

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 108135 (13) C2**
(51) МПК**A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2013 07039	(72) Винахідник(и):	Стейн Пітер (US/GB), Кокс Іен (GB), Сміт Семюель (GB), Джонс Лейтон (GB), Плессль Йорг (DE/GB)
(22) Дата подання заявки:	04.11.2011	(73) Власник(и):	НОРДЖІН БВ, Hogehilweg 7, NL-1101 CA Amsterdam Zuid- Oost, The Netherlands (NL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2015	(74) Представник:	Марченко Віталій Омелянович, реєстр. №10
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1018647.6, 61/412,109, 1104049.0, 1107626.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/102364 A1, 03.11.2005 WO 97/03685 A1, 06.02.1997
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.11.2010, 10.11.2010, 09.03.2011, 06.05.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB, US, GB, GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2013, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2015, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/GB2011/001560, 04.11.2011		

(54) ТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРИЙОМУ ВСЕРЕДИНУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ АБО ПІДТРИМАННЯ ЗДОРОВОГО СТАНУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЗА ЇЇ ДОПОМОГОЮ (ВАРІАНТИ) ТА УПАКОВКА, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ**(57) Реферат:**

Винахід стосується твердої композиції для прийому всередину у вигляді твердої форми, що містить поліетиленгліколь і, крім того, тверду речовину, таку як маніт. Композиція може застосовуватися для профілактики у здорових пацієнтів порушень з боку шлунково-кишкового тракту, таких як констипація.

UA 108135 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується твердих складів (композицій), зокрема, жувальних або смоктальних твердих складів (наприклад, таблеток), що містять поліетиленгліколь (ПЕГ) і маніт або іншу тверду речовину. Зокрема, склади (композиції) являють собою тверді низькодозові лікарські форми для тривалого прийому здоровими пацієнтами з метою підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту і профілактики шлунково-кишкових розладів.

Рівень техніки

ПЕГ добре відомий у фармацевтиці як сполука, що застосовується або у невеликих кількостях при низькій молекулярній масі (наприклад, ПЕГ 400) як допоміжна речовина або у великих дозах у водному розчині при більш високій молекулярній масі (наприклад, ПЕГ 3350 або 4000 Да) як активна речовина при використанні у проносних препаратах або препаратах для лікування кишечника, часто у поєднанні з іншими речовинами, що змінюють осмотичний тиск крові, або електролітами. У багатьох країнах у продажу є різноманітні продукти подібного роду на основі ПЕГ і електролітів. Прикладом подібного продукту є MOVICOL (zareєстрована торговельна марка групи компаній Norgine, продається у Великій Британії компанією Norgine Limited, Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, Велика Британія). MOVICOL постачається у пакетах-саше, що містять 13,8 г порошку для приготування розчину для прийому всередину. Кожний пакет-саше містить: 13,250 г Макроголю (поліетиленгліколю (ПЕГ)) 3350, 0,3507 г хлориду натрію, 0,1785 г гідрокарбонату натрію та 0,0466 г хлориду калію. Це стандартна доза MOVICOL. Він також містить смакову добавку і підсолоджувач. MOVICOL присутній на ринку з 1995 року.

Так само як і у пацієнтів, що потерпають від констипації, було показано, що даний препарат у високих дозах здійснює проносний вплив на здорових добровольців. Наприклад, Flourie та співавт. (Flourie, B et al, Gastroenterol. Clin. Biol, 1994, 18, A108) показали, що маса випорожнення та частота випорожнення суттєво збільшуються у здорових пацієнтів, які приймали водний розчин ПЕГ з електролітами (хлоридом натрію, гідрокарбонатом натрію та хлоридом калію) у кількості 26 г на день.

Hudziak та співавт. (Hudziak, H. et al, Gastroenterol. Clin. Biol., 1996, 20, 418-423) показали, що у здорових пацієнтів, які приймали водний розчин 20 г ПЕГ 4000 на день (без допоміжних електролітів) спостерігалось значне підвищення частоти випорожнення. Також було показано, що середня маса випорожнення також збільшувалася.

Інколи розчини ПЕГ і електролітів містять, окрім ПЕГ, іншу речовину, що змінює осмотичний тиск крові, для посилення проносної дії розчину. Наприклад, Bernier і Donazzolo (Bernier, J-J., and Donazzolo, Y., Gastroenterol Clin. Biol, 1997, 21, 7-11) повідомляли, що прийом водного розчину у дозі 5,9 г ПЕГ 3350 на день у присутності електролітів (5,9 г ПЕГ на день і 146 мг хлориду натрію, 568 мг сульфату натрію, 75 мг хлориду калію, 168 мг гідрокарбонату натрію) протягом семи днів приводить до розрідження випорожнення у здорових пацієнтів. Однак, присутність сульфату натрію (іншої речовини, що змінює осмотичний тиск крові) у препаратах, використовуваних у даному дослідженні, затримує дію ПЕГ, і тому описані в цьому документі результати є невизначеними. Більше того, сульфат натрію надає смакового відчуття, яке зазвичай вважається неприємним.

У переважній більшості опублікованих робіт, включаючи згадані вище, які стосуються препаратів на основі ПЕГ для прийому всередину, ПЕГ приймається у вигляді розчину/суспензії у воді. Прийом композицій в вигляді розчинів або суспензії у багатьох випадках виявляється менш зручним, ніж приймання твердої композиції, оскільки при прийомі розчинів і суспензій пацієнт змушений носити з собою велику кількість композиції або скористуватися посудиною та джерелом рідини. Особливо, у випадку композицій, які можливо знадобиться приймати декілька разів на день і/або у момент часу за вибором хворого, тверді композиції є більш прийнятними для пацієнта.

Тверді ПЕГ-вміщуючі препарати для прийому у вигляді твердої лікарської форми описані в деяких патентних заявках. Наприклад, у WO2005/102364 описується тверда фармацевтична композиція, що містить ПЕГ і електроліти для лікування констипації, надмірного ущільнення випорожнення, затримки випорожнення, утворення кишкових газів і спазмів, здуття кишечника або для очищення ободової кишки, в якій вміст ПЕГ складає від 80 до 99,5 % від маси композиції. У WO2006/122104 описуються можливі діапазони інгредієнтів для твердої проносної композиції для товстої кишки, що містить ПЕГ та інші різні інгредієнти. У WO2006/122104 висловлюється ідея про загальну щоденну дозу ПЕГ для м'якого очищення кишечника, що складає від 10 до 100 г ПЕГ.

На сьогодні продукти на основі ПЕГ для прийому в твердій формі вже вийшли на ринок. Це стало можливим з декількох причин. Приготування твердих лікарських форм, які одночасно

мають хорошу структурну цілісність (тобто достатню твердість для спільного утримування) і спокійно розжовуються пацієнтом (тобто твердість їх не настільки велика, щоб утруднити прийом лікарської форми пацієнтом), не є достатньо очевидним. Для досягнення правильного ступеня твердості потрібний окремий облік того випадку, коли хворий, який

5 приймає твердий склад (композицію), перебуває у похилому віці або є немичним і коли у хворого порушена жувальна здатність. Відомо, що додавання допоміжних речовин до твердих лікарських форм сприяє досягненню в результаті задовільних властивостей.

Крім того, тверда лікарська форма повинна мати гарні технологічні властивості (мінімальне нашарування або ламінування таблеток або прилипання до таблетуючих машин), а допоміжні речовини не повинні надавати неприємного смаку або смакового враження складу (композиції). Таким чином, складання твердої лікарської форми ПЕГ, яка має гарні технологічні властивості та добре підходить для пацієнта, представляє певні труднощі.

Більше того, кількість ПЕГ, яка була б необхідною для прийому з метою виліковування констипації або в якості препарату для очищення кишечника, вимагало б прийому надмірно великої кількості стандартних твердих лікарських форм для того, щоб пацієнт, який приймає

15 суттєву кількість ПЕГ, отримав необхідний проносний ефект.

Для гарного дотримання хворим режиму лікування він не повинен відчувати дискомфорт або незручність при прийомі лікарської форми. Особливо це стосується випадку, коли хворий є здоровим в інших відношеннях (тобто у контексті даного винаходу має звичайну кишкову перистальтику), оскільки такі хворі, ймовірно, припинять прийом композиції, яка або викликає дискомфорт або незручність при прийомі або після прийому такої композиції виникають порушення з боку шлунково-кишкового тракту, що створюють неприємні відчуття.

Суть винаходу

На даний час автори винаходу дивним чином виявили, що існує можливість розробити твердий склад (композицію) для перорального прийому у вигляді твердої речовини, що містить непроносну відносно низьку (менше 6 г ПЕГ на день) дозу ПЕГ, яка підходить для тривалого прийому здоровими пацієнтами.

Відповідно, даний винахід забезпечує твердий склад (композицію) для прийому всередину у вигляді твердої речовини, що містить:

30 (a) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою у діапазоні від 2000 до 10000 Да; і

(b) 10-40 мас. % твердої речовини.

Винахід забезпечує твердий склад (композицію) для прийому всередину у вигляді твердої речовини, що містить:

35 (a) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою у діапазоні від 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас. % твердої речовини (яка іноді іменується у даному документі "твердою речовиною компоненту (b)");

40 (c) і, необов'язково, решта у кількості до 100 мас. % приходить на додаткові допоміжні речовини, такі як смакові добавки, підсолоджувачі та ковзні речовини.

У даному документі под "мас. % (% по масі)" компоненту розуміється доля, що виражається у відсотках, яку складає маса відповідного компоненту від загальної маси твердого складу (композиції).

Даний винахід, крім того, забезпечує твердий склад (композицію) для прийому всередину у вигляді твердої речовини, що містить:

45 (a) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою у діапазоні від 2000 до 10000 Да; і

(b) 10-40 мас. % твердої речовини, вибраної з групи, яка включає сорбіт, лактозу, декстрати, целюлозу, ксиліт, мальтит, маніт.

50 Даний винахід, крім того забезпечує твердий склад (композицію) для прийому всередину у вигляді твердої речовини, що містить:

(a) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою у діапазоні від 2000 до 10000 Да; і

55 (b) 10-40 мас. % твердої речовини, вибраної з групи, яка включає: сорбіт, лактозу, лактозу і крохмаль (наприклад, сполука, що містить моногідрат лактози та маїсовий крохмаль, така як Starlac®), декстрати, целюлозу (наприклад, мікрористалічну целюлозу), ксиліт, мальтит, маніт.

Переважно, тверда речовина компоненту (b) складає більше 10 мас. %, переважно, більше 12 мас. %, більш прийнятно, більше 15 % (наприклад, від 15 % до 17 %) від маси твердого складу (композиції). Переважно, масове співвідношення компоненту (a) до компоненту (b) складає від 1,25:1 до 9:1, переважно, від 2:1 до 7:1, більш прийнятно, від 4:1 до 6:1. У

переважних варіантах втілення співвідношення компоненту (а) до компоненту (b) складає приблизно 5:1.

Переважно, твердий склад (композиція) є жувальним і/або смоктальним. Він може перебувати у вигляді твердої таблетки, наприклад, жувальної та/або смоктальної таблетки.

Дивним чином було виявлено, що твердий склад (композиція) винаходу є приємним жувальним або смоктальним складом (композицією), має гарний смак, структурну цілісність і вигідними технологічними властивостями. Під виразом "жувальний" або "смоктальний" у даному документі розуміється твердий склад (композиція) для прийому всередину, який можна жувати або смоктати в роті, так що перший етап процесу травлення розпочинається у порожнині роту. Склади (композиції) даного винаходу зазвичай не призначені для проковтування у цілому вигляді без початкового розщеплення. У даному документі порошковий склад (композиція) вважається непридатним для введення у вигляді твердої форми, особливо, тіклади (композиції), для яких необхідне приготування попереднього розчину або суспензії в рідині (наприклад, воді) або доставляння в альтернативному середовищі або контейнері. Склад (композиція) винаходу переважно не є шипучою при контакті з водою.

Склади (композиції) винаходу переважно, по суті, не містять електролітів. Склади (композиції) винаходу, які, по суті, не містять електролітів, можуть бути особливо корисними для тих пацієнтів, які є здоровими (тобто у контексті даного винаходу мають нормальну кишкову перистальтику), але які страждають від гіпертонії або іншого розладу та дотримуються малосольової дієти. Наприклад, переважно, щоб вони, по суті, не містили хлориду натрію, хлориду калію та гідрокарбонату натрію. Переважно, щоб вони, по суті, не містили сульфатів або фосфатів, наприклад, особливо переважніклади (композиції), які, по суті, не містять сульфату натрію. Переважно, щобклади (композиції) винаходу, по суті, не містили карбонатів, гідрокарбонатів, іонів лужних металів і галогенідіонів. Найбільш прийнятними єклади (композиції) винаходу, які, по суті, не містять іонів натрію, калію, хлорид-іонів, гідрокарбонат-іонів, карбонат-іонів і/або сульфат-іонів. У багатьох випадках смакові добавки, ковзні речовини та підсолоджувачі можуть містити невеликі кількості електролітів. Такі кількості у даному документі вважаються "несуттєвими". Переважними складами (композиціями) винаходу є такі, які, по суті, не містять альгінатів, аскорбатів і/або цитратів. Під виразом "по суті, не містить" у даному документі розуміється те, що інгредієнт не додається у склад (композицію) у процесі його приготування або виробництва.

У деяких варіантах втіленняклади (композиції) даного винаходу, по суті, не містять будь-якої речовини, що змінює осмотичний тиск крові, крім ПЕГ.

Поліетиленгліколь (ПЕГ), застосовуваний у твердих складах (композиціях) винаходу, переважно має середню молекулярну масу (наприклад, середньомову молекулярну масу), виражену в Дальтонах, у межах від 2000 до 10000, переважно, від 2500 до 8500, переважно, від 3000 до 8000, більш прийнятно, від 3000 до 6000, більш прийнятно, від 2500 до 6500, більш прийнятно, від 2500 до 4500, наприклад, від 3000 до 4500, наприклад, від 3000 до 4100, наприклад, від 3000 до 4000. Середня молекулярна маса ПЕГ може знаходитися в межах від 6000 до 10000, наприклад, від 7000 до 9000. Наприклад, ПЕГ може являти собою або включати ПЕГ 3350, ПЕГ 4000 або ПЕГ 8000, як визначено в національній або регіональній фармакопеї. Додаткові приклади прийнятих ПЕГ, що знаходяться у деяких національних фармакопеях, включають макроголі, наприклад, Макроголь 4000. Необов'язково, ПЕГ, застосовувані у складах (композиціях) винаходу, може містити два чи кілька різних ПЕГ компонентів. Необов'язково, ПЕГ, застосовуваний у складах (композиціях) винаходу, може мати, принаймні, дві відмінні середньочислені молекулярні маси. ПЕГ з відповідною молекулярною масою у формі, прийнятній для застосування у людей, є комерційно доступним.

У переважному варіанті втілення ПЕГ перебуває у твердому складі (композиції) в кількості від 60 до 90 мас. %, переважно, від 70 до 90 мас. %, більш прийнятно, від 70 до 89 мас. %, наприклад, від 75 до 89 мас. %. У додатковому варіанті втілення ПЕГ міститься у кількості від 78 до 89 мас. %, наприклад, від 80 до 85 мас. %, наприклад, від 81 до 85 мас. %, наприклад, від 80 до 84 мас. %, наприклад, від 82 до 84 мас. %. У додатковому варіанті втілення ПЕГ міститься у кількості від 50 до 80 мас. %, наприклад, від 60 до 80 мас. %, наприклад, від 70 до 80 мас. %, наприклад, від 70 до 79 мас. %, наприклад, від 75 до 79 мас. %.

Тверда речовина компоненту (b) винаходу переважно вибрана з групи, яка включає сорбіт, лактозу, суміш лактози та крохмалю, декстрати, целюлозу (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), ксиліт, мальтит, маніт. Лактоза або схожі інгредієнти можуть перебувати у гідратованій формі.

Якщо твердою речовиною компоненту (b) є лактоза і крохмаль, то лактозний компонент може перебувати у формі моногідрату. Крохмальний компонент може походити з будь-якого

прийнятного джерела, такого як пшеничний крохмаль, маїсовий крохмаль, картопляний крохмаль і рисовий крохмаль. Лактозний компонент може складати від 50 % до 95 % від лактозо-крохмальної твердої речовини, наприклад, від 60 % до 90 %, наприклад, від 70 до 85 %, наприклад, 85 %.

5 Тверді речовини компоненту (b) винаходу, застосовувані у даному винаході, переважно мають чистоту і сорт, придатні для споживання, наприклад, людиною.

10 Тверда речовина компоненту (b) складає від 10 до 40 мас. % від маси твердого складу (композиції) винаходу. В переважному варіанті втілення тверда речовина компоненту (b) складає від 10 до 30 мас. % від маси твердого складу (композиції), переважно більше 10 мас. % і аж до (включно) 30 мас. %. Наприклад, тверда речовина компоненту (b) складає від 10 до 25 мас. %, наприклад, від 10 до 20 мас. %, переважно, від 12 до 20 мас. %, більш прийнятно, від 12 до 19 мас. %, від 12 до 18 мас. % або від 12 до 17 мас. %. Наприклад, тверда речовина компоненту (b) може складати від 14 до 20 мас. %, від 14 до 19 мас. % або від 14 до 18 мас. %, від 14 до 17 мас. % від маси твердого складу (композиції) винаходу, наприклад, від 15 до 16,5 мас. % від маси твердого складу (композиції) винаходу.

15 Переважно, твердою речовиною компоненту (b) є маніт. Авторами даного винаходу було винайдено, що твердий склад (композиція), яка містить ПЕГ і маніт, більш приємний на смак, ніж твердий склад (композиція), яка містить ПЕГ без маніту, навіть при додаванні до нього смакової добавки. Зокрема, було винайдено, що таблетка, яка містить ПЕГ і маніт, представляє менше вимог щодо ковзних речовин і змащування у процесі приготування такої таблетки

20 порівняно з таблеткою, що містить ПЕГ без маніту. Високий вміст ковзної речовини у таблетці зазвичай надає їй неприйнятного смаку. Зниження вмісту (або відсутність) ковзної речовини порівняно з таблеткою, що містить ПЕГ без маніту, приводить до покращення смакових якостей (смаку і комплексного відчуття в роті) жувальної або смоктальної таблетки, що містить ПЕГ і маніт.

25 Як правило, тверді склади (композиції) сухих інгредієнтів готують шляхом сухої грануляції з наступним перфоруванням за допомогою комплексу пуансону та матриці. Сухі інгредієнти стискають воедино в установці з комплектом пуансону та матриці. Дивним чином було винайдено, що твердий склад (композиція) винаходу, що містить ПЕГ і маніт у визначених пропорціях, має кращу структурну цілісність і більш зручний у приготуванні, ніж твердий склад (композиція), що містить ПЕГ без маніту або містить маніт у менших пропорціях. Тверді склади (композиції) винаходу менш схильні до утворення покриваючого шару або ламінування у процесі перфорації та штампування, ніж тверді склади (композиції), що містять маніт у менших пропорціях або не містять маніт. Тверді склади (композиції), які стають покритими шаром або ламінованими у процесі штампування на пресі, не придатні для використання та перетворюються на відходи. Даними винахідниками було виявлено, що твердий склад (композиція), що містить від 50 до 90 мас. % ПЕГ і від 10 до 40 мас. % маніту, характеризується кращою пресованістю таблетки, ніж твердий склад (композиція), що не містить маніту або містить 10 мас. % маніту чи менше, наприклад, менше 10 % маніту.

40 Маніт складає від 10 до 40 мас. % від маси твердого складу винаходу. В переважному варіанті втілення маніт складає від 10 до 30 мас. % від маси твердого складу. Наприклад, маніт складає від 10 до 25 мас. %, наприклад, від 10 до 20 мас. %, переважно, від 12 до 20 мас. %, більш прийнятно, від 12 до 19 мас. %, від 12 до 18 мас. % або від 12 до 17 мас. %. Наприклад, маніт може складати від 14 до 20 мас. %, від 14 до 19 мас. % або від 14 до 18 мас. %, від 14 до 17 мас. % від маси твердого складу винаходу. Маніт може бути забезпечений у різних фізичних формах. Наприклад, маніт комерційно доступний у гранульованому вигляді, у вигляді порошку або висушеної розпиленням форми. У переважному варіанті втілення маніт перебуває у гранульованій формі. Маніт комерційно доступний від декількох постачальників, у тому числі Merck, SPI Polyols Inc і Roquette.

50 У варіанті втілення ПЕГ і маніт перебувають у ваговому співвідношенні ПЕГ: маніт, що складає від 1,25:1 до 9:1 (наприклад, від 3:1 до 9:1 або від 4:1 до 9:1), переважно, від 2:1 до 7:1, переважно, від 4:1 до 6:1 або від 4:1 до 8:1, наприклад, від 5:1 до 6:1. У переважних варіантах втілення співвідношення ПЕГ до маніту складає 5:1 або біля того.

55 Структурна цілісність твердого складу утримується в тому випадку, коли маніт перебуває у гранульованому вигляді. Дивно, що твердий склад винаходу настільки структурно

пов'язаний з гранульованою формою маніту. Взагалі, було винайдено, що гранульований маніт не можна застосувати в тому випадку, коли концентрації інших матеріалів перевищують 25 % по масі (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Pharmaceutical Press, 2006, page 452). Автори даного винаходу виявили, що тверді склади винаходу, які містять від 60 до 90

мас. % інших матеріалів, окрім маніту, легко приготуюються та мають хорошу структурну цілісність.

Також дивним чином було винайдено, що твердий склад (композиція) винаходу, що містить ПЕГ і маніт у певних пропорціях, менш схильний до прилипання до установки з пробивним штампом для перфорування, ніж твердий склад, що містить ПЕГ і манніт у менших пропорціях або не містить маніту. Це особливо важливо при виготовленні складів даного винаходу у промисловому масштабі, оскільки неправильне спрацювання технологічного обладнання може призвести до простою обладнання та підвищених витрат, пов'язаних з таким простоєм.

До складів таблеток можуть бути введені ковзні речовини для зниження їх схильності до прилипання до пуансону або штампу в процесі штампування на пресі, до прикладів ковзних речовин відносяться стеарат магнію, стеарат калію, тальк, стеаринова кислота, лаурилсульфат натрію і парафін. Можна використовувати суміші різних ковзних речовин. Дивним чином було винайдено, що для твердого складу винаходу, що містить ПЕГ і маніт у певних пропорціях, необхідна менша кількість ковзної речовини для задовільного запобігання прилипанню, ніж для твердого складу, що містить ПЕГ і манніт у менших пропорціях або не містить маніту. Переважно, твердий склад (композиція) винаходу містить ковзну речовину в кількості 2,0 мас. % або менше, наприклад, 1,5 мас. % або менше або 1,0 % мас. % або менше. Наприклад, він може містити ковзну речовину в кількості від 0,1 до 0,9 мас. %, наприклад, від 0,2 до 0,8 мас. %, переважно, від 0,3 до 0,7 мас. %. Наприклад, співвідношення твердої речовини компоненту (b) (наприклад, маніту) до ковзної речовини складає від 170:1 до 16:1, наприклад, від 57:1 до 20:1. Особливо переважною ковзною речовиною є стеарат магнію. Якщо ковзною речовиною є стеарат магнію, то він виявляється ефективним, запобігаючи задовільним чином прилипанню, при використанні його в кількості менше 1 мас. %. Відповідно, у варіанті втілення, таблетка винаходу, крім того, містить стеарат магнію в кількості від 0,1 до 0,9 мас. %, наприклад, від 0,2 до 0,8 мас. %, переважно, від 0,3 до 0,7 мас. %, більш прийнятно, в кількості 0,5 мас. %. Дивно, що стеарат магнію виявляється ефективним у даних кількостях, оскільки зазвичай стеарат магнію необхідно додавати у кількості більше 1 % у складах, що містять маніт (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Pharmaceutical Press, 2006, page 452).

Таким чином, даний винахід забезпечує твердий склад (композицію) для введення у вигляді твердої речовини, який містить:

(a) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 до 10000 Да;

(b) 10-40 мас. % маніту; і

(c) 0,1-0,9 мас. % (наприклад, 0,2-0,8 мас. %, 0,3-0,7 мас. %, більш конкретно, 0,5 мас. %) ковзної речовини, такої як стеарат магнію.

У деяких варіантах втілення співвідношення маніт: ковзна речовина, переважно, складає 10:1 або більше, переважно, 20:1 або більше, наприклад, 25:1 або більше, наприклад, 30:1 або більше (наприклад, від 30:1 до 50:1, більш конкретно, від 30,6:1 до 32,4:1).

У варіанті втілення твердий склад (композиція) винаходу не містить будь-якої смакової добавки. У переважному варіанті втілення твердий склад винаходу містить, принаймні, одну смакову добавку. Прийнятні смакові добавки доступні від різних виробників і постачальників смакових добавок, наприклад, від International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Велика Британія), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, Велика Британія), Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, Велика Британія) або S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, Велика Британія). До прикладів прийнятних смакових добавок відносяться апельсиновий, лимонний, цитрусовий, шоколадний ароматизатор, ароматизатор зі смаком тропічного плоду, алое вера, ароматизатор з присмаком м'яти перцевої, чаю, полуниці, грейпфрута, чорної смородини, ананасу, ванільна есенція, малиново-лимонний ароматизатор, коли та їх комбінації.

Переважними смаковими добавками є ароматизатор з присмаком м'яти перцевої та малиново-лимонний ароматизатор.

Смакова добавка може складати одне ціле з твердим складом або може бути нанесена на його поверхню. В одному варіанті втілення смакова добавка складає єдине ціле з твердим складом. У такому твердому складі смакова добавка, переважно, складає від 0,1 до 15 мас. % від маси твердого складу. Наприклад, смакова добавка може складати від 0,1 до 5 мас. % від маси твердого складу, наприклад, від 0,1 до 2,0 мас. %, наприклад, від 0,2 до 2,0 мас. %. Якщо смаковою добавкою є м'ята перцева, то вона, переважно, міститься у кількості від 0,1 до 1,0 мас. %, наприклад, від 0,15 до 0,5 мас. %. Дана кількість особливо прийнятна у тому випадку, коли тверда речовина компоненту (b), така як маніт, знаходиться у кількості від 14 до 17 мас. % від маси твердого складу винаходу. Якщо смаковою добавкою є малиново-лимонний

ароматизатор, то він переважно міститься у кількості від 0,5 до 2,0 мас. %, наприклад, від 0,1 до 2,0 мас. %, наприклад, від 1,2 до 1,8 мас. %. Дана кількість особлива переважна у тому випадку, коли тверда речовина компоненту (b), така як маніт, знаходиться у кількості від 14 до 17 мас. % від маси твердого складу винаходу.

5 У варіанті втілення тверда речовина компоненту (b), така як маніт, і смакова добавка перебувають у співвідношенні тверда речовина: смакова добавка, яке складає, наприклад, від 170:1 до 3:1; у тому випадку, коли смаковою добавкою є м'ята перцева, тверда речовина компоненту (b), така як маніт, і смакова добавка, переважно, перебувають у співвідношенні
10 тверда речовина: смакова добавка, яке складає від 113:1 до 28:1. Якщо смаковою добавкою є малиново-лимонний ароматизатор, то тверда речовина компоненту (b), така як маніт, і смакова добавка, переважно, перебувають у співвідношенні тверда речовина компоненту (b): смакова добавка, яке складає від 14:1 до 7:1.

Твердий склад (композиція) винаходу може містити один або декілька підсолоджувачів. Підсолоджувачами можуть бути речовини на основі сахарози. Переважно, підсолоджувачами
15 можуть бути речовини не на основі сахарози. До переважних підсолоджувачів відносяться аспартам, ацесульфам калію (ацесульфам К), сукралоза, сахарин або їх комбінації. В якості альтернативи, для складів винаходу може виявитися переважною, по суті, повна відсутність добавок підсолоджувачів, наприклад, з метою мінімізації кількості різних компонентів у складах. Якщо підсолоджувачі присутні, то вони можуть міститися, наприклад, у кількості від 0,01 до 1
20 мас. %. Більш прийнятно, коли підсолоджувач міститься у кількості від 0,1 до 1 мас. %. Вміст підсолоджувача, необхідний для тримання задовільного смаку, може залежати від наявності, особливостей і кількості інших компонентів складу.

Як правило, для твердого складу (композиції) винаходу необхідно введення консервантів і антиоксидантів. Тим не менш, за необхідності антиоксиданти або консерванти можуть бути
25 введені в малих кількостях. Переважно, щоб склади даного винаходу, по суті, не містили речовин, що маскують "солоний смак", наприклад, речовин, які маскують смак сульфату натрію (окрім смакових добавок, згаданих у даному документі) та смак від солей нежирних кислот, наприклад, солей мінеральних кислот.

Твердий склад (композиція) винаходу може мати будь-який прийнятний розмір. Як
30 зазначено вище, таблетка має бути досить великою для забезпечення хворого бажаною кількістю ПЕГ, але не настільки великою, щоб створювати неприємні відчуття в роті, виявлятися важкою для пережовування або смоктання або створювати труднощі при упаковуванні. Наприклад, таблетка може мати масу від 0,5 до 10 г, більш прийнятно, від 0,5 до 5 г, наприклад, від 1,0 до 5,0 г, наприклад, від 2,0 до 3,5 г, наприклад, від 2,5 до 3,5 г. В одному варіанті
35 втілення маса таблетки винаходу складає від 2,5 до 3,0 г, наприклад, 2,75 г. Для певних застосувань, коли хворому необхідно доставити більшу кількість ПЕГ, прийнятною може виявитися більша за розміром таблетка, наприклад, таблетка з масою від 3 до 10 г, наприклад, від 3 до 5 г, від 3 до 7 г, від 4 до 7 г, від 5 до 8 г, наприклад, від 4 до 7 г. Для певних застосувань, коли хворому необхідно доставити меншу кількість ПЕГ, прийнятною може
40 виявитися менша за розміром таблетка, наприклад, таблетка з масою від 0,5 до 2,0 г, наприклад, від 1 до 1,75 г, від 1,25 до 1,50 г.

Таким чином, твердий склад (композиція) винаходу може являти собою твердий склад масою від 2,0 до 3,5 г, який містить:

(a) 1,00-3,15 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від
45 2000 до 10000 Да; і

(b) 0,20-1,40 г твердої речовини, такої як маніт.

Таким образом, твердий склад (композиція) винаходу може являти собою твердий склад масою від 2,5 до 3,5 г, який містить:

(a) 1,25-3,15 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від
50 2000 до 10000 Да; і

(b) 0,25-1,40 г твердої речовини, такої як маніт.

Подібним же чином, склад (композиція) винаходу може являти собою твердий склад масою від 1,0 до 1,75 г, який містить:

(a) 0,50-1,575 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від
55 2000 до 10000 Да; і

(b) 0,10-0,70 г твердої речовини, такої як маніт.

Як зазначено вище, ковзна речовина (наприклад, стеарат магнію) може міститися у твердому складі винаходу в кількості 2,0 мас. % або менше, наприклад, 1,5 мас. % або менше. Таким чином, твердий склад винаходу масою 2,0-3,5 г може містити 0,07 г ковзної речовини або
60 менше, наприклад, 0,35 г ковзної речовини або менше. Наприклад, він може містити ковзну

речовину в кількості від 0,002 до 0,0315 г, наприклад, від 0,004 до 0,028 г, наприклад, від 0,006 до 0,0245 г. Більш великий склад винаходу масою 3,0-7,0 г може містити 0,14 г ковзної речовини або менше, наприклад, 0,07 г ковзної речовини або менше. Наприклад, він може містити ковзну речовину в кількості від 0,003 до 0,063 г, наприклад, від 0,006 до 0,056 г, наприклад, від 0,009 до 0,049 г. Менший за розміром склад винаходу масою 1,0-1,75 г може містити 0,035 г ковзної речовини або менше, наприклад, 0,0175 г ковзної речовини або менше. Наприклад, він може містити ковзну речовину в кількості від 0,001 до 0,01575 г, наприклад, від 0,002 до 0,014 г, наприклад, від 0,003 до 0,01225 г.

Як згадано вище, у твердому складі винаходу може бути присутня смакова добавка і, за її наявності, вона може складати від 0,1 до 15 мас. % від маси твердого складу. Таким чином, твердий склад винаходу масою 2,0-3,5 г може містити від 0,002 г до 0,525 г смакової добавки, наприклад, від 0,002 до 0,175 г, наприклад, від 0,002 до 0,07 г, наприклад, від 0,004 до 0,07 г смакової добавки. Більш великий склад винаходу масою 3,0-7,0 г може містити від 0,003 г до 1,05 г смакової добавки, наприклад, від 0,003 до 0,35 г, наприклад, від 0,003 до 0,14 г,

наприклад, від 0,006 до 0,14 г смакової добавки. Менший склад винаходу масою 1,0-1,75 г може містити від 0,001 до 0,2625 г смакової добавки, наприклад, від 0,001 до 0,0525 г, наприклад, від 0,001 до 0,021 г, наприклад, від 0,002 до 0,021 г смакової добавки. Наприклад, твердий склад (композиція) винаходу може містити:

(а) 50-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 до 10000 Да;

(b) 10-30 мас. % твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,1-2,0 мас. % ковзної речовини; та

(d) 0,1-15 мас. % смакової добавки.

В одному варіанті втілення твердий склад (композиція) винаходу містить:

(а) 70-90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 3000 до 8000 Да;

(b) 10-25 мас. % твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,1-1,5 мас. % стеарату магнію; та

(d) 0,1-2,0 мас. % смакової добавки.

Наприклад, твердий склад (композиція) винаходу містить:

(а) 75-89 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 3000 до 4000 Да;

(b) 10-20 мас. % твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,2-0,8 мас. % стеарату магнію; та

(d) 0,1-1,0 мас. % смакової добавки.

Наприклад, твердий склад (композиція) винаходу може містити:

(а) 1,00-3,15 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 до 10000 Да;

(b) 0,20-1,40 г твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,002-0,07 г ковзної речовини; та

(d) 0,002-0,525 г смакової добавки.

В одному варіанті втілення твердий склад (композиція) винаходу містить:

(а) 1,40-3,15 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 3000 до 8000 Да;

(b) 0,20-0,875 г твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,002-0,0525 г стеарату магнію; та

(d) 0,002-0,07 г смакової добавки.

Наприклад, твердий склад (композиція) винаходу містить:

(а) 1,5-3,115 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 3000 до 4000 Да;

(b) 0,20-0,70 г твердої речовини, такої як маніт;

(c) 0,004-0,016 г стеарату магнію; та

(d) 0,002-0,035 г смакової добавки.

Наприклад, твердий склад (композиція) винаходу містить:

(а) 2273-2284 мг поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 3000 до 4000 Да;

(b) 420-446 мг твердої речовини, такої як маніт;

(c) 13,5-13,75 мг стеарату магнію; та

(d) 11-42 мг смакової добавки, такої як ароматизатор зі смаком м'яти перцевої або малини та лимону.

Тверді склади винаходу можуть бути упаковані будь-яким традиційним способом. Наприклад, декілька одиничних форм (наприклад, таблеток) твердого складу винаходу (наприклад, 5, 10, 15 або 20) можуть бути упаковані у спосіб, зазвичай застосовуваний промисловості вітамінних добавок. Наприклад, вони можуть бути упаковані в тубу (наприклад, тубу з політетрафторетилену (ПТФЕ)), забезпечену знімним і замінюваним закриваючим засобом, наприклад, пробкою. Як альтернатива, тверді склади винаходу можуть бути розміщені у баночці або іншому контейнері зі знімною та замінюваною кришкою або в мішечку або всередині обгортки (наприклад, у обгортці з фольги). Всередині такої тари переважно також присутній осушувач. В якості альтернативи, вони можуть бути упаковані в блістерну упаковку. У варіанті втілення тверді склади упаковані в тубу, банку, обгортку або інший контейнер без будь-якої обгортки навколо окремих одиниць складу (наприклад, таблеток). Необов'язково, окремі одиничні форми твердих складів даного винаходу можуть мати обгортку. В переважному варіанті втілення 30 одиничних форм складу даного винаходу розташовані в ємності, розділеній на три туби (наприклад, по 10 одиниць у кожній тубі), або іншій упаковці, необов'язково, разом з інструкцією з застосування. Одиничні форми складів за даним винаходом можуть бути також розташовані у мішечку багаторазового використання, що дозволяє поповнювати раніше одержані туби одиничними формами складу винаходу.

Тверді склади (композиції) винаходу можуть прийматися хворим самотійно у наданому вигляді, та хворий може їх жувати або смоктати. Хворому не потрібно приймати воду або інший напій разом з твердим складом. У деяких пацієнтів може виникнути бажання випити воду або іншу рідину одночасно або незабаром після прийому твердого складу винаходу з тим, щоб полегшити його прийом. Традиційна упаковка і відсутність необхідності у прийомі води або іншого напою дуже покращує зручність твердих складів для пацієнтів порівняно з іншими

формами препаратів на основі ПЕГ, присутніх у даний час на ринку. Склади даного винаходу можуть прийматися до прийому їжі або легкої закуски, одночасно з прийомом їжі або легкої закуски або після їжі або легкої закуски.

В одному варіанті втілення твердий склад (композиція) винаходу може застосовуватися для профілактики порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Склад може бути особливо корисним для підтримання доброго здоров'я, зокрема, для підтримання хорошого стану шлунково-кишкового тракту. Він може, наприклад, запобігати зневодненню випорожнення, пом'якшувати випорожнення для полегшення дефекації, запобігати констипації або забезпечувати правильний транзит їжі шлунково-кишковим трактом. Тверді склади винаходу можуть застосовуватися для стимулювання розрідження випорожнення, збільшення маси випорожнення та/або збільшення частоти випорожнення у здорових пацієнтів. Покращення даних параметрів може приводити до кращого самопочуття.

Таким чином, винахід забезпечує спосіб профілактики шлунково-кишкових розладів у здорового пацієнта, наприклад, спосіб розрідження випорожнення, збільшення маси випорожнення і/або збільшення частоти випорожнення, запобігання зневодненню випорожнення, розрідження випорожнення для полегшення дефекації або запобігання констипації у здорового пацієнта, який включає введення твердого складу відповідно до винаходу. Зокрема, він забезпечує спосіб нетерапевтичної профілактики шлунково-кишкових розладів у здорового пацієнта, наприклад, спосіб розрідження випорожнення, збільшення маси випорожнення і/або збільшення частоти випорожнення, запобігання зневодненню випорожнення, розрідження випорожнення для полегшення дефекації або запобігання констипації у здорового пацієнта.

Використовуваний у даному документі термін "нетерапевтичний" і його граматичні варіанти означає, що склади даного винаходу, переважно, не здійснюють вимірюваного фармакологічного, імунологічного або метаболічного ефекту на організм.

Склади (композиції) даного винаходу можуть бути особливо придатними для пацієнтів віком старше 50 років, наприклад, старше 60, 65 і 70 років. Здоровими пацієнтами даного винаходу можуть бути пацієнти, які особливо сприйнятливі до нападів констипації та мають бажання затримати чи знизити частоту таких нападів або запобігти початку констипації. При цьому склади даного винаходу можуть знижувати у таких хворих необхідність у пошуку заходів менш серйозних, ніж хірургічне втручання, для лікування констипації, таких як використання проносних засобів. Склади винаходу можуть також запобігати напруженню при випорожненні, що може бути особливо корисним для пацієнтів, які є здоровими (тобто мають нормальну кишкову перистальтику), але є гіпертоніками, при цьому таке напруження несе певний ризик для пацієнта.

Пацієнтами даного винаходу є ссавці та, як правило, людина.

В одному варіанті втілення пацієнт, як правило, споживає ПЕГ у кількості до 6 г (або біля того) на день, наприклад, від 2 до 6 г на день, наприклад, від 3 до 5 г на день, наприклад, від 4 до 5 г на день. У такому варіанті втілення склад не містить компонентів, які по своїй природі в певних кількостях здійснюють проносну дію. Вважається, що ПЕГ не здійснює суттєвої проносної дії у дорослої людини при прийомі його в кількості 6 г на день. Також вважається, що маніт, смакові та ковзні добавки не здійснюють суттєвої проносної дії в добових дозах, у яких вони забезпечені, в тому випадку, коли склад забезпечує ПЕГ у кількості до 6 г на день. У випадку твердого складу загальною масою від 2,0 до 3,5 г, що містить 85 мас. % ПЕГ, здоровому пацієнту можна рекомендувати прийом 1 або 2 або 1, 2, або 3 складів на день (для забезпечення добової дози ПЕГ на рівні до 6 г на день або біля того). У випадку меншого за розміром твердого складу (наприклад, загальною масою від 1,0 до 1,75 г) здоровому пацієнту можна рекомендувати прийом 1-6 складів на день, наприклад, 2-5 одиниць на день (для забезпечення добової дози ПЕГ на рівні до 6 г на день або біля того). Навпаки, у випадку більшого за розміром твердого складу (наприклад, загальною масою від 3,0 до 7 г) здоровому пацієнту можна рекомендувати прийом 1-2 одиниць на день (для забезпечення добової дози ПЕГ на рівні до 6 г на день або біля того).

Склади (композиції) даного винаходу, зокрема, придатні для забезпечення пацієнта ПЕГ у кількості до 6 г (або біля того) на постійній основі. Переважно, склади даного винаходу дозволяють здоровому пацієнту приймати ПЕГ у кількості від 4 до 5 г на день (наприклад, 4 г на день або біля того). Така кількість ПЕГ, що приймається на постійній основі (наприклад, щоденно), має переваги, зазначені вище у контексті профілактики шлунково-кишкових розладів (зокрема, розладів, пов'язаних з дефекацією) та підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту без провокування надмірних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, таких як часте рідке випорожнення). При прийомі більшої кількості ПЕГ (наприклад, 10 г або більше) на постійній основі, що може виявитися ефективним при профілактиці або навіть при лікуванні розладів шлунково-кишкового тракту, така кількість, ймовірно, приведе до небажаних порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Як згадано вище, якщо хворий, який приймає великі кількості ПЕГ здоровий в іншому, то більш ймовірно, що він припинить прийом, незважаючи на отримання користі при продовженні прийому, в тому випадку, коли прийом складу викликає дискомфорт, незручність або неприємний в інших відношеннях.

Тому, даний винахід забезпечує твердий склад для профілактики шлунково-кишкових розладів або підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту, як описано вище, у здорового пацієнта, розмір якого не такий великий, щоб викликати дискомфорт при прийомі, який створює гарне комплексне відчуття в роті та легкий у приготуванні, та, крім того, забезпечує пацієнта ефективною кількістю ПЕГ без необхідності у прийомі такої великої кількості стандартних форм складу, при якій може виникати докучання. При цьому можливий тривалий прийом складу даного винаходу здоровим пацієнтом на щоденній або іншій регулярній основі.

Таким чином, даний винахід забезпечує твердий склад (композицію) для перорального прийому здоровим пацієнтом (наприклад, людиною) у вигляді твердої речовини (переважно, масою від 1,0 до 5,0 г) для застосування його в якості способу профілактики шлунково-кишкових розладів або підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту, наприклад, способу розрідження випорожнення, збільшення маси випорожнення і/або збільшення частоти випорожнення, запобігання зневодненню випорожнення, розрідження випорожнення для полегшення дефекації або запобігання констипації, при цьому склад (композиція) містить:

(а) 50-90 мас. % (наприклад, 60-90 мас. %, переважно, 70-90 мас. %, більш прийнятно, 70-89 мас. %, наприклад, 75-89 мас. %, наприклад, 78-89 мас. %, 80-85 мас. %, 81-85 мас. %, 80-84 мас. %, 82-84 мас. %) поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 до 10000 Да; і

(б) 10-40 мас. % (наприклад, 10-25 мас. %, 10-20 мас. %, переважно, 12-20 мас. %, більш прийнятно, 12-19 мас. %, 12-18 мас. % або 12-17 мас. %, наприклад, 14-20 мас. %, 14-19 мас. %, 14-18 мас. % або 14-17 мас. %) твердої речовини, такої як маніт; разом з

(с) необов'язковою ковзною речовиною, необов'язковою смаковою добавкою і/або необов'язковим підсолоджувачем, описаними вище; та

при цьому спосіб включає введення зазначеного складу таким чином, що хворий споживає до 6 г (або біля того) ПЕГ на день.

Переважно, зазначений спосіб включає введення вказаного складу таким чином, що хворий споживає від 2 г до 6 г ПЕГ на день, наприклад, від 2 до 5,5 г на день. Переважно, зазначений спосіб проводять щоденно або через день. Переважно, спосіб проводять, принаймні, протягом двох тижнів, переважно, принаймні протягом календарного місяця, більш прийнятно, принаймні,

протягом 6 календарних місяців поспіль, або, принаймні, протягом 12 календарних місяців поспіль, або, принаймні, протягом 24 або, принаймні, протягом 36 календарних місяців поспіль.

Даний винахід також забезпечує таблетку, що містить 2 г ПЕГ 3350 або біля того і малиново-лимонний або перцево м'ятний ароматизатор, для профілактики шлунково-кишкових розладів, запобігання зневодненню випорожнення, розрідження випорожнення для полегшення дефекації, запобігання констипації та забезпечення правильного транзиту їжі шлунково-кишковим трактом. Пацієнт може приймати по 1-2 таблетки щоденно. Таблетка може бути частиною упаковки з декількох таблеток, наприклад, з тридцяти таблеток. Багатотаблеточна упаковка, наприклад, картонна коробка, може бути, крім того, розділена на контейнери або може сама собою містити контейнери, які містять, наприклад, по десять таблеток, наприклад, картонна коробка може містити три туби, кожна з яких містить по десять таблеток. Контейнер(и), такий як туба, переважно має(ють) пломбу від несанкціонованого відкриття. Упаковка і/або контейнер(и), переважно, додатково містить(ять) інструкції з застосування складів. В інструкціях із застосування, переважно, зазначається, що пацієнт повинен покласти окрему таблетку в рот і потім або розжувати або посмоктати її до повного розчинення; необов'язково, для сприяння проведенню вказаного способу можна випити склянку води.

Також описано, що ПЕГ виявився ефективним у профілактиці раку товстої кишки і/або прямої кишки (див. EPI 124566). Відповідно, у додатковому варіанті втілення твердий склад винаходу може застосовуватися в якості композиції на основі ПЕГ для лікування і/або профілактики раку товстої і/або прямої кишки (наприклад, колоректального раку). Також забезпечується спосіб лікування або запобігання раку товстої і/або прямої кишки у пацієнта, який включає введення пацієнту твердого складу винаходу. Прийнятні добові кількості ПЕГ, що виявляються ефективними у даному варіанті втілення, складають, наприклад, 6,5 г або більше, наприклад, 8,0 г або більше, наприклад, від 6,5 до 100 г, наприклад, від 8 до 50 г ПЕГ на день. Для одержання бажаної кількості ПЕГ хворому можна вводити прийнятне число твердих складів винаходу з прийнятним вмістом ПЕГ. Необхідна кількість твердих складів залежить від концентрації ПЕГ у складах і від маси кожного твердого складу. Зниження загальної кількості ПЕГ у кожному твердому складі приводить до пропорційного збільшення кількості одиниць твердого складу, яку необхідно прийняти хворому.

В даному варіанті втілення тверді складу винаходу, переважно, не містять компонентів, які по своїй природі в певних кількостях здійснюють проносну дію, крім ПЕГ і/або маніту.

В даному описі термін "який містить" і його граматичні варіанти відносно варіантів втілення винаходу, описаних вище, в якості альтернативи може мати на увазі терміни "що складається в основному з" або "що складається з".

Відомості, які підтверджують можливість здійснення винаходу

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Порівняння ПЕГ таблеток без маніту з ПЕГ таблетками, що містять маніт

Готують таблетки, описані в Таблиці 1. Заливають матеріали, а потім перемішують їх. Склад одиначної дозованої форми стискають на установці Manesty D при звичайній технологічній швидкості за допомогою стандартного комплексу пуансона і матриці з нержавіючої сталі діаметром 22 мм, фацетованим краєм і вкладишами з політетрафторетилену (ПТФЕ). Властивості таблеток описані та представлені в Таблиці 2 нижче. В таблицях символ * означає порівняльні приклади.

З Таблиць 1 і 2 видно, що таблетка 1A, виготовлена лише з ПЕГ, прилипала до пуансонів, покривалася шаром і розколювалася. Покриття і розколювання можна було знизити в деякій мірі шляхом додавання стеарату магнію, як це видно по таблеткам 1B, 1C і 1D. Однак, таблетки, що містять стеарат магнію, мали поганий смак і низьку твердість, особливо при великих кількостях стеарату магнію в таблетках 1C і 1D. Навпаки, таблетка 1E, яка містила маніт, мала кращий смак, гарну твердість і легко виготовлялася при мінімальному покритті.

Видно, що додавання маніту надає таблетці хороші технологічні характеристики навіть при вмісті ковзної речовини - стеарату магнію - на рівні 0,5 мас. %. Також видно, що приємний смак відчувається від таблетки, що містить маніт, чого не виходило досягти на таблетках без маніту.

Таблиця 1

Склад таблеток 1A - 1E

Компонент	Таблетка 1A*		Таблетка 1B*		Таблетка 1C*		Таблетка 1D*		Таблетка 1E*	
	Склад оди- чної дозо- ваної форми	5кг суміш у мішечку	Склад оди- чної дозо- ваної форми	5кг суміш у мішечку	Склад оди- чної дозо- ваної форми	5кг суміш у мішечку	Склад оди- чної дозо- ваної форми	5 кг суміш у мішечку	Склад оди- чної дозо- ваної форми	5 кг суміш у мішечку
ПЕГ середньою ММ 3000- 4000	3000 мг (100 %)	5,00 кг	2985 мг (99,5 %)	4,98 кг	2700 мг (90 %)	4,50 кг	2400 мг (80 %)	4,00 М-	2535 мг	4,23 кг
Маніт									450 мг (15 %)	0,75 кг
Стеарат магнію			15 мг (0,5 %)	0,03 кг	300 мг (10,0 %)	0,5 кг	600 мг (20 %)	1, 00 кг	15 мг (0,5 %)	0,03 кг
Загальна маса	3000 мг		3000 мг		3000 мг		3000 мг		3000 мг	

Таблиця 2

Властивості таблеток 1A-1E

Технологічність	Покриття шаром, розколювання і прилипання до пуансонів	Низька твердість і маса. Важкозжигувана.	Деяке покриття шаром. Важкозжигувана.	Неможливість формування таблетки	Покриття невеликим шаром
Смак	Поганий смак	Поганий смак	Поганий смак		Більш гарний смак
Твердість	6,37-13,59 кг	2,47-5,60 кг	0,7-1,8 кг		0,4-6,1 кг

Приклад 2. Порівняння таблеток, що містять різні масові долі маніту

- 5 Готують таблетки, описані в Таблиці 3, шляхом змішування сухих інгредієнтів і стискання суміші на штампувальному верстаті. У випадку таблеток 2A - 2C установка являє собою верстат Manesty 16 punch D зі стандартним комплектом пуансону і матриці з нержавіючої сталі діаметром 22 мм, фацетованим краєм і вкладишами з ПТФЕ і вулканолону від компанії I Holland Ltd. У випадку таблеток 2D-2E склад одиначної дозованої форми стискають на установці
- 10 Manesty D при звичайній технологічній швидкості за допомогою стандартного комплексу пуансону і матриці з нержавіючої сталі діаметром 22 мм, фацетованим краєм. Властивості таблеток описані та представлені в Таблиці 4 нижче. В таблицях символ * означає порівняльний приклад.

- 15 Таблетка 2A має прийнятний смак. Однак, таблетки схильні до прилипання до таблетуючої машини і багато таблеток покривалися шаром або ламінувалися, що робило їх непридатними для використання. Таблетка 2B містила ту ж саму смакову добавку, що і таблетка 2A, але більшу кількість маніту (15,3 % порівняно з 9,1 % для 2A) і меншу кількість смакової добавки (1,5 % порівняно з 5,4 %). Таблетка 2B мала прийнятний смак і не спостерігалось прилипання до таблетуючої машини, покриття шаром або ламінування таблеток. Таблетка 2C містить
- 20 кількості ПЕГ, маніту і стеарату магнію, схожі з їх кількостями у таблетці 2B, але смаковою добавкою в ній слугувала м'ята перцева. Вона проявляла характеристики, схожі з таблеткою 2B. Таблетка 2D не містить смакової добавки та містить 10 % маніту. Для неї не відзначено нашарування або прилипання і відзначено лише незначне розколювання. Таблетка 2E не містить смакової добавки та містить 40 % маніту. Вона проявляла гарні технологічні
- 25 характеристики. Таблетки 2D і 2E мають слабкий смак порівняно з таблетками 2A - 2C. По всій видимості, це пов'язано з відсутністю смакової добавки. Однак, їх смак не був неприємним. Кожна з таблеток 2F-2H проявляла гарні технологічні характеристики та мала прийнятний смак.

Видно, що таблетка, що містила від 59,5 до 89,5 мас. % ПЕГ (зокрема, 82,7 або 82,9 мас. % ПЕГ) і від 10 до 40 мас. % маніту (зокрема, 15,3 або 16,2 мас. % маніту), мала кращу технологічність, ніж таблетка, що містила 85,0 % ПЕГ і 9,1 % маніту.

Таблиця 3

Склад таблеток 2A - 2E

Компонент	Таблетка 2A*		Таблетка 2B			Таблетка 2C			Таблетка 2D		Таблетка 2E	
	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	255 кг партия	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	255 кг Партия	Склад Одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Склад Одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку
ПЕГ з середньою ММ 3000-4000	2339 мг (85,0 %)	4,25 кг	2273,7 мг (82,7 %)	4,144 кг	211 кг	2284 мг (82,9 %)	4,155 кг	212 кг	2685 мг (89,5 %)	4,48 кг	1785 мг (59,5 %)	2,98 кг
Маніт	250 мг (9Д%)	0,45 кг	420,75 мг (15,3 %)	0,765 кг	39 М-	446 мг (16,2 %)	0,810 кг	41 кг	300 мг (10 %)	0,50 кг	1200 мг (40 %)	0,75 кг
Стеарат магнію	13,75 мг (0,5 %)	0,03 кг	13,75 мг (0,5 %)	0,025 кг	1 кг	13,75 мг (0,5 %)	0,025 кг	1 кг	15 мг (0,5 %)	0,03 кг	15 мг (0,5 %)	0,03 кг
Смакова добавка	150 мг (5,4 %) (малиново-лимонний)	0,27 кг	41,8 мг (1,5 %) (малиново-лимонний)	0,075 кг	4 кг	Пмг (0,4 %) (м'ята перцева)	0,020 кг	1 кг	-	-	-	-
Загальна маса	2752,75 мг		2749,3 мг			2754,75 мг			3000мг		3000мг	

5

Таблиця 3 (продовження)

Компонент	Таблетка 2F		Таблетка 2G		Таблетка 2H	
	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Склад одиничної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку
ПЕГ з середньою ММ 3000-4000	2270 мг (79 %)	3,96 кг	2045 мг (74 %)	3,705 кг	1900 мг (69 %)	3,46 кг
Маніт	574 мг (20 %)	1,0 кг	690 мг (25 %)	1,25 кг	827 мг (30 %)	1,5 кг
Стеарат магнію	14 мг (0,49 %)	0,025 кг	14 мг (0,5 %)	0,025 кг	14 мг (0,5 %)	0,025 кг
Смакова добавка	Пмг (м'ята перцева) (0,38 %)	0,02 кг	11 мг (м'ята перцева) (0,4 %)	0,02 кг	Пмг (м'ята перцева) (0,4 %)	0,02 кг
Загальна маса	2870 мг	5,0 кг	2760 мг	5,0 кг	2756 мг	5,0 кг

Таблица 4

Властивості таблеток 2A-2E

Технологічність	Деяке нашарування, розколювання і прилипання до пуансонів	Надійне виготовлення з мінімальним нашаруванням, розколюванням або прилипанням при об'ємі партії 255 кг. Хороша маса і твердість по всій партії при 5 кг завантаженні.	Надійне виготовлення з мінімальним нашаруванням, розколюванням або прилипанням при об'ємі партії 255 кг. Відсутність прилипання або нашарування, хороший контроль маси та твердості, гарний зовнішній вигляд при 5 кг завантаженні.	Деяке розколювання таблеток, але прийнятне. Маса і твердість узгоджуються.	Хороший контроль, гарний зовнішній вигляд
Смак	Прийнятний смак	Прийнятний смак	Прийнятний смак	Слабкий смак	Слабкий смак
Твердість	Не вимірювалася	8,95-14,29 кг (виміряна для 5 кг партії)	6,34-9,29 кг (виміряна для 5 кг партії)	4,42-7,34 кг	5,96-10,2 кг

Таблица 4

(продовження). Властивості таблеток 2F - 2H

Технологічність	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування
Смак	Прийнятний смак	Прийнятний смак	Прийнятний смак
Твердість	6,28-14,4 кг	5,12-7,5 кг	7,27-10,15 кг

Приклад 3. Порівняння таблеток, що містять маніт і різні масові долі стеарату магнію

5 Готують таблетки, описані в Таблиці 5. Заливають матеріали, а потім перемішують їх. Склад одиничної дозованої форми стискають на установці Manesty D при звичайній технологічній швидкості за допомогою стандартного комплексу пуансона і матриці з нержавіючої сталі діаметром 22 мм, фасетованим краєм і вкладишами з ПТФЕ. Властивості таблеток описані та представлені в Таблиці 6 нижче. В таблицях символ * означає порівняльний приклад.

10 З таблиць 5 і 6 видно, що таблетки, які містять ПЕГ і 15 мас. % маніту і 0,2, 0,5 або 5,0 мас. % стеарату магнію мають хороші технологічні властивості та прийнятний смак.

Таблиця 5

Склад таблеток 3А - 3С

Компонент	Таблетка 3А		Таблетка 3В		Таблетка 3С	
	Состав одиночної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Состав одиночної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку	Состав одиночної дозованої форми	5 кг суміш у мішечку
ПЕГ середньою 3000-4000	2544 мг (84,8 %)	4,24 кг	2400 мг (80 %)	4,0 кг	2535 мг (84,5 %)	4,23 кг
Маніт	450 мг (15 %)	0,75 кг	450 мг (15 %)	0,75 кг	450мг(15 %)	0,75 кг
Стеарат магнію	6 мг (0.2 %)	0,01 кг	150 мг (5 %)	0,25 кг	15 мг (0,5 %)	0,03 кг
Смакова добавка	-	-	-	-	-	-
Загальна маса	3000 мг		3000 мг		3000 мг	

Таблиця 6

Властивості таблеток 3А - 3С

Технологічність	Гарні таблетки, немає нашарування	Гарні таблетки	Невелике нашарування
Смак	Слабкий смак	Слабкий смак, трохи штучний	Кращий смак
Твердість	5,4-11,0 кг	4,42-7,34 кг	0,4-6,1 кг

5 Приклад 4. Порівняння різних смакових добавок у таблетках ПЕГ+маніт Готують таблетки, аналогічні таблеткам Прикладу 2, з використанням різних смакових добавок шляхом змішування сухих інгредієнтів і стискання суміші на штампувальному верстаті. Установка являє собою верстат Manesty 16 punch D зі стандартним комплектом пуансону і матриці з нержавіючої сталі діаметром 22 мм, фацетованим краєм і вкладишами з ПТФЕ і вулканона від компанії I Holland Ltd.

10 Таблетки надають групі дегустаторів. Їх просять спробувати кожен з таблеток і оцінити її, надаючи особливого значення смаку, за шкалою від 1 (неприємний смак) до 5 балів (приємний смак). Усього було 22 дегустатори і їх оцінки були просумовані. Знайдено, що таблетки, приправлені м'ятою перцевою (оцінка = 65) і лимонно-малиновим ароматизатором (оцінка = 87) переважні порівняно з таблетками зі смаком лимону і лайму (оцінка = 37) і таблетками зі смаком апельсину (оцінка = 23).

15 Приклад 5. Порівняння таблеток, що містять інші різні тверді речовини Готують таблетки, що містять інші тверді речовини, окрім маніту, у той же спосіб, що і вищеописані таблетки з Прикладу 2. Відзначають склад і властивості даних таблеток у Таблицях 7 і 8 нижче.

20

Таблиця 7

Порівняння альтернативних твердих речовин

Компонент	Таблетка 5А Кількість в одиночній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 5В Кількість в одиночній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 5С Кількість в одиночній дозованій формі/5 кг суміш
ПБГ з середньою ММ 3000-4000	2276мг/4,145кг (83 %)	2279 мг/4,145 кг (83 %)	2280 мг/4,145 кг
Тверда речовина	Сорбіт 445мг/0,81кг (16,2 %)	Лактоза/крохмаль ¹ 446 мг/0,81 кг (16,2 %)	Ксиліт 446 мг/0,81 кг

Таблица 7

Порівняння альтернативних твердих речовин

Компонент	Таблетка 5A Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 5B Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 5C Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш
Стеарат магнію	14 мг/0,025 кг (0,5 %)	14 мг/0,025 кг (0,50 %)	14 мг/0,025 кг (0,5 %)
Смакова добавка	11мг/0,020кг (0,4 %)	11мг/0,02кг (0,4 %)	11мг/0,02кг (0,4 %)
Загальна маса	2746 мг/5,0 кг	2753 мг/5,0 кг	2750 мг/5,0 кг

1. Сполука лактози і крохмалю, StarLac® (Roquette Pharma, Northants, Велика Британія), - це висушена розпиленням сполука, яка складається на 85 % з моногідрату альфа-лактози (Європейська фармакопея/Фармакопея США - Національний формуляр) і на 15 % з сухої речовини маїсового крохмалю (Європейська фармакопея/Фармакопея США - Національний формуляр).

Таблица 8

Властивості таблеток 5A - 5C

Технологічність	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування
Смак	Відчувається гарний смак, але відчувається недостатність смакового враження від таблеток з манітом	Хороша твердість, відчувається слабкий смак	Відчувається гарний смак, але таблетка надто м'яка
Твердість	6,97-10,09 кг	4,13-9,4 кг	4,67-7,99 кг

5 Приклад 6. Порівняння таблеток, що містять додаткові різні тверді речовини Готують таблетки, що містять інші тверді речовини, окрім маніту, у той же спосіб, що і вищеописані таблетки з Прикладу 2. Відзначають склад і властивості даних таблеток у Таблицях 9 і 10 нижче.

Таблица 9

Порівняння альтернативних твердих речовин

Компонент	Таблетка 6A Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 6B Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш	Таблетка 6C Кількість в одичинній дозованій формі/5 кг суміш
ПЕГ з середньою ММ 3000-4000	2279 мг/4,145 кг (82,9 %)	2279 мг/4,145 кг (82,9 %)	2263 мг/4,145 кг (82,9 %)
Тверда речовина	Лактоза 445 мг/0,810 кг (16,2 %)	Декстрат ¹ 440 мг/0,800 кг (16,0 %)	Целюлоза 442 мг/0,810 кг (16,2 %)
Стеарат магнію	14 мг/0,025 кг (0,5 %)	14 мг/0,025 кг (0,50 %)	13,6 мг/0,025 кг (0,5 %)
Смакова добавка	11 мг/0,020 кг (0,4 %)	11 мг/0,020 кг (0,4 %)	11 мг/0,020 кг (0,4 %)
Загальна маса	2750 мг/5,0 кг	2746 мг/4,99 кг	2730 мг/5,0 кг

¹ Emdex®, доступний від компанії JRS Pharma, Розенберг, Німеччина

² Avicel®, мікрокристалічна целюлоза, доступна від компанії FMC biopolymers, Філадельфія, США.

Властивості таблеток 6А - 6С

Технологічність	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування, хороша твердість	Зовнішній вигляд таблеток гарний, деяке нашарування	Зовнішній вигляд таблеток гарний, немає нашарування
Смак	Відчувається гарний смак, але дуже слабкий	Приємний смак, але дуже м'який	Смак неприємний
Твердість	5,2-13,6 кг	5,4-11,9 кг	7,1-13,4 кг

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Тверда композиція для прийому всередину у вигляді твердої форми, яка містить 50÷90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою від 2000 до 10000 Да і 10÷40 мас. % твердої речовини, вибраної з групи твердих речовин, що включає сорбіт, лактозу, декстрати, целюлозу, ксиліт, мальтит, маніт.
- 10 2. Композиція за п. 1, в якій група твердих речовин додатково містить суміш лактози і крохмалю, переважно сполуку, що містить моногідрат лактози та маїсовий крохмаль, що являє собою Starlac®.
3. Композиція за п. 1, яка містить 82÷84 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ).
4. Композиція за п. 1, яка містить 10÷20 мас. % твердої речовини.
5. Композиція за п. 1, в якій тверду речовину вибрано з групи, яка включає ксиліт, сорбіт, суміш лактози та крохмалю, маніт, переважно гранульований маніт.
- 15 6. Композиція за п. 5, в якій тверда речовина являє собою маніт, переважно гранульований маніт.
7. Композиція за п. 1, в якій поліетиленгліколь (ПЕГ) має середню молекулярну масу від 3000 до 4100 Да.
- 20 8. Композиція за п. 7, в якій поліетиленгліколь (ПЕГ) має середню молекулярну масу від 3000 до 4000 Да.
9. Композиція за п. 1, яка містить 70÷90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою від 2000 до 10000 Да, 10÷20 мас. % твердої речовини у вигляді маніту, 0÷2,0 мас. % ковзної речовини та 0÷2,0 мас. % смакової добавки.
- 25 10. Композиція за п. 1, яка містить поліетиленгліколь (ПЕГ) і маніт у масовому співвідношенні від 3:1 до 9:1.
11. Композиція за п. 1, яка містить ковзну речовину в кількості не більше 2,0 мас. %, переважно в кількості від 0,2 до 0,8 мас. %, і більш прийнятно в кількості 0,5 мас. %.
12. Композиція за п. 11, в якій ковзна речовина являє собою стеарат магнію.
- 30 13. Композиція за п. 1, яка містить смакову добавку.
14. Композиція за п. 13, в якій смакова добавка являє собою м'яту перцеву, що переважно міститься у кількості 0,1÷1,1 мас. % і переважно у кількості 0,4 мас. %, або малиново-лимонний ароматизатор, що переважно міститься у кількості від 0,5 до 2 мас. % і переважно у кількості 1,5 мас. %.
- 35 15. Композиція за п. 1, яка по суті є вільною від електролітів, переважно є вільною від хлориду натрію, хлориду калію, гідрокарбонатів, таких як гідрокарбонат натрію, сульфатів, таких як сульфат натрію, або фосфатів.
16. Композиція за п. 1, яка має масу 0,5÷10 г, переважно 1,0÷5,0 г.
17. Композиція за п. 16, яка має масу від 2,0 до 3,5 г і містить 1,00÷3,15 г поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою від 2000 до 10000 Да і 0,20÷1,40 г маніту.
- 40 18. Композиція за п. 1, яка містить 2273÷2284 мг поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою від 3000 до 4000 Да, 420÷446 мг твердої речовини, що являє собою маніт, 13,5÷13,75 мг стеарату магнію і 11÷42 мг смакової добавки, вибраної з групи, що включає ароматизатор зі смаком м'яту перцевої або малиново-лимонний ароматизатор.
- 45 19. Композиція за п. 1, яка є жувальною або смоктальною.
20. Спосіб терапевтичної або нетерапевтичної профілактики шлунково-кишкових розладів або підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту, переважно шляхом запобігання зневодненню, випорожнення, розрідження, випорожнення для полегшення дефекації,

запобігання констипації та забезпечення правильного транзиту їжі шлунково-кишковим трактом у пацієнта, переважно у людини, який включає введення пацієнту композиції за п. 1.

21. Спосіб за п. 20, в якому пацієнт є здоровим і має нормальну кишкову перистальтику.

22. Спосіб за п. 21, в якому пацієнт є схильним до нападів констипації та має необхідність у затримці чи зниженні частоти таких нападів або у запобіганні початку констипації.

23. Спосіб нетерапевтичної профілактики шлунково-кишкових розладів або підтримання здорового стану шлунково-кишкового тракту у пацієнта, переважно людини, який включає введення пацієнту композиції за будь-яким з пп. 1-19.

24. Спосіб за п. 23, в якому пацієнт, переважно людина, приймає достатню кількість композиції для отримання поліетиленгліколю (ПЕГ) в кількості приблизно до 6 г на день.

25. Спосіб за п. 24, який здійснюють щоденно або через день.

26. Жувальна або смоктальна тверда композиція для прийому всередину у вигляді твердої форми, яка містить 2,0÷3,5 г поліетиленгліколю (ПЕГ), переважно 2,1÷2,5 г, з середньою молекулярною масою від 3000 до 4000 Да, 250÷550 мг, переважно 420÷450 мг, твердої речовини, вибраної з групи твердих речовин, що включає сорбіт, лактозу, декстрати, целюлозу, ксиліт, мальтит, маніт, необов'язково смакову добавку в кількості 5÷75 мг і необов'язково ковзну речовину, що являє собою стеарат магнію, в кількості від 5÷25 мг.

27. Спосіб запобігання зневодненню, випорожнення, пом'якшення випорожнення для полегшення дефекації, запобігання констипації, забезпечення правильного транзиту їжі шлунково-кишковим трактом, який включає введення пацієнту композиції за п. 26.

28. Упаковка, що містить групу одиничних доз композиції, яка містить 50÷90 мас. % поліетиленгліколю (ПЕГ) з середньою молекулярною масою від 2000 до 10000 Да і 10÷40 мас. % твердої речовини, вибраної з групи твердих речовин, що включає сорбіт, лактозу, декстрати, целюлозу, ксиліт, мальтит, маніт, або яка містить 2,0÷3,5 г поліетиленгліколю (ПЕГ), переважно 2,1÷2,5 г, з середньою молекулярною масою від 3000 до 4000 Да, 250÷550 мг, переважно 420÷450 мг, твердої речовини, вибраної з групи твердих речовин, що включає сорбіт, лактозу, декстрати, целюлозу, ксиліт, мальтит, маніт, необов'язково смакову добавку в кількості 5÷75 мг і необов'язково ковзну речовину, що являє собою стеарат магнію, в кількості від 5÷25 мг.

29. Упаковка за п. 28, яка містить принаймні 5, переважно 10, принаймні 10, переважно 20 або принаймні 20, переважно 30, одиничних доз композиції.

30. Упаковка за п. 28 або п. 29, яка являє собою блістерну упаковку, тубу або мішечок.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601