta successivamente a movimenti intestinali.

Come qui usato, i termini "effetto lassativo" o "risposta lassativa" si riferiscono al passaggio e all'evacuazione delle feci.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce la composizione per compresse farmaceutiche orali dell'invenzione per l'uso nell'indurre un effetto lassativo in un soggetto o prevenire o trattare la costipazione in un soggetto, in cui la composizione viene deglutita direttamente dal soggetto. In una particolare forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione possono essere ingerite direttamente con acqua.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione possono essere disintegrate in acqua e la successiva dispersione acquosa ingerita per via orale. Mentre le composizioni dell'invenzione sono suscettibili a disintegrarsi immediatamente in acqua fredda, ad esempio acqua tra 2°C e approssimativamente 10°C, le composizioni possono essere disintegrate in acqua a temperature variabili. In effetti, la scoperta di composizioni di compresse orali di solfato di sodio suscettibili a disintegrarsi in modo univoco

a temperature dell'acqua ridotte non ha lo scopo di limitare la temperatura dell'acqua in cui la composizione viene immersa per ingestione orale. Ad esempio, le composizioni dell'invenzione possono essere disintegrate in acqua a 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C o 25°C. In varie forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione possono essere disintegrate in 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 11 ml, 12 ml, 13 ml, 14 ml o 15 ml di acqua. In alternativa, le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate come soluzione acquosa erogata attraverso un tubo di alimentazione.

In forme di realizzazione alternative, le composizioni dell'invenzione possono essere disintegrate in altri fluidi acquosi, ad esempio bevande aromatizzate, e la successiva dispersione acquosa ingerita per via orale. Ai fini della presente invenzione, la saliva e i suoi componenti non sono considerati un fluido acquoso per una rapida disintegrazione della composizione.

Secondo i metodi qui descritti, ai soggetti viene somministrata una quantità efficace della compressa di sale di solfato per indurre l'effetto lassativo.

Come qui usato, una "quantità efficace" si riferisce al livello richiesto per indurre l'effetto lassativo o per trattare o prevenire uno o più sintomi di costipazione. In alcune forme di realizzazione, una "quantità efficace" è almeno una quantità minima delle composizioni di solfato orali dell'invenzione, che è sufficiente per indurre l'effetto lassativo o per il trattamento o la prevenzione della costipazione. In alcune forme di realizzazione, il termine "quantità efficace", usato in connessione con una quantità di ione solfato o sale (i) di solfato, si riferisce a una quantità di ione solfato o sale (i) di solfato, o loro composizioni sufficienti per indurre l'effetto lassativo o per il trattamento o la prevenzione della costipazione.

In varie forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione devono essere somministrate in modo da provocare l'ingestione di almeno 2 grammi, 3 grammi, 4 grammi, 5 grammi, 6 grammi, 7 grammi, 8 grammi, 9 grammi o 10 grammi di ione solfato, ad esempio, presente come solfato di sodio, solfato di potassio o una loro combinazione. In varie forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione dovrebbero essere somministrate in modo da provocare l'ingestione di tra approssimativamente 2 grammi e approssimativamen-

te 10 grammi, tra approssimativamente 2 grammi e 7 grammi, tra approssimativamente 3 grammi e approssimativamente 6 grammi, o tra approssimativamente 4 grammi e approssimativamente 5 grammi di ione solfato, ad esempio solfato di sodio, solfato di potassio o una loro combinazione, per indurre effetto lassativo o trattare o prevenire la costipazione. In altre forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione dovrebbero essere somministrate in modo da provocare l'ingestione di almeno 2 grammi, 3 grammi, 4 grammi, 5 grammi, 6 grammi, 7 grammi, 8 grammi, 9 grammi, 10 grammi, 11 grammi, 12 grammi, 13 grammi, 14 grammi o 15 grammi di sali di solfato, ad esempio solfato di sodio, solfato di potassio o una loro combinazione. In ulteriori forme di realizzazione, le composizioni dell'invenzione dovrebbero essere somministrate in modo da provocare l'ingestione di tra approssimativamente 2 grammi e approssimativamente 15 grammi, tra approssimativamente 3 grammi e approssimativamente 11 grammi, tra approssimativamente 5 grammi e approssimativamente 9 grammi, o tra approssimativamente 6 grammi e approssimativamente 8 grammi di sali di solfato, ad esempio solfato di sodio, solfato di potassio o una loro combinazione, per indurre effetto lassativo o trattare o prevenire la costipa-

zione.

Per raggiungere i livelli desiderati di effetto lassativo efficaci, al soggetto può essere somministrata più di una compressa, a seconda della composizione della compressa. Ad esempio, al soggetto possono essere somministrate 1, 2, 3, 4, 5, 6 o più compresse per indurre l'effetto lassativo.

In varie forme di realizzazione, i metodi dell'invenzione danno una risposta lassativa immediata. Ad esempio, le composizioni possono indurre effetto lassativo, ad esempio indurre un movimento intestinale, in meno di 1 ora, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 5 ore o 6 ore. Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere ingerite come necessario dal soggetto. Ad esempio, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere ingerite su richiesta per indurre una risposta lassativa immediata e desiderata. In alternativa, le composizioni farmaceutiche possono essere assunte secondo un regime di dosaggio regolare, ad esempio tre volte al giorno, due volte al giorno o una volta al giorno. Tali regimi possono durare almeno una settimana, due settimane, tre settimane, 4 settimane, 5 settimane, 6 settimane, 7 settimane, 8 settimane o più.

Secondo l'invenzione, la somministrazione delle com-

posizioni orali di sale di solfato dell'invenzione, sia per ingestione diretta della compressa che per dispersione acquosa, induce l'effetto lassativo per trattare o prevenire la costipazione senza produrre spostamenti elettrolitici clinicamente significativi nel soggetto. Il termine "clinicamente significativo" come qui usato intende indicare alterazioni della chimica del sangue che sono al di fuori dei normali limiti superiori o inferiori del loro intervallo normale o altri effetti indesiderati. Gli squilibri elettrolitici clinicamente significativi possono essere causati da secrezione o assorbimento indesiderato di acqua netti o di elettroliti che dà come risultato, ad esempio, il bilancio elettrolitico, tra cui: iperfosfatemia, ipocalcemia, bilancio positivo del sodio e bilancio negativo del potassio. In accordo con quanto detto in una particolare forma di realizzazione, le composizioni orali di sale di solfato dell'invenzione inducono l'effetto lassativo e/o trattano o prevengono la costipazione senza alternanza clinicamente significativa di livello di sodio, cloruro, bicarbonato, potassio, calcio e fosfato e bilancio o altri effetti avversi sul destinatario. L'effetto delle composizioni dell'invenzione sul bilancio elettrolitico può essere valutato con i metodi

descritti in U.S. Patent No. 6,946,149 (Cleveland).

La presente invenzione è ulteriormente illustrata dai seguenti esempi.

ESEMPLIFICAZIONE

Esempio 1: Effetto della dimensione delle particelle di solfato di sodio sulla disintegrazione delle compresse in acqua

Abbiamo scoperto che le particelle più grandi di solfato di sodio quando aggiunte all'acqua fredda non presentano lo stesso comportamento della polvere fine. La rimozione delle particelle fini di solfato di sodio, al di sotto di approssimativamente 300 μm , ha prodotto una forma di polvere di solfato di sodio che non ricristallizza in una massa solida se aggiunta all'acqua fredda senza agitazione. Quando applicate alle formulazioni per compresse, sono stati rivelati numerosi vantaggi. In primo luogo, il tempo di disintegrazione delle compresse è stato notevolmente ridotto. La Figura 1 mostra gli effetti delle compresse preparate con solfato di sodio in vari intervalli di dimensioni delle particelle.

La preparazione di compresse con tutti i prodotti fini dà come risultato una compressa che fonde completamente impiegando 8-16 minuti per disintegrarsi. Le compresse con una vasta gamma di dimensioni delle

particelle, comprese alcuni prodotti fini, presentano ancora un grado di fusione delle particelle e un aumento del tempo di disintegrazione generale. Infine, le dimensioni delle particelle tra 150-700 μm producono una compressa che rigonfia e si disintegra in meno di 90 secondi.

Altri vantaggi sono stati ottenuti con questa scoperta. Le polveri fini hanno una bassa densità apparente. La polvere di solfato di sodio non scorre bene e richiede livelli più elevati di ausiliario al flusso (silice affumicata) per ottenere una miscela che scorre bene e può essere compressa con variazioni minime nel peso e nello spessore della compressa. Aumentando la dimensione delle particelle del solfato di sodio, la densità apparente è stata aumentata e le proprietà di flusso sono state notevolmente migliorate consentendo una riduzione dei livelli di legante e ausiliario al flusso. L'aumento della densità apparente ha fornito una miscela di compresse più densa e, in definitiva, una riduzione significativa dello spessore della compressa.

Esempio 2: Rivestimenti

Come forma di somministrazione a doppio scopo, la compressa deve disintegrarsi immediatamente in acqua ma essere sufficientemente protetta per sopravvivere

alla somministrazione orale senza disintegrarsi rapidamente nella cavità orale.

Un copolimero di alcool polivinilico e polietilenglicole è stato testato come materiale di rivestimento. Un livello di rivestimento con aumento di peso del 2% ha provocato la rottura di una compressa ed essa ha iniziato a disintegrarsi all'istante quando aggiunta all'acqua (da 5 a 10 secondi) con compresse rivestite più pesanti (aumento di peso del 6%) che impiegavano fino a 30 secondi.

Durante lo sviluppo del rivestimento, è stato scoperto che il rivestimento non si rompeva e non si dissolveva rapidamente quando rivestito con saliva. Le compresse rivestite potrebbero essere trattenute per un massimo di 30-60 secondi nella cavità orale prima di poter rilevare un gusto sgradevole dai solfati.

Abbiamo valutato se un componente della saliva stava rallentando la rottura e il rigonfiamento della compressa. La mucina era stata identificata come l'agente addensante primario e che crea barriera nella saliva. Per verificare se la mucina ha influenzato i tempi di disintegrazione delle compresse, la saliva simulata è stata sviluppata dalla tecnica attuale combinando elettroliti (12 mM KH_2PO_4 , 40 mM NaCl , 1,5 mM CaCl_2) con mucina gastrica suina a concentrazioni

di 20 mg/ml e 50 mg/ml e regolando il pH a 6,2. La saliva umana è costituita da > 20 mg/ml di mucina mascellare.

Le compresse rivestite sono state valutate in quattro soluzioni contenenti acqua, elettroliti e saliva simulata a 20 mg/ml e 50 mg/ml di mucina. Il rivestimento ha iniziato a dissolversi entro 5-7 secondi su compresse poste in 50 ml di acqua di rubinetto a 23,4°C.

Quando le compresse sono state poste in 50 ml di soluzione elettrolitica (12 mM KH_2PO_4 , 40 mM NaCl , 1,5 mM CaCl_2 , pH 6,2, 23,5°C), i rivestimenti hanno iniziato a dissolversi in 5-7 secondi.

Sorprendentemente, le compresse poste in 50 ml di saliva simulata con alto contenuto di mucina (50 mg/ml di mucina, 23,2°C) si sono comportate in modo molto diverso. Il rivestimento per entrambe le compresse testate è rimasto intatto per 30 secondi. La rottura ritardata del rivestimento è stata dimostrata anche in una soluzione di saliva simulata a 20 mg/ml.

Questi test sono stati eseguiti immergendo le compresse in 50 ml di saliva simulata e rappresenta una condizione di prova estrema per la sicurezza di sollecitare le compresse a dimostrare le differenze nel modo in cui le compresse reagiscono in soluzioni di-

verse. Questi test dimostrano che la ritardata attività di rottura è dovuta alla mucina presente nella saliva e non agli elettroliti. Nell'effettiva ingestione orale è presente molta meno saliva nella cavità orale e sarebbe previsto un ritardo più lungo.

In natura, la mucina viene utilizzata dagli organismi per creare una barriera protettiva per la ritenzione e la lubrificazione dell'umidità. Le composizioni della presente invenzione sfruttano la presenza di mucina mascellare nella saliva per prolungare la protezione del rivestimento e consentire alla compressa di essere deglutita in modo tempestivo garantendo allo stesso tempo la disintegrazione immediata in acqua.

Esempio 3: Disintegrazione

Le compresse formulate con un polivinil pirrolidone (povidone) reticolato hanno prodotto compresse che si rigonfiano lentamente, se non del tutto, a basse temperature e si fratturano in grandi porzioni che non si disintegrerebbero ulteriormente in piccole particelle. Il raffreddamento di una compressa prima dell'aggiunta all'acqua fredda rallenterebbe o eliminerebbe la disintegrazione della compressa.

Abbiamo valutato ulteriormente i disintegranti di zucchero: saccarosio, destrosio, mannitolo. Questi

disintegranti non hanno funzionato bene in acqua fredda. Le compresse non si rigonfiano o si disintegrano. Tuttavia, dopo aver esaminato le compresse bagnate, abbiamo scoperto che questi eccipienti hanno fornito un miglioramento della traspirazione o effetto stoppino dell'acqua all'interno della compressa.

Le combinazioni di mannitolo e povidone hanno portato a compresse che mostravano il profilo di dissoluzione desiderato. Combinando le caratteristiche di assorbimento del mannitolo con le proprietà di disintegrazione del povidone, siamo stati in grado di produrre una compressa che si disintegrerebbe completamente in acqua fredda. L'azione di effetto stoppino del mannitolo attira l'acqua all'interno rendendola disponibile per il povidone, permettendo così al povidone di rigonfiarsi a una velocità maggiore di quella a cui la compressa può raffreddarsi. Il rapporto tra questi due componenti era importante per evitare una reazione rallentata e una disintegrazione incompleta della compressa.

Esempio 4: produzione di compresse

Una composizione per compressa farmaceutica orale è stata preparata secondo le seguenti fasi.

1. Setacciatura del solfato di sodio: Cristalli di solfato di sodio di grado commerciale sono stati ma-

cinati su un mulino a martelli fitzmill con un setaccio da 69 μm (0,0027") a 1000 rpms o giri al minuto. I cristalli macinati sono stati setacciati su un setaccio a vibrazione Gyra per ottenere un taglio o cut di dimensioni delle particelle di 150-700 μm . Qualsiasi materiale che non è passato attraverso il setaccio da 700 μm è stato scartato. È stato scartato qualsiasi materiale che è passato attraverso il setaccio da 150 μm . Il materiale rimasto sul setaccio da 150 μm è stato trattenuto per l'uso.

2. Miscelazione: I composti sono stati miscelati in un frullatore a cono inclinato da 142 L (5 piedi cubici). Il solfato di sodio, il solfato di potassio e il PEG-3350 sono stati caricati, successivamente miscelati per 10 minuti. I disintegranti sono stati caricati quindi miscelati nella composizione solfato/PEG-3350 per 5 minuti. Infine, il lubrificante è stato caricato, quindi miscelato nella composizione per 2 minuti.

3. Compressione: La composizione è stata compressa in compresse utilizzando un dispositivo modello 454 di Stokes Press. La pressa è stata utilizzata a 600 TPM con una velocità di alimentazione di 70 RPM e una forza di compressione finale media di 16 kN (3600 lbs). Le compresse prodotte avevano un peso medio di

1,770 g, un intervallo di spessore di 7,10-7,21 mm e un intervallo di durezza di 69-147 N (7-15 kp).

4. Soluzione di rivestimento: Le compresse sono state rivestite con una soluzione di copolimero polivinil-alcol-poli-etilen glicole (soluzione di Kollicoat IR al 20% - 25% di solidi). La soluzione è stata preparata caricando il copolimero di alcol polivinilico-poli-etilen glicole, aggiungendolo all'acqua e mescolandolo fino alla dissoluzione. Una volta sciolto il polimero, è stata aggiunta una soluzione all'1% di colorante blu #1 per una concentrazione finale dello 0,1%.

5. Rivestimento: Le compresse sono state rivestite su un Compulab Coater con un essiccatore a spruzzo a tamburo rotante da 61 cm (24 pollici). La soluzione di rivestimento è stata applicata utilizzando un'impostazione della pompa di 8-10 e una velocità del tamburo di 3,6 RPM. La pressione dell'aria di nebulizzazione era ~296 kPa (~43 psi) e 807-824 m³/h (475-485 CFM) a 27,0°C. Le compresse sono state rivestite con un aumento di peso dal 2% al 6% e lasciate asciugare per 10 minuti nel rivestimento.

Esempio 5: formulazione della compressa esemplare

Utilizzando un processo simile a quello descritto nell'Esempio 4, ma senza la fase di rivestimento, le

compresse sono state realizzate utilizzando gli agenti attivi e inattivi indicati nella Tabella 1. Il peso medio delle compresse era di 1,669 g (intervallo, 1,65-1,72 g). Lo spessore medio delle compresse era di 7,11 mm (intervallo, 7,06-7,16 mm). La durezza media delle compresse era di 136 N (13,9 kp) (intervallo, 120-158 N (12,2-16-1 kp)).

Tabella 1: Formulazione per compresse #1 (dimensione delle particelle 150-700 μm)

Composto	Peso grammi)
Solfato di sodio, dimensione delle particelle 150-700 μm	11918.80
Solfato di potassio	4857.20
PEG-3350 (alta pressione)	990.00
Aerosil 200	44.00
Kollidon Cl	1237.50
Kollidon CL-SF	562.50
Ludiflash	2280.10
Sodio stearil fumarato	110.00

Esempio 6: valutazione del profilo di disintegrazione della compressa usando particelle di sodio solfato di dimensione 150-700 μm

Usando un processo simile a quello descritto nell'Esempio 4, compresse sono state realizzate utilizzando gli agenti attivi e inattivi indicati nella Tabella 2. Le compresse sono state rivestite con Kollicoat IR con un aumento di peso del 2,033%. Il peso medio delle compresse era di 1,709 g (intervallo, 1.69-1.73 g). Lo spessore medio delle compresse era di 7,13 mm (intervallo, 7,08-7,18 mm). La durezza media delle compresse era di 133 N (13,6 kp) (intervallo, 119-148 N (12,1-15,1 kp)).

Tabella 2: Formulazione della compressa #2 (dimensione delle particelle 150-700 µm)

Composto	Peso (grammi)
Solfato di sodio, dimensione delle particelle 150-700 µm	9751.80
Solfato di potassio	3974.00
PEG-3350 (alta pressione)	810.00
Aerosil 200	36.00
Kollidon Cl	1021.50
Kollidon CL-SF	460.30
Ludiflash	1865.50
Sodio stearil fumarato	90.00

Abbiamo valutato il tempo necessario per completare la disintegrazione delle compresse formulate utilizzando solfato di sodio con una dimensione delle particelle di 150-700 μm in acqua di rubinetto con una temperatura di 15,5°C. È stato utilizzato un apparato di disintegrazione standard secondo il metodo USP Method <701>. L'apparato di disintegrazione era impostato a 30 cicli al minuto con un cestino a 6 camere con rete o mesh metallica a 10 aperture per pollice. L'endpoint o punto finale per la disintegrazione delle compresse era il punto in cui tutto il materiale delle compresse usciva dalla camera del cestino (cioè, nessun materiale è rimasto sulla rete). In ogni esperimento sono stati misurati il peso della compressa, lo spessore della compressa, il tempo di dissoluzione e la temperatura dell'acqua (**Tabella 3**).

Tabella 3: tempo per la disintegrazione della compressa

Numero di compresse	Tempo (mm: ss)
1	00:51
2	00:59
3	00:45
4	00:59

Numero di compresse	Tempo (mm: ss)
5	00:52
6	00:32

Esempio 7: valutazione del profilo di disintegrazione delle compresse in base alla dimensione delle particelle

Abbiamo valutato il tempo necessario per completare la disintegrazione delle formulazioni di compressa nell'acqua del rubinetto con una temperatura inferiore a 20°C. La disintegrazione è stata eseguita secondo il processo descritto nell'Esempio 6. In ciascun esperimento sono stati misurati il peso della compressa, lo spessore della compressa, il tempo di dissoluzione e la temperatura dell'acqua.

Il tempo di dissoluzione è stato misurato per sei compresse di formulazione di compresse #3 **(Tabella 4)**. La formulazione di compresse #3 comprendeva sali di solfato al 65% con una dimensione delle particelle di solfato di sodio maggiore di 300 µm. La disintegrazione rapida è stata ottenuta utilizzando acqua di rubinetto a 15,3°C **(Tabella 5)**.

Tabella 4: Formulazione #3 della compressa (dimensione delle particelle > 300 µm)

Composto	Peso (grammi)
Solfato di sodio, dimensione delle particelle > 300 µm	1391.8
Solfato di potassio	567.2
PEG-3350 (alta pressione)	180.0
Aerosil 200	6.0
Kollidon Cl	300.0
Ludiflash	360.0
Kollicoat IR	180
Stearato di magnesio	15.0

Tabella 5: Peso e spessore della compressa e tempo di disintegrazione

Numero di compressa	Peso (grammi)	Tempo (mm: ss)
1	2.07	00:35
2	2.03	00:27
3	2.06	00:31
4	2.02	00:22
5	2.04	00:35
6	2.04	00:35

Il tempo di dissoluzione è stato misurato per sei

compresse di controllo (**Tabella 6**), dove non vi erano restrizioni sulla dimensione delle particelle. Le sei compresse di controllo erano anche composte da sali di solfato al 65%. Il solfato di sodio, anidro, era una polvere fine e ottenuta da una fonte commerciale. Non è stato eseguito alcun setacciamento per separare le particelle per dimensione prima della formulazione. Il tempo medio di dissoluzione in acqua di rubinetto di 15,6°C di queste compresse era significativamente più alto (**Tabella 7**) rispetto a quelle compresse formulate con particelle di solfato di sodio superiori a 300 µm (**Tabella 5**).

Tabella 6: composizione della compressa di controllo (senza limiti di dimensione delle particelle)

Composto	Peso (grammi)
Solfato di sodio, anidro	1391.8
Solfato di potassio	567.2
PEG-3350 (alta pressione)	180.0
Aerosil 200	6.0
Kollidon Cl	300.0
Ludiflash	360.0
Kollicoat IR	180
Stearato di magnesio	15.0

Tabella 7: Peso e spessore delle compresse e tempo di disintegrazione

Numero di compressa	Peso (grammi)	Tempo (mm: ss)
1	1.91	14:46
2	1.96	08:02
3	1.93	13:24
4	1.94	16:02
5	1.96	12;58
6	1.95	11:48

Esempio 8: Determinazione del tempo necessario per completare la disintegrazione delle compresse a temperature variabili

Abbiamo valutato il tempo necessario per completare la disintegrazione della formulazione per compresse #4 (**Tabella 8**) in acqua di rubinetto a temperature comprese tra 2°C e 15°C. La disintegrazione è stata eseguita secondo il processo descritto nell'Esempio 6. In ciascun esperimento sono stati misurati il peso della compressa, lo spessore della compressa, il tempo di dissoluzione e la temperatura dell'acqua (**Tabella 9**). Le compresse sono state rivestite con Kollicoat IR con un aumento di peso dell'1,73%.

Tabella 8: Formulazione delle compresse #4 (dimensione delle particelle 150 - 700 μm)

Composto	Peso (grammi)
Solfato di sodio, dimensione delle particelle 150 - 700 μm	11918.84
Solfato di potassio	4857.20
PEG-3350 (alta pressione)	990.00
Aerosil 200	44.00
Kollidon Cl	1237.50
Kollidon CL-SF	562.50
Ludiflash	2280.10
Sodio stearil fumarato	110.00

Tabella 9: Peso e spessore delle compresse e tempo di disintegrazione a temperature variabili

Numero di compressa	Peso (grammi)	Tempo (mm: ss)
2°C		
1	1.77	01:31
2	1.75	00:45
3	1.71	01:16
4	1.75	01:23
5	1.70	01:56
6	1.77	02:00

5°C		
1	1.74	01:07
2	1.76	01:10
3	1.75	01:30
4	1.74	01:00
5	1.76	01:22
6	1.75	01:05
8°C		
1	1.77	00:57
2	1.78	01:00
3	1.75	00:52
4	1.77	00:48
5	1.76	00:46
6	1.72	00:55
10° C		
1	1.78	00:49
2	1.74	00:43
3	1.74	00:39
4	1.75	00:46
5	1.72	00:38
6	1.78	00:40
15°C		
1	1.76	00:29
2	1.70	00:27
3	1.77	00:31
4	1.74	00:39
5	1.74	00:28

6	1.74	00:34
---	------	-------

Come indicato sopra, le compresse dell'invenzione si disintegrano in acqua a 15°C in meno di 45 secondi. Le compresse dell'invenzione si disintegrano ulteriormente in acqua a 10°C in meno di 60 secondi, ad esempio meno di 45 secondi. Le compresse dell'invenzione si disintegrano ulteriormente in acqua a 8°C in meno di 90 secondi, ad esempio meno di 90 secondi. Le compresse dell'invenzione si disintegrano ulteriormente in acqua a 5°C in meno di 120 secondi, ad esempio meno di 90 secondi. Le compresse dell'invenzione si disintegrano ulteriormente in acqua a 2°C in meno di 150 secondi.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per compressa farmaceutica orale comprendente solfato di sodio, in cui la composizione è suscettibile ad essere somministrata per ingestione orale diretta e per disintegrazione in acqua prima dell'ingestione orale, e in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio aventi un dimensioni da 150 μm a 1000 μm .

2. Composizione per compressa farmaceutica orale della rivendicazione 1, in cui la composizione si disin-

tegra in acqua a 2°C o maggiore in meno di 150 secondi e/o in cui la composizione si disintegra in acqua a 8°C o maggiore in meno di 90 secondi; e/o in cui la composizione si disintegra in acqua a 5°C o maggiore in meno di 120 secondi; e/o in cui la composizione si disintegra in acqua a 2°C o maggiore in meno di 150 secondi; e/o in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di 30 secondi dopo ingestione orale diretta; e/o in cui la composizione non si disintegra in bocca in meno di 60 secondi dopo ingestione orale diretta.

3. Composizione per compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre solfato di potassio e/o solfato di magnesio.

4. Composizione per compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende almeno il 60% in peso di un sale di solfato selezionato dal gruppo costituito da solfato di sodio, solfato di potassio, solfato di magnesio e loro combinazioni.

5. Composizione per compressa farmaceutica orale della rivendicazione 1, in cui la composizione comprende almeno il 65% in peso di solfato di sodio e solfato di potassio.

6. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende almeno il 45% in peso di solfato di sodio; e/o in cui la composizione comprende tra il 40% e il 65% in peso di solfato di sodio.

7. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno il 95% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio aventi una dimensione da 150 μm a 700 μm .

8. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno il 99% in peso di solfato di sodio nella composizione comprende particelle di solfato di sodio aventi una dimensione da 300 μm a 700 μm .

9. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione ha una massa da 1500 mg a 2000 mg.

10. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione per compressa comprende un rivestimento; facoltativamente in cui il rivestimento comprende un copolimero di alcool polivinilico e polietilen glicole.

11. Composizione di compressa farmaceutica orale di

una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende almeno un eccipiente selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni; facoltativamente in cui (a) il livello di eccipiente totale nella composizione è inferiore al 40% in peso della composizione.

12. Composizione di compressa farmaceutica orale della rivendicazione 11, in cui la composizione per compressa comprende un disintegrante selezionato dal gruppo costituito da povidone, crospovidone, zucchero, saccarosio, destrosio, mannitolo e una loro combinazione.

13. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre un rivestimento e un disintegrante.

14. Metodo per preparare la composizione per compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13, il metodo comprendente le fasi di

a) miscelare almeno un sale di solfato e almeno un eccipiente; e

(b) comprimere la miscela risultante in una compressa;

in cui la fase di miscelazione comprende la miscelazione di un lotto di solfato di sodio, in cui almeno

il 95% in peso di solfato di sodio nel lotto comprende particelle di solfato di sodio aventi una dimensione da 150 μm a 1000 μm ; facoltativamente in cui l'eccipiente viene selezionato dal gruppo costituito da un disintegrante, un legante, un glidante, un lubrificante e loro combinazioni.

15. Composizione di compressa farmaceutica orale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13 per l'uso nell'indurre effetto lassativo in un soggetto o prevenire o trattare la costipazione in un soggetto; facoltativamente in cui la composizione viene deglutita direttamente dal soggetto; oppure il soggetto ingerisce per via orale una dispersione acquosa della composizione.

Per traduzione conforme al testo originale

Didascalia delle figure:

Figura 1

Tempo di disintegrazione (minuti) rispetto alla dimensione delle particelle di sodio solfato, dimensione delle particelle, tempo alla disintegrazione

Disintegration Time (min) vs. Sodium Sulfate Particle Size

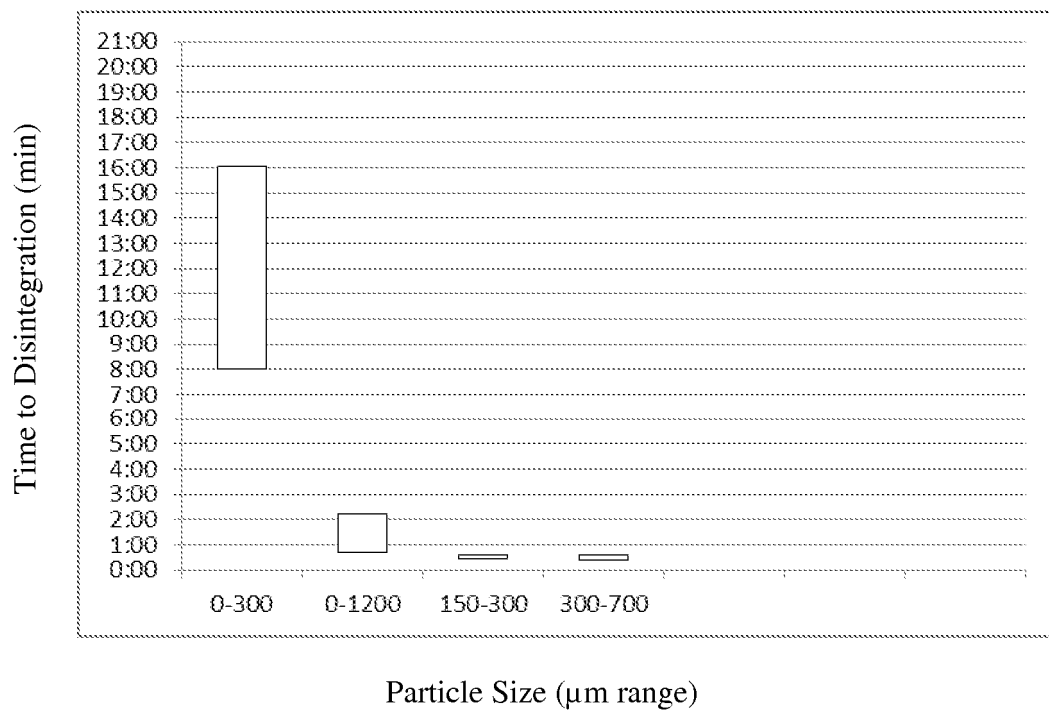


FIG. 1