



(51) МПК  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 33/08** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A61P 1/10** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010112483/15, 10.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 10.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 12.10.2007 EP 07254049.5  
 17.10.2007 US 60/980,549  
 09.11.2007 CN 200710186023.6  
 01.04.2008 GB 0805953.7

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2011 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 27.01.2013 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 0771562 A, 07.05.1997. US 6514537 B1, 04.02.2003. US 5631022 A, 20.05.1997. WO 03/074061 A, 12.09.2003. CHAPMAN, M.A.S. «Antibacterial activity of bowel-cleansing agents: Implications of antibacteroides activity of senna» British Journal of Surgery 82 (8), 1995, pp.1053, реферат.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.05.2010

(86) Заявка РСТ:  
 IB 2008/003199 (10.10.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2009/047633 (16.04.2009)

Адрес для переписки:  
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
 "НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову,  
 рег.№ 9

(72) Автор(ы):

**КСУ Хайджун (CN),  
 ДЬЯО Тьеджун (CN)**

(73) Патентообладатель(и):

**Ферринг Интернэшнл Сентер С.А. (CN)**

**(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА, СОДЕРЖАЩЕГО ЛИМОННУЮ КИСЛОТУ, ОКСИД МАГНИЯ, БИКАРБОНАТ КАЛИЯ И ПИКОСУЛЬФАТ НАТРИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ГРАНУЛЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ТАКИМ СПОСОБОМ, И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу изготовления композиции, содержащей бикарбонат калия и пикосульфат натрия,

который включает стадию нанесения путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушку указанных солей с образованием гранул, содержащих слой

пикосульфата натрия на ядре бикарбоната калия. Изобретение также относится к композиции, пригодной для получения композиции, обладающей слабительным действием, которая содержит гранулы, включающие слой пикосульфата натрия, нанесенный на ядро бикарбоната калия. Также изобретение относится к композиции, обладающей слабительным действием, и к способу ее получения, которая содержит гранулы гомогенной смеси лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и

пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента, при этом гранулы содержат слой пикосульфата натрия, нанесенный на ядро бикарбоната калия. Изобретение направлено на получение композиции, которая может быть использована для очистки кишечника перед рентгеновским исследованием, эндоскопией или хирургическим вмешательством, которая является гомогенной и обладает улучшенными характеристиками. 6 н. и 26 з.п. ф-лы, 2 ил., 3 пр.

RU 2 4 7 3 3 3 2 C 2

RU 2 4 7 3 3 3 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 33/08** (2006.01)**A61K 31/194** (2006.01)**A61P 1/10** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010112483/15, 10.10.2008**

(24) Effective date for property rights:

**10.10.2008**

Priority:

(30) Convention priority:

**12.10.2007 EP 07254049.5****17.10.2007 US 60/980,549****09.11.2007 CN 200710186023.6****01.04.2008 GB 0805953.7**(43) Application published: **20.11.2011 Bull. 32**(45) Date of publication: **27.01.2013 Bull. 3**(85) Commencement of national phase: **12.05.2010**

(86) PCT application:

**IB 2008/003199 (10.10.2008)**

(87) PCT publication:

**WO 2009/047633 (16.04.2009)**

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu, reg.№ 9**

(72) Inventor(s):

**KSU Khajdzhun (CN),****D'JaO T'edzhun (CN)**

(73) Proprietor(s):

**Ferring Internehshnl Senter S.A. (CH)**

(54) **METHOD OF MANUFACTURING PHARMACEUTICAL PRODUCT, CONTAINING CITRIC ACID, MAGNESIUM OXIDE, POTASSIUM BICARBONATE AND SODIUM PICOSULFATE, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, CONTAINING THUS OBTAINED GRANULES AND INTERMEDIATE COMPOUND**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to method of manufacturing compositions, containing potassium bicarbonate and sodium picosulfate, which includes stage of application by spraying sodium picosulfate solution on potassium bicarbonate and drying of said salts with formation of granules, containing sodium picosulfate layer on potassium bicarbonate core. Invention also relates to composition, suitable for obtaining composition, which possesses laxative action, which contains granules, including sodium picosulfate layer, applied on potassium bicarbonate core. Invention also relates to composition,

possessing laxative action, and to method of its obtaining, which contains granules of homogeneous mixture of citric acid, magnesium oxide, potassium bicarbonate and sodium picosulfate, and possibly sodium saccharin and/or orange flavouring agent, with granules containing sodium picosulfate, applied on potassium bicarbonate core.

EFFECT: invention is aimed at obtaining composition, which can be used for emptying of bowels before X-ray examination, endoscopy or surgery, which is homogeneous and possesses improved characteristics.

34 cl, 2 dwg, 3 ex

RU 2 4 7 3 3 3 2 C 2

RU 2 4 7 3 3 3 2 C 2

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу изготовления фармацевтического продукта, а также продуктам и промежуточным продуктам, получаемым таким способом.

Предшествующий уровень техники

5 Фармацевтический продукт, используемый для очистки кишечника перед рентгеновским исследованием, эндоскопией или хирургическим вмешательством, в настоящее время представлен на рынке под товарным знаком PICOLAX™. Этот фармацевтический продукт представляет собой белый порошок, который готовят в виде раствора (в воде) для введения. Требуемые свойства представляют собой сильное слабительное средство, которое является приятным на вкус. Этот фармацевтический продукт включает пикосульфат натрия (PS), стимулирующее слабительное средство, и безводную лимонную кислоту (CA) и оксид магния (MgO, легкий), которые вместе в растворе образуют цитрат магния, осмотическое слабительное средство, обладающее мощным слабительным действием.

Лекарственная форма для пероральной доставки находится в форме гранулы. Здесь термин "гранула(ы)" включает свободные частицы (такие как частицы, которые вместе могут быть названы порошком, включающим свободные частицы в форме порошка, который в области техники известен как "порошок для перорального введения"). Продукт является физической смесью шести исходных веществ, которые представляют собой лимонную кислоту (например, безводную лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты), оксид магния (например, оксид магния легкий), бикарбонат калия (KHCO<sub>3</sub>), пикосульфат натрия (NaPIC), сахарин натрия и апельсиновый корригент. Оксид магния "легкий" означает здесь оксид магния, имеющий кажущийся объем, такой что 15 г занимают от 75 до 180 мл, например 15 г занимают объем 150 мл.

Известный способ изготовления PICOLAX™ может включать следующие стадии. Гранулы оксида магния и лимонной кислоты готовят путем смешивания вместе двух реагентов - эта смесь известна как "первичная смесь". На другой стадии смешивают бикарбонат калия, пикосульфат натрия и воду или изготавливают смесь из них с получением влажной "предварительной смеси", которую затем сушат. На следующей стадии вкусоароматические ингредиенты апельсиновый корригент и сахарин натрия смешивают с предварительной смесью и первичной смесью. Этот известный способ имеет несколько связанных с ним проблем.

Во-первых, способ смешивания может привести в результате к проблемам, связанным с неомогенностью в конечном и промежуточных продуктах. В одном из аспектов используемые в данном описании термины "неомогенность" и "потеря гомогенности" относятся к потере однородности по содержанию активного вещества - пикосульфата натрия - например, в конечном продукте. Он также относится к потере однородности физических и морфологических свойств, таких как размер (диаметр) частиц или диапазон размеров или распределение по размерам частиц, гранул промежуточных продуктов и/или конечных продуктов. Гранулы промежуточного продукта представляют собой, например, гранулы первичной смеси или гранулы предварительной смеси.

Полагают, что гомогенность представляет собой по меньшей мере один из решающих факторов, обеспечивающих качество и характеристики конечного продукта, и полагают, что гомогенность (и неомогенность) продукта связана с используемыми способами смешивания. Таким образом, на первой стадии известного способа могут возникать несоответствия в размере и распределении гранул (т.е. может возникать неомогенность) вследствие низких связывающих свойств или свойств

агломерации между частицами лимонной кислоты и оксида магния (вызываемых, например, разницей в плотностях этих двух веществ). Кроме того, оксид магния остается на резервуаре смесителя, пластинах и так далее (нежели чем смешивается с лимонной кислотой). Таким образом, в известном способе в исходные материалы  
5 включают дополнительное количество оксида магния ("избыток") для компенсации потерь во время процесса смешивания. Избыток составляет, как правило, свыше 10%. Последнее приводит к экономическим затратам при более длительных периодах и когда производят большие количества продукции. Кроме того, требуется более  
10 длительное время обработки, и во время смешивания могут образовываться вредные для здоровья количества пыли.

На стадии предварительного смешивания потеря гомогенности получающихся в результате гранул может возникать вследствие растворения некоторого количества  
15 бикарбоната калия в гранулирующей среде - воде и в виду физической деградации (раздробления) частиц во время смешивания. Последнее может оказывать неблагоприятное воздействие на конечный продукт. Кроме того, длительное время обработки и множество стадий требуется для завершения этой стадии способа (что типично занимает от 15 до 24 часов).

20 Таким образом, существует потребность в улучшенном способе производства.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения разработали способ, который может уменьшать  
25 некоторые или все проблемы, связанные со способом предшествующего уровня техники, и, например, обеспечивать получение улучшенного продукта и/или значительное сокращение времени обработки.

Таким образом, в соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения  
30 предложен способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей гомогенную или по существу гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента, включающий:

а) сухое смешивание лимонной кислоты и оксида магния;

б) нанесение (например, распыление) раствора пикосульфата натрия на бикарбонат  
35 калия; и сушку указанных пикосульфата натрия и бикарбоната калия; и

в) смешивание по меньшей мере части продукта со стадии (а) с по меньшей мере  
частью продукта со стадии (б) и, возможно, сахаринатом натрия и/или апельсиновым  
корригентом.

В одном из примеров способ включает дополнительную стадию (г) смешивания  
40 продукта со стадии (в) с дополнительным количеством смеси, образованной путем сухого смешивания лимонной кислоты и оксида магния [например, некоторой части или всего оставшегося продукта способа, определенного на стадии (а)]; и/или продукта, образованного путем нанесения (например, распыления) раствора  
пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушки указанных пикосульфата натрия и  
45 бикарбоната калия [например, некоторой части или всего оставшегося продукта способа, определенного на стадии (б)].

Таким образом, в одном из аспектов предложен способ изготовления  
50 фармацевтической композиции, содержащей гомогенную или по существу гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента, включающий:

а) сухое смешивание лимонной кислоты и оксида магния;

б) нанесение (например, распыление) раствора пикосульфата натрия на бикарбонат

калия; и сушку указанных пикосульфата натрия и бикарбоната калия;

в) смешивание по меньшей мере части продукта со стадии (а) с по меньшей мере частью продукта со стадии (б) и, возможно, сахарином натрия и/или апельсиновым корригентом; и

г) смешивание продукта со стадии (в) с некоторой частью или всем оставшимся продуктом способа, определенного на стадии (а); и/или некоторой частью или всем оставшимся продуктом способа, определенного на стадии (б).

Продукт гомогенной или по существу гомогенной смеси лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента может находиться в форме гранул. Гранула(ы) может(гут) иметь диапазон размеров (диаметров) частиц или распределение по размерам (диаметрам) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Фармацевтическая композиция может находиться в форме гранул, имеющих, например, диапазон размеров (диаметров) частиц или распределение по размерам (диаметрам) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

Следует понимать, что используемый здесь термин "диаметр" не предназначен означать, что любые раскрытые здесь частицы и гранулы являются сферическими. Как ясно показано в приведенных графических материалах, гранулы могут быть, например, почти сферическими, в форме удлинённых сфер (эллипсоидные) и так далее. Предполагается, что используемый здесь термин "размер (диаметр)" означает самое короткое расстояние по прямой линии, проходящей от одной стороны к другой через центральную точку гранулы (например, сферы, почти сферы, удлинённой сферы, эллипсоида).

В соответствии с настоящим изобретением в еще одном аспекте предложена гранула или гранулы или фармацевтическая композиция, содержащая гомогенную или по существу гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и апельсинового корригента. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть использована для очистки кишечника перед рентгеновским исследованием, эндоскопией или хирургическим вмешательством. Гранула(ы) может(гут) иметь диапазон размеров (диаметров) частиц или распределение по размерам (диаметрам) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

Указанная(ые) гранула(ы) или фармацевтическая композиция могут быть распределены в виде саше.

Однородность по содержанию активного вещества - пикосульфата натрия - в грануле(ах) конечного продукта или фармацевтической композиции может иметь среднее значение приблизительно 0,0559% и 0,068% по массе (9,0-11,0 мг/дозу, из расчета дозы 16,1 г PICOLAX™).

В соответствии с настоящим изобретением в еще одном аспекте предложен фармацевтический препарат или фармацевтическая композиция, содержащая гранулы продукта гомогенной или по существу гомогенной смеси первой композиции, содержащей (первые) гранулы лимонной кислоты и оксида магния, как здесь описано (например, содержащей гранулы, включающие лимонную кислоту и оксид магния, где указанные гранулы содержат слой оксида магния, нанесенный на ядро лимонной

кислоты); и второй композиции, содержащей (вторые) гранулы бикарбоната калия и пикосульфата натрия, как здесь описано (например, содержащей гранулы, включающие пикосульфат натрия и бикарбонат калия, где указанные гранулы содержат слой пикосульфата натрия, нанесенный на ядро бикарбоната калия); и, возможно, сахарин натрия и/или апельсиновый корригент. Гранула(ы) продукта может(гут) иметь диапазон размеров частиц (диаметров) от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм. Гранула(ы) продукта может(гут) имеют однородность по содержанию пикосульфата натрия со средним значением от приблизительно 0,0559% до 0,068% по массе.

Способ по изобретению может включать стадию или стадии разделения (например, обработки, такой как просеивание), например, с получением бикарбоната калия подходящего размера и/или распределения по размерам - например, диапазон размеров (диаметров) частиц, такой как от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм - перед нанесением (например, распылением). Способ по изобретению может включать стадию или стадии разделения (например, обработки, такой как просеивание) с получением лимонной кислоты подходящего размера и/или распределения по размерам - например, диапазон размеров (диаметров) частиц, такой как от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм - перед смешиванием с оксидом магния.

В настоящем изобретении также предложен способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей гомогенную или по существу гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента (и/или способ изготовления композиции, содержащей лимонную кислоту и оксид магния), включающий стадию сухого смешивания лимонной кислоты и оксида магния (например, оксида магния легкого), с использованием средств для образования гомогенной смеси соединений, плотности которых значительно отличаются (таких как многомерный смеситель или трехмерный смеситель). Эти средства могут осуществлять смешивание с использованием трехмерного движения (например, известного как принцип Пауля Шатца (Paul Schatz)). Эти средства могут осуществлять смешивание с использованием трехмерного движения, которое комбинирует движение фигуры в виде восьмерки с вращением, приводя к тому, что вещества в смесителе двигаются ритмическим пульсирующим образом. Эти средства могут усиливать процесс агломерации между лимонной кислотой и оксидом магния. Эти средства (например, многомерный смеситель или трехмерный смеситель) могут быть закрыты во время смешивания, что может предотвращать попадание пыли или контаминацию. Эти средства (например, многомерный смеситель или трехмерный смеситель) могут осуществлять смешивание путем воздействия, при котором смесительный сосуд подвергается встряхиванию или движению (например, вращению) в трехмерном пространстве, а не путем использования пластин или лопастей в сосуде (как в обычном планетарном смесителе). Трехмерное движение может уменьшать повреждение частиц (и неоднородность размера продукта), ассоциированное с традиционными способами смешивания, например, вызываемое фрикционными силами между пластиной или лопастью и стенкой смесительного сосуда.

Лимонная кислота может быть загружена, например, одной партией в указанное средство для образования гомогенной или по существу гомогенной смеси соединений,

плотности которых значительно отличаются (такие как многомерный смеситель или трехмерный смеситель), перед добавлением оксида магния. Оксид магния может быть добавлен, например, в двух-шести, например четырех, партиях с перемешиванием между добавлениями каждой партии. Добавление MgO небольшими партиями ко  
5 всему количеству лимонной кислоты и перемешивание между каждым добавлением партии MgO могут усиливать процесс агломерации между лимонной кислотой и оксидом магния и/или гомогенность смеси продуктов и/или уменьшать потерю MgO.

Способ может включать стадию или стадии разделения (например, обработки, такой как просеивание), например, с получением лимонной кислоты, имеющей  
10 подходящий размер, и/или распределение по размерам - например, диапазон размеров (диаметров) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до  
15 приблизительно 850 мкм - перед смешиванием с оксидом магния. Способ, возможно, включает одну или более чем одну стадию разделения (например, просеивания), например, с получением композиции/гранул продукта, имеющих подходящий размер (диаметр) и/или распределение по размерам.

Композиция/гранулы (продукта) могут иметь размер (диаметр) частиц и/или  
20 распределение по размерам (диаметрам) частиц, которые совместимы с размером частиц или распределением по размерам частиц предварительной смеси или с продуктом со стадии нанесения (например, распыления) пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушки.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложены гранулы (например,  
25 гранулы, которые представляют собой агломерированные частицы) лимонной кислоты и оксида магния, имеющие диапазон распределения по размерам частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Гранулы  
30 могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором более 85%, например более 90%, например более 92%, частиц имеют размер (диаметр) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Гранулы  
35 могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 850 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%,  
40 например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 250 мкм. Гранулы могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%,  
45 частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 875 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 150 мкм. Гранулы могут иметь  
50 распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 900 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 100 мкм. Гранулы могут иметь диапазон размеров (диаметров) частиц, например, от  
приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Гранулы могут иметь размер или распределение по размерам, которое совместимо со смешиванием с продуктом со стадии нанесения (например, распыления) раствора

пикосульфата натрия на бикарбонат калия; и сушкой пикосульфата натрия и бикарбоната калия (например, на стадии б). Гранулы могут включать слой оксида магния, нанесенный на лимонную кислоту.

5 В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложена композиция, содержащая гранулы, включающие лимонную кислоту и оксид магния, где указанные гранулы содержат слой оксида магния, нанесенный на ядро лимонной кислоты. Толщина слоя оксида магния может составлять от 2 до 15 мкм, например от 5 до 10 мкм. Гранулы могут иметь ширину от 450 до 800 мкм (например, ширину от 500 до 700

10 мкм) в их самой широкой точке [т.е. по наиболее длинному расстоянию по прямой линии, соединяющей одну сторону гранулы с другой через центральную точку гранулы (например, сферы, почти сферы и так далее):

15 В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей гомогенную или по существу гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента (и/или способ изготовления композиции, содержащей бикарбонат калия и пикосульфат натрия), включающий стадию нанесения (например, распыления) раствора пикосульфата

20 натрия на бикарбонат калия; и сушку пикосульфата натрия и бикарбоната калия.

Бикарбонат калия может иметь диапазон размеров (диаметров) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Способ может включать стадию или стадии разделения (например, просеивания), например, с

25 получением бикарбоната калия, имеющего подходящий размер и/или распределение по размерам - например, диапазон размеров (диаметров) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

30 Пикосульфат натрия может находиться в водном растворе. Отношение по массе пикосульфат натрия: вода в растворе может составлять от 1:1 до 1:3, например от 1:1,3 до 1:2,5, например от приблизительно 1:1,5 до 1:2. Раствор пикосульфата натрия, например водный раствор, может быть нанесен (например, распылен) со скоростью от 1 до 20 мл/мин, предпочтительно от 10 до 12 мл/мин.

35 В одном из примеров пикосульфат натрия находится в водном растворе. Раствор, например водный раствор, может быть нанесен (например, распылен) на поверхность, например, гранул или частиц бикарбоната калия. Раствор, например водный раствор, может быть нанесен (например, распылен) в виде, например, микрокапель жидкости.

40 Бикарбонат калия может быть предварительно нагрет (например, перед нанесением (например, распылением) раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия), например, до температуры от 30° до 100°C, например от 30°C до 70°C, например от 30°C до 50°C. Пикосульфат натрия и бикарбонат калия может быть высушен, например, при температуре от, например, 30° до 100°C, например от 30°C до 70°C, например от 30° до 50°C, например 45°C. Сушка может быть осуществлена с использованием [например, применением, например, продувки] теплого или горячего

45 воздуха (например, при температуре от приблизительно 30° до 100°C, например от 30°C до 70°C, например от 30°C до 50°C). Сушка может быть осуществлена во время нанесения (например, распыления) и/или сразу либо по существу сразу после

50 нанесения (например, распыления). Может быть осуществлено одно или более чем одно (например, 2, 3, 4 или более) нанесение (путем, например, распыления) раствора пикосульфата натрия, где пикосульфат натрия и бикарбонат калия сушится во время

или сразу либо по существу сразу после каждого нанесения (распыления).

Нанесение (например, распыление) и сушка могут быть осуществлены, например, в барабанном аппарате для нанесения оболочки или другом аппарате для нанесения оболочки (например, аппарате с псевдооживленным слоем для нанесения оболочки), известном специалистам в данной области техники.

Нанесение (например, распыление) и сушка пикосульфата натрия и бикарбоната калия, таким образом, могут быть завершены в одну стадию с использованием одного и того же аппарата для нанесения оболочки вместо требуемых двух или более чем двух отдельных (смешивание, сушка) стадий, и/или двух или более чем двух отдельных аппаратов.

Способ может быть автоматизированным. Таким образом, можно избежать ручных операций, вновь обеспечивая сокращение общего времени осуществления способа.

Способ может включать стадию или стадии разделения (например просеивания) с получением продукта подходящего размера и/или распределения по размерам, например, диапазона размеров (диаметров) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь размер (диаметр) частиц и/или распределение по размерам (диаметрам) частиц, которые совместимы с размером или распределением по размерам частиц первичной смеси или продукта со стадии сухого смешивания лимонной кислоты и оксида магния. Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором более 85%, например более 90%, например более 92%, частиц имеют размер (диаметр) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от

приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 850 мкм; и/или при котором менее 5%,

например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 250 мкм. Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 875 мкм; и/или при котором менее 5%,

например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 150 мкм. Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 900 мкм; и/или при котором менее 5%,

например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 100 мкм. Композиция (продукт), содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, может иметь диапазон или распределение по размерам (диаметрам) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

Продукт или композиция, образованные путем нанесения (например распыления)

раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушки, могут находиться в форме гранул или частиц, обладающих улучшенной гомогенностью.

5 В соответствии с настоящим изобретением в еще одном из аспектов предложена композиция, содержащая гранулы, включающие пикосульфат натрия и бикарбонат калия, где эти гранулы содержат слой пикосульфата натрия, нанесенный на ядро бикарбоната калия. Гранулы могут быть, например, по существу эллипсоидными [например, в форме удлиненной сферы (см., например, Фиг.2)]. Гранулы могут быть по существу эллипсоидными по форме с самым коротким расстоянием по прямой 10 линии, соединяющей одну сторону гранулы с другой через центральную точку гранулы, составляющим от 100 до 500 мкм (например, от 200 до 400 мкм); и/или с самым длинным расстоянием по прямой линии, соединяющей одну сторону (конец) гранулы с другой через центральную точку гранулы, составляющим от 500 до 900 мкм (например, от 550 до 750 мкм).

15 В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложена предварительная смесь гранул пикосульфата натрия и бикарбоната калия, имеющих диапазон или распределение по размерам (диаметрам) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от 20 приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложена гранула или гранулы, содержащие слой пикосульфата натрия, нанесенный на бикарбонат калия. Гранулы могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором 25 более 85%, например более 90%, например более 92%, частиц имеют размер (диаметр) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм. Гранулы могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, 30 частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем приблизительно 850 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 250 мкм. Гранулы могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем 35 приблизительно 875 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 150 мкм. Гранулы могут иметь распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) 40 частиц более чем приблизительно 900 мкм; и/или при котором менее 5%, например менее 2%, например менее 1%, частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем приблизительно 100 мкм. Гранулы могут иметь диапазон размеров (диаметров) частиц, например, от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от 45 приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

Предварительная смесь гранул, полученная способами по настоящему изобретению, может иметь однородность по содержанию пикосульфата натрия (мг доза), которая вносит вклад в гомогенность конечного продукта. В настоящем 50 изобретении может быть предложена промежуточная композиция или предварительная смесь, содержащая бикарбонат калия и пикосульфат натрия, в форме гранул, которые имеют указанную однородность по содержанию пикосульфата натрия (мг доза), которая согласуется с однородностью гранул(ы) конечного

продукта или фармацевтической композиции (см. выше) и диапазоном размеров (диаметров) частиц от приблизительно 100 до приблизительно 900 мкм, например от приблизительно 150 до 875 мкм, например от приблизительно 250 до приблизительно 850 мкм.

5 Следует понимать, что здесь стадии способа могут относиться к стадиям (а), (б), (в) и так далее исключительно для ясности; нет явного или косвенного требования, касающегося последовательности стадий. Таким образом, например, способ стадии (а) может быть завершен до, после или по существу одновременно со стадией (б).

#### 10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано со ссылкой на следующие Примеры и графические материалы, где Фиг.1 демонстрирует картины сканирующей электронной микроскопии (SEM) и результаты энергодисперсионного рентгеноспектрального анализа (EDAX) для гранул первичной смеси лимонной кислоты и оксида магния в соответствии с одним из воплощений изобретения; и Фиг.2 демонстрирует картины SEM и результаты анализа EDAX для гранул предварительной смеси пикосульфата натрия и бикарбоната калия в соответствии с одним из воплощений изобретения.

20 Продукт PICOLAX™ представляет собой физическую смесь шести исходных веществ; они представляют собой лимонную кислоту (безводную), оксид магния легкий, бикарбонат калия ( $\text{KHCO}_3$ ), пикосульфат натрия, сахарин натрия и апельсиновый корригент.

25 На первой стадии известного способа изготовления PICOLAX™, как обсуждалось выше, сначала готовят "первичную смесь", содержащую оксид магния и лимонную кислоту. Отмеряют дополнительное количество оксида магния ("избыток") как часть загружаемого материала для компенсации потерь во время процесса смешивания. На второй стадии бикарбонат калия, пикосульфат натрия и воду смешивают или

30 перемешивают с получением "предварительной смеси". Гранулят предварительной смеси затем сушат. На третьей стадии вкусоароматические ингредиенты, представляющие собой апельсиновый корригент и сахарин натрия, подвергают смешиванию с предварительной смесью и первичной смесью.

35 В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения в способе также требуется несколько стадий.

#### Первичное смешивание

40 Было обнаружено, что в способе предшествующего уровня техники возникают несоответствия в размере и распределении по размерам гранул, по-видимому, вследствие низких связывающих свойств или свойств агломерации между частицами лимонной кислоты и оксида магния. В предшествующем уровне техники использовали оборудование, которое типично представляло собой барабанный смеситель или планетарную сухую мешалку, по-видимому, вызывая разделение двух компонентов и потери исходного вещества в форме частиц, например, оксида магния. Используя этот

45 известный способ, необходимо постоянно компенсировать потери путем добавления дополнительного количества оксида магния ("избыток") в количестве, типично составляющем более 10%, что приводит к экономическим потерям в течение длительных периодов и продукции больших количеств. Дополнительно, требуются

50 более длительные времена обработки, и во время смешивания могут создаваться вредные для здоровья количества пыли MgO. Способ в соответствии с предшествующим уровнем техники может приводить в результате к сложностям в очистке и/или плохому контролю размеру и распределению по размерам

частиц/гранул продукта.

Этап или стадия по настоящему изобретению включает сухое смешивание лимонной кислоты (СА) и оксида магния с получением "первичной смеси". В противоположность способам предшествующего уровня техники, лучше

5 агломерированная смесь может быть изготовлена путем смешивания лимонной кислоты и оксида магния с использованием, например, многомерного смесителя или трехмерного смесителя. Требовалось значительно меньше избытка. Трехмерные смесители известны и могут быть получены, например, от Laval Lab Inc., США.

10 Смесительный сосуд приводят в движение с использованием принципа движения в трехмерном пространстве (известного как принцип Пауля Шатца), который комбинирует движение в форме восьмерки с вращением, приводя к тому что вещества в миксере двигаются ритмическим пульсирующим образом. Это движение может смешивать порошки и грануляты с различными массами, размерами и свойствами

15 текучести.

В многомерном смесителе используется сильная физическая сила в отсутствие лопастей для смешивания веществ, а не встряхивающее устройство с механическим перемешиванием (как в планетарном сухом смесителе). Это может уменьшать

20 повреждение частиц (и неоднородность размеров продукта), вызываемое фрикционными силами между лопастью или лопаткой перемешивающего устройства и стенкой смесительного сосуда. Также уменьшается образование пыли в результате повреждения частиц, которое, как полагают, влияет на гомогенность конечного продукта, и/или налипание на внутреннюю стенку смесительного сосуда. Кроме того,

25 очистка значительно облегчается, поскольку необходимо очищать только гладкую внутреннюю поверхность (отсутствие перемешивающего устройства, которое необходимо очищать).

Использованию многомерного смесителя или трехмерного смесителя сопутствуют

30 подходящие настройки рабочих параметров, таких как скорость вращения, время смешивания и частота добавления вещества.

Таким образом, новый способ позволяет избежать или значительно уменьшить проблемы, с которыми сталкиваются в способе предшествующего уровня техники.

#### Предварительное смешивание

35 На второй стадии способа предшествующего уровня техники, когда готовят предварительную смесь, пикосульфат натрия подвергают влажному смешиванию с бикарбонатом калия. Во время влажного смешивания часть бикарбоната калия растворяется, а часть разбивается в перемешивающем устройстве; эти действия

40 приводят в результате к избытку тонкодисперсного порошка бикарбоната калия в предварительной смеси после сушки. Полагают, что в результате этого происходит потеря гомогенности продукта, поскольку слишком крупные частицы или гранулы содержат меньшее количество пикосульфата натрия, тогда как слишком тонкодисперсные частицы или гранулы высушенной смеси содержат слишком много

45 пикосульфата натрия; полагают, что эти крайние случаи влияют на гомогенность продукта. Для известного способа также требуется, чтобы влажную смесь сушили в течение значительного периода времени. Для известного способа также требуется несколько ручных стадий с сопутствующим риском контаминации продукта и

50 возрастающих опасений, касающихся безопасности для оператора.

В соответствии с одним или более чем одним аспектом настоящего изобретения способ включает стадию нанесения (например, распыления) раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушку пикосульфата натрия и бикарбоната калия.

Этот способ смешивания можно рассматривать как сходный со способом нанесения оболочки. Способ смешивания/нанесения оболочки может быть осуществлен с использованием автоматического барабанного аппарата для нанесения оболочки, например, с подходящей корректировкой рабочих параметров, проводимой для

5 контроля уровня нанесения оболочки.  
Таким образом, раствор (например, водный раствор) пикосульфата натрия может быть распылен на бикарбонат калия; и указанные пикосульфат натрия и бикарбонат калия (т.е. гранулы предварительной смеси с оболочкой) могут быть высушены в том же самом аппарате. Это может приводить к значительному сокращению времени производства; например, "предварительная смесь" пикосульфата натрия и бикарбоната калия может быть приготовлена в течение приблизительно 3 часов [а не в течение приблизительно 15-24 часов при использовании способа предшествующего

15 уровня техники].  
Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что может происходить значительное уменьшение неомогенности гранул продукта в соответствии со следующим. Раствор пикосульфата натрия может быть распылен почти равномерно на поверхность гранул  $\text{KHCO}_3$  и высушен сразу после нанесения (например, распыления), и количество тонкоизмельченного порошка может быть уменьшено. Гранулы с меньшей вероятностью уменьшаются из-за, например, разрушения частиц/гранул во время процесса типа нанесения оболочки. Кроме того, поскольку гранулы с оболочкой могут быть высушены сразу же или по существу сразу же, например, теплым воздухом, тогда образование тонкодисперсного порошка и пыли может быть значительно снижено.

20 Далее, способ по изобретению может включать смешивание сахарина натрия, апельсинового корригента, части первичной смеси и предварительной смеси с последующим объединением в пропорции с первичной смесью (и смешиванием) с получением основной массы конечного гомогенного продукта.

30 Таким образом, в раскрытом изобретении может быть предложено значительное улучшение одной, двух или более чем двух стадий в способе смешивания. В нем может быть предложен более эффективный способ улучшенного качества и воспроизводимости (например, в отношении однородности активного вещества). В нем может быть предложен способ, обладающий сниженным риском загрязнения и/или потери вещества, и/или с меньшим числом ручных операций. В нем может быть предложен способ, требующий значительно сокращенного времени проведения процесса.

40 Способ в соответствии с настоящим изобретением может улучшать гомогенность промежуточных продуктов первичной смеси и стадии смешивания предварительной смеси, а также конечного продукта.

Настоящее изобретение далее описано со ссылкой на следующие примеры.

#### ПРИМЕР 1 - Способ

45 Бикарбонат калия просеивают через сита размером 250 мкм и 600 мкм. Взвешивают очищенную воду, и пикосульфат натрия растворяют в воде с образованием раствора пикосульфата натрия для стадии предварительного смешивания. Раствор пикосульфата натрия и бикарбоната калия превращают в гранулят с использованием барабанного аппарата для нанесения оболочки (такие аппараты для нанесения оболочки хорошо известны в данной области техники). Гранулы бикарбоната калия загружают в аппарат для нанесения оболочки и определенное количество раствора пикосульфата натрия распыляют на поверхность гранул во время работы данного

аппарата для нанесения оболочки. Частицы с оболочкой затем сушат горячим воздухом. По окончании процесса нанесения оболочки получают высушенные гранулы предварительной смеси объединенных пикосульфата натрия и бикарбоната калия. На Фиг.2 показаны картины SEM и результаты EDAX для гранул

5

предварительной смеси, полученных этим способом.  
Оксид магния и лимонную кислоту смешивают с образованием гранул первичной смеси с использованием трехмерного сухого смесителя. Лимонную кислоту загружают в смеситель и добавляют оксид магния легкий. Вещества в смесителе смешивают

10

традиционным рабочим способом. На Фиг.1 показаны картины SEM и результаты EDAX для гранул первичной смеси, полученных этим способом.  
Апельсиновый корригент и сахарин натрия смешивают с предварительной смесью и известным количеством первичной смеси с образованием смеси корригентов. Эту смесь корригентов затем объединяют в пропорции с первичной смесью и смешивают.

15

Этот объединенный порошок конечной смеси загружают в саше из фольги и упаковывают в картонные коробки с использованием способов, известных в данной области техники.  
Следует отметить, что специалист в данной области техники легко может

20

определить количество используемого реагента и т.д. (например для способа

производства в более крупных масштабах) в зависимости от желаемого количества продукта.  
Пример 2 - Препараты

25

Следующие препараты готовили описанным выше способом. Каждое саше из фольги содержит следующие ингредиенты.

Реагент	Пример 2a	Пример 2b (16,1 г саше)	Пример 2c
Пикосульфат натрия	9 мг	10 мг	11 мг
Гидрокарбонат калия	0,45 г	0,5 г	0,55 г
Оксид магния легкий	3,15 г	3,5 г	3,85 г
Лимонная кислота	10,8 г	12 г	13,2
Сахарин натрия	54 мг	60 мг	66 мг
Апельсиновый корригент*	54 мг	60 мг	66 мг

30

\* натуральный, высушенный распылением апельсиновый корригент, который включает бутилированный гидроксанизол.

35

Пример 3 - картины SEM и результаты анализа EDAX

Картины SEM и EDAX взяты в Electron Microscope Lab в Instrumentation Analysis and Research Centre, Sun Yat-sen University, China.

На Фиг.1 показаны картины SEM и результаты анализа EDAX для гранул первичной смеси лимонной кислоты и оксида магния в соответствии с воплощением изобретения, изготовленных способом Примера 1.

40

Эти картины демонстрируют, что элемент MgO обнаружен на внешней оболочке гранулы. Черно-белая фотография (электронное изображение 1) демонстрирует почти сферическую гранулу, которая разрезана в плоскости для демонстрации ядра гранулы и оболочки. Другая фотография (Mg Ka 1\_2) демонстрирует положение элемента Mg (более яркие/белые точки). При сравнении двух фотографий ясно видно из вырезанной части, что ядро гранулы имеет очень мало элемента MgO (следовое количество вследствие контаминации во время разрезания образца в способе изготовления для EDAX), тогда как оболочка включает большое количество MgO. Суммарный спектр (Sum Spectrum) демонстрирует суммарное количество элемента MgO на поверхности гранулы (срез и оболочка).

50

Кроме того, черно-белая фотография ясно демонстрирует, что гранула имеет

кристаллическое ядро лимонной кислоты и белую оболочку из MgO. Толщина слоя оболочки MgO, которая может быть рассчитана по черно-белой фотографии (например с использованием линейки), составляет 5-10 мкм.

На Фиг.2 показаны картины SEM и результаты анализа EDAX для гранул предварительной смеси пикосульфата натрия и бикарбоната калия в соответствии с воплощением изобретения, изготовленных способом Примера 1.

Картины демонстрируют, что элемент S (т.е. пикосульфат натрия) ясно обнаруживается на оболочке, а элемент K (т.е. бикарбонат калия) ясно обнаруживается на ядре. Черно-белая фотография (электронное изображение 1) демонстрирует гранулу предварительной смеси, которую разрезали для демонстрации ядра гранулы и оболочки гранулы. Фотография S Ka 1 демонстрирует положение элемента S на грануле (точки). Ясно видно, что большая часть элемента S занимает оболочку; небольшое количество элемента S на плоскости среза представляет собой контаминацию, вызванную процедурой разрезания в способе изготовления образца для EDAX. Фотография K Ka 1 демонстрирует положение элемента K на/в грануле (точки); можно видеть, что плоскость среза (ядро гранулы) имеет больше элемента K, чем оболочка. K Ka 1 и S Ka 1 подтверждают то, что оболочка включает как элемент K, так и S, свидетельствуя о том, что слой пикосульфата натрия является очень тонким (поскольку его количество очень мало - только 2% в соответствии с этим препаратом предварительной смеси). Черно-белая фотография ясно демонстрирует, что гранула имеет (кристаллическое) ядро бикарбоната калия и (белую) оболочку пикосульфата натрия. Эта гранула может быть описана как по существу эллипсоидная.

#### Формула изобретения

1. Способ изготовления композиции, содержащей бикарбонат калия и пикосульфат натрия, включающий стадию нанесения путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушку указанных пикосульфата натрия и бикарбоната калия, с образованием гранул, содержащих слой пикосульфата натрия на ядре бикарбоната калия.

2. Способ по п.1, где бикарбонат калия имеет диапазон размеров (диаметров) частиц от 100 мкм до 900 мкм.

3. Способ по п.1 или 2, при котором бикарбонат калия предварительно нагревают перед нанесением путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия.

4. Способ по п.1 или 2, при котором пикосульфат натрия и бикарбонат калия сушат при температуре от 30° до 100°C.

5. Способ по п.1 или 2, при котором сушку осуществляют во время нанесения путем распыления и/или сразу либо, по существу, сразу после нанесения путем распыления.

6. Способ по п.1 или 2, при котором осуществляют два или более нанесений раствора пикосульфата натрия, причем пикосульфат натрия и бикарбонат калия сушат во время или сразу либо, по существу, сразу после каждого нанесения.

7. Способ по п.1, где гранулы имеют распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором более 85% частиц имеют размер (диаметр) частиц от 100 мкм до 900 мкм.

8. Способ по п.1 или 7, где гранулы имеют распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5% частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем 900 мкм; и/или при котором менее 5% частиц имеют размер (диаметр) частиц менее

чем 100 мкм.

9. Способ по п.1 или 2, где пикосульфат натрия находится в водном растворе.

10. Композиция, пригодная для получения фармацевтической композиции, обладающей слабительным действием, содержащая гранулы, включающие пикосульфат натрия и бикарбонат калия, где указанные гранулы содержат слой пикосульфата натрия, нанесенный на ядро бикарбоната калия.

11. Композиция по п.10, содержащая гранулы пикосульфата натрия и бикарбоната калия, имеющие диапазон размеров (диаметров) частиц или распределение по размерам (диаметрам) частиц от 100 мкм до 900 мкм.

12. Композиция по п.10, где гранулы имеют распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором более 85% частиц имеют размер (диаметр) частиц от 100 мкм до 900 мкм.

13. Композиция по п.10 или 12, где гранулы имеют распределение по размерам (диаметрам) частиц, при котором менее 5% частиц имеют размер (диаметр) частиц более чем 900 мкм; и/или при котором менее 5% частиц имеют размер (диаметр) частиц менее чем 100 мкм.

14. Способ изготовления фармацевтической композиции, содержащей гомогенную или, по существу, гомогенную смесь лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахарина натрия и/или апельсинового корригента, включающий:

а) сухое смешивание лимонной кислоты и оксида магния;

б) нанесение путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушку указанных пикосульфата натрия и бикарбоната калия, с образованием гранул, содержащих слой пикосульфата натрия на ядре бикарбоната калия; и

в) смешивание по меньшей мере части продукта со стадии (а) с по меньшей мере частью продукта со стадии (б) и, возможно, сахаринатом натрия и/или апельсиновым корригентом.

15. Способ по п.14, где стадия (а) включает сухое смешивание лимонной кислоты и оксида магния с использованием средства для образования гомогенной смеси соединений, плотности которых значительно отличаются, где указанное средство для образования гомогенной смеси соединений, плотности которых значительно отличаются, представляет собой многомерный смеситель или трехмерный смеситель.

16. Способ по п.15, где указанное средство усиливает процесс агломерации между лимонной кислотой и оксидом магния.

17. Способ по п.15 или 16, при котором лимонную кислоту загружают в виде одной партии в указанное средство для образования гомогенной или, по существу, гомогенной смеси соединений, плотности которых значительно отличаются, перед добавлением оксида магния.

18. Способ по п.17, при котором оксид магния добавляют партиями в одну партию лимонной кислоты при перемешивании между добавлениями каждой партии.

19. Способ по п.15 или 16, где лимонная кислота имеет диапазон размеров (диаметров) частиц от 100 мкм до 900 мкм.

20. Способ по п.15, где указанное средство для образования гомогенной смеси соединений, плотности которых значительно отличаются, представляет собой безлопастной и/или безлопаточный смеситель.

21. Способ по п.14 или 15, где стадия (б) включает способ по любому из пп.1-9.

22. Способ изготовления фармацевтической композиции по п.14, включающий дополнительную стадию (г) смешивания продукта со стадии (в) с дополнительным

количеством смеси, полученной путем сухого смешивания лимонной кислоты и оксида магния; и/или продукта, полученного нанесением путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушки указанных пикосульфата натрия и бикарбоната калия.

5 23. Способ по п.22, где дополнительное количество смеси лимонной кислоты и оксида магния включает некоторое количество продукта со стадии (а) или весь продукт со стадии (а), и/или его получают способом по любому из пп.15-19.

10 24. Способ по п.22 или 23, где дополнительное количество продукта, полученного нанесением путем распыления раствора пикосульфата натрия на бикарбонат калия и сушки, включает некоторое количество продукта со стадии (б) или весь продукт со стадии (б), и/или его получают способом по любому из пп.1-9.

15 25. Фармацевтическая композиция, обладающая слабительным действием, содержащая гранулы гомогенной или, по существу, гомогенной смеси лимонной кислоты, оксида магния, бикарбоната калия и пикосульфата натрия и, возможно, сахараина натрия и/или апельсинового корригента, где гранулы содержат слой пикосульфата натрия на ядре бикарбоната калия.

20 26. Фармацевтическая композиция по п.25, где гранула(ы) имеет(ют) диапазон размеров (диаметров) частиц от 100 до 900 мкм.

27. Фармацевтическая композиция по п.25 или 26, где гранула(ы) имеет(ют) однородность по содержанию пикосульфата натрия со средним значением от 0,0559% до 0,068% по массе.

25 28. Фармацевтическая композиция, обладающая слабительным действием, полученная или получаемая способом по любому из пп.14-24.

30 29. Фармацевтическая композиция, обладающая слабительным действием, содержащая гранулы продукта, состоящего из гомогенной или, по существу, гомогенной смеси первой композиции, содержащей гранулы лимонной кислоты и оксида магния; и второй композиции по любому из пп.10-13, содержащей гранулы бикарбоната калия и пикосульфата натрия; и, возможно, сахараина натрия и/или апельсинового корригента.

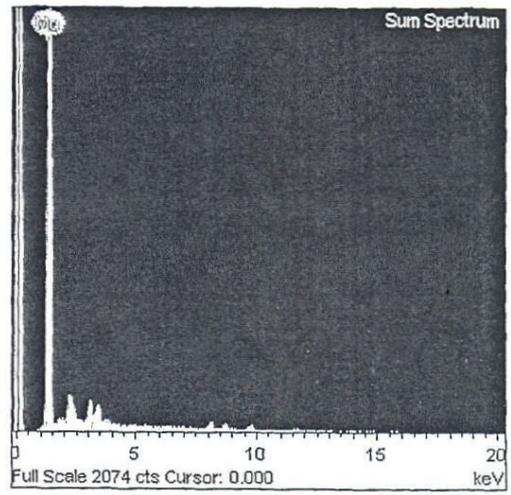
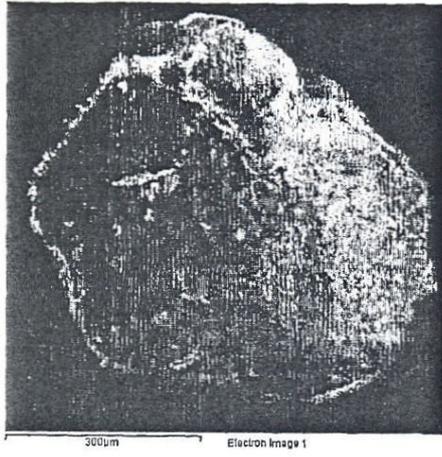
35 30. Фармацевтическая композиция по п.29, где гранула(ы) продукта имеет(ют) диапазон размеров (диаметров) частиц от 100 до 900 мкм.

31. Фармацевтическая композиция по п.29 или 30, где гранула(ы) продукта имеет(ют) однородность по содержанию пикосульфата натрия со средним значением от 0,0559% до 0,068% по массе.

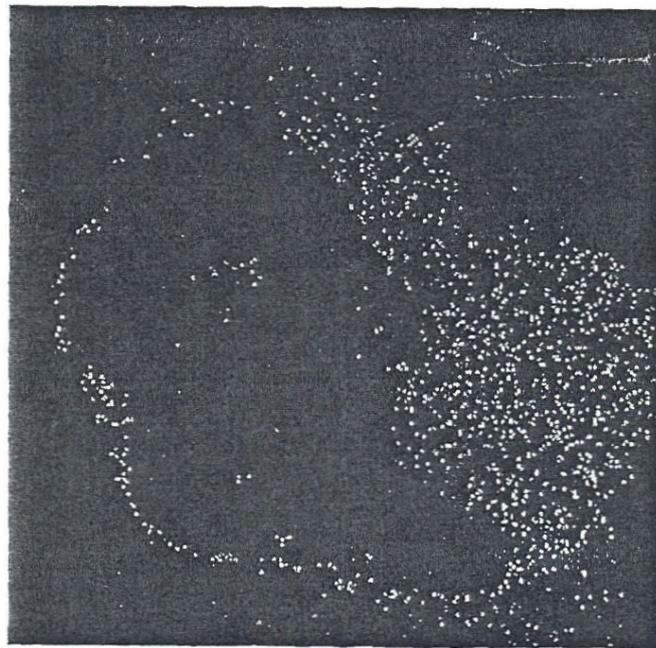
40 32. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25, 28 или 29 для применения в качестве слабительного средства.

45

50

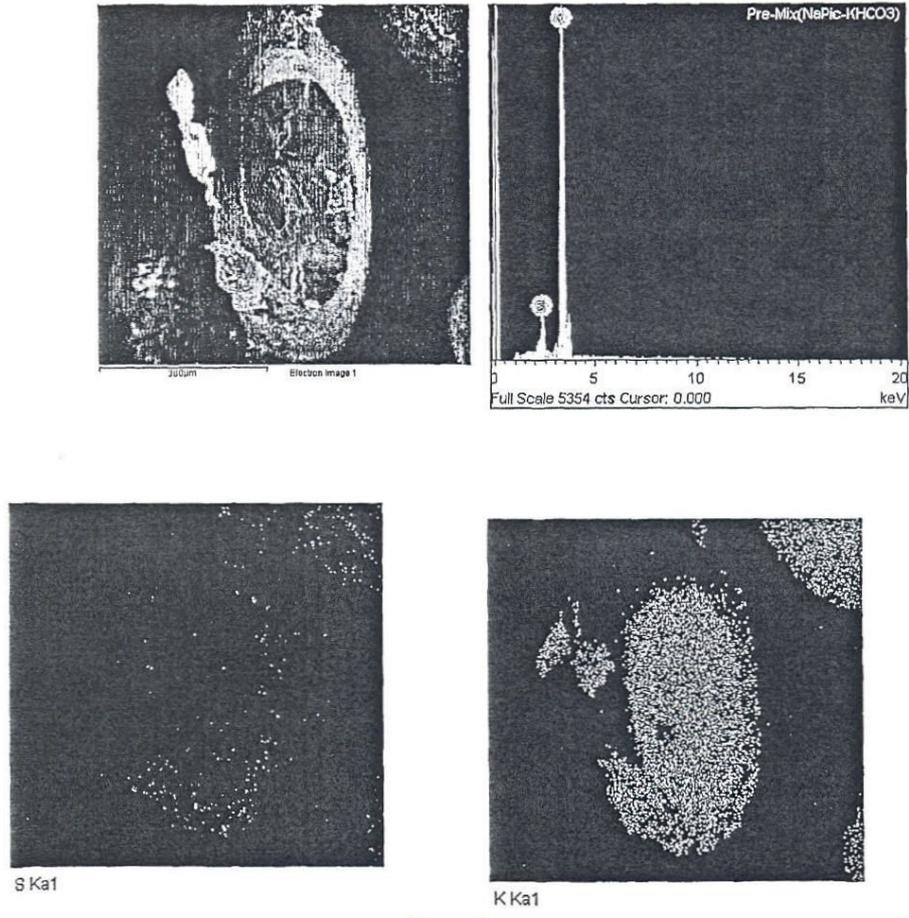


15



Mg Ka1\_2

Фиг. 1



Фиг. 2