

Изобретение относится к композициям, содержащим комбинацию лекарства и полимера, повышающего концентрацию, который повышает концентрацию этого лекарства в среде применения относительно контрольных композиций, которые не содержат полимера, повышающего концентрацию.

Лекарства с низкой растворимостью часто проявляют низкую биологическую доступность или нерегулярное всасывание, причем на степень этой нерегулярности влияют такие факторы, как уровень дозирования, состояние питания пациента и форма лекарства. Повышение биологической доступности лекарств с низкой растворимостью было предметом многочисленных исследований. Повышение биологической доступности зависит от повышения концентрации лекарства в растворе для улучшения всасывания.

Известно, что многие лекарства с низкой растворимостью можно изготавливать таким образом, чтобы повысить максимальную концентрацию этого лекарства, при которой оно будет растворяться в водном растворе в тестах *in vitro*. Когда такое лекарство в форме улучшенной растворимости исходно растворяется в среде применения, такой как желудочный сок, эта форма лекарства улучшенной растворимости исходно обеспечивает более высокую концентрацию растворенного лекарства в среде применения относительно других форм этого лекарства и относительно равновесной концентрации этого лекарства. Кроме того, показано, что, когда такие формы тестируют *in vivo*, они могут повысить относительную биологическую доступность этого лекарства, прежде всего посредством повышения, по меньшей мере временно, концентрации растворенного лекарства, находящегося в желудочно-кишечном (ЖК) тракте. Однако, как обсуждено ниже, эта полученная в результате более высокая концентрация часто является только временной, поскольку эта форма лекарства улучшенной растворимости быстро превращается в форму с низкой растворимостью после доставки в среду применения.

Например, известно, что некоторые лекарства с низкой растворимостью можно изготавливать в виде высоко растворимых солевых форм, которые обеспечивают временные повышения концентрации этого лекарства в среде применения относительно другой солевой формы этого лекарства. Примером такого лекарства является сертралин, который в форме соли лактата обладает более высокой растворимостью в воде при pH 3, чем в форме соли HCl. Однако, когда солевую форму с высокой растворимостью, такую как сертралина лактат, добавляют в водный раствор (либо *in vitro*, либо *in vivo*), который имеет высокие уровни как присутствующего хлорида, так и буферов для регуляции pH, эта повышенная растворимость сертралина лактата либо является непродолжительной, либо вовсе не достигается, поскольку сертралин может быстро превращаться в кристаллические или аморфные формы HCl или формы свободного основания, которые обладают более низкой растворимостью, чем сертралина лактат.

Другая известная форма лекарства, которая обеспечивает, по меньшей мере временно, повышенные концентрации в растворе лекарств с низкой растворимостью, состоит из лекарства в виде гидрата или сольвата кристаллической формы этого лекарства. Такие формы часто обладают более высокой растворимостью в воде относительно кристаллической формы с самой низкой растворимостью и, следовательно, обеспечивают более высокие концентрации лекарства.

Известно, что некоторые лекарства способны образовывать более чем одну кристаллическую структуру, несмотря на то, что они имеют одинаковые химические составы. (Это является противоположным солевым формам, сольватам или гидратам, которые имеют изменяющиеся химические составы). Эти различные кристаллические структуры часто называют полиморфами. Полиморфы содержат другую форму лекарства, которая временно обеспечивает повышенные концентрации в растворе. Некоторые полиморфы, также называемые здесь «высокоэнергетическими кристаллическими формами», обладают более высокой растворимостью в воде и, следовательно, могут обеспечить повышенную концентрацию этого лекарства в воде относительно других кристаллических структур и относительно равновесной концентрации.

Также хорошо известно, что аморфная форма лекарства с низкой растворимостью, которое способно к существованию либо в кристаллической, либо в аморфной форме, может также временно обеспечить более высокую концентрацию лекарства в воде относительно равновесной концентрации лекарства в среде применения. Считают, что аморфная форма лекарства растворяется быстрее, чем кристаллическая форма, причем она часто растворяется быстрее, чем это лекарство может осаждаться из раствора. В результате аморфная форма может временно обеспечить концентрацию лекарства выше равновесной.

Другим способом, который может временно обеспечить более высокую концентрацию лекарства, чем равновесная, является включение солюбилизующего агента в лекарственную форму. Такие солюбилизующие агенты способствуют водной растворимости лекарства. Примером использования солюбилизующего агента с лекарством для повышения водной растворимости является использование солюбилизующих агентов с сертралином. Как раскрыто в переуступленной должным образом заявке РСТ № 99/01120, в настоящее время патенте США, когда сертралин совместно растворяют в водном растворе с солюбилизующим агентом, например с лимонной кислотой, растворимость сертралина значительно повышается. Как упомянуто выше, когда сертралин HCl добавляют вместе с лимонной кислотой в содержащий хлорид буферный раствор или ЖК тракт, достигнутая максимальная концентрация сертралина может превышать растворимость сертралин HCl. Считают, что такое повышение концентрации частично является следствием локально низкого pH в среде применения в связи с присутствием лимонной

кислоты, а частично является следствием присутствия противоионов цитрата, поскольку сертралина цитрат является более растворимым, чем сертралина хлорид. Однако эта повышенная концентрация обычно является непродолжительной, поскольку сертралин быстро превращается в форму с низкой растворимостью, которая в зависимости от среды применения может представлять собой твердую кристаллическую или аморфную соль HCl и/или кристаллическое или аморфное свободное основание.

Еще одной методикой для временного достижения концентрации лекарства выше равновесной в среде применения является изготовление этого лекарства в виде водного или органического раствора. Например, лекарство можно растворить в полиэтиленгликоле (ПЭГ) или в водном растворе ПЭГ, к которому можно добавить кислоту или основание, либо это лекарство можно растворить в водном растворе кислоты или основания. Альтернативно, это лекарство можно растворить в фармацевтически приемлемой органической жидкости, такой как глицерин, моно-, ди- или триглицериды, жиры или масла.

Хотя эти лекарственные формы улучшенной растворимости показывают исходно повышенную концентрацию лекарства в среде применения, тем не менее эта улучшенная концентрация часто является непродолжительной. Обычно исходно повышенная концентрация лекарства является только временной и быстро возвращается к более низкой равновесной концентрации. Например, хотя конкретная солевая форма основного лекарства может показывать повышенную исходную концентрацию в воде, это лекарство часто быстро превращается в желудочном соке в другую солевую форму (обычно в форму соли HCl), которая обладает намного более низкой равновесной концентрацией. В других случаях лекарство сохраняет приемлемую растворимость в желудочном растворе с низким pH, но обычно осаждается в виде формы свободного основания при прохождении в тонкий кишечник, где pH является высоким, обычно от 4,4 до 7,5. Поскольку всасывание лекарства происходит прежде всего в кишечниках, такие лекарственные формы, которые не поддерживают высокую концентрацию лекарства в кишечном растворе, обычно дают только незначительные улучшения биологической доступности. Подобным образом солевая форма с высокой растворимостью кислого лекарства может быстро превращаться в другую солевую форму, которая обладает намного более низкой равновесной концентрацией. Подобные эффекты наблюдают даже для солевых форм высокой растворимости цвиттерионных лекарств. Подобным образом, как только высокоэнергетическая кристаллическая форма лекарства (например полиморф) растворяется, это лекарство часто быстро осаждается или кристаллизуется из раствора, поскольку оно изменяет форму на низкоэнергетическую кристаллическую форму или на аморфную форму с низкой растворимостью, что приводит концентрацию растворенного лекарства к более низкой равновесной концентрации.

Один из подходов к повышению биологической доступности лекарств с низкой растворимостью касается образования аморфных дисперсий лекарств с полимерами. Примеры попыток повышения концентрации лекарства посредством образования дисперсии этого лекарства с полимером включают в себя Lahr et al., патент США № 5368864, Kanikanti et al., патент США № 5707655, и Nakamichi et al., патент США № 5456923.

Однако, создание аморфной дисперсии лекарства и полимера (полимеров) имеет ряд недостатков. Существует риск, что в процессе создания этой дисперсии лекарство будет изменено. Например, некоторые лекарства могут разлагаться при повышенных температурах, используемых для образования некоторых дисперсий. В некоторых процессах используют органические растворители, которые необходимо тщательно удалять, чтобы избежать разложения лекарства. Должны быть выбраны растворители, которые растворяют как лекарство, так и полимер. Процесс образования таких дисперсий является также трудоемким и дорогостоящим. Кроме того, в некоторых случаях эти дисперсии могут быть нестабильными, они могут либо разлагаться химическим путем с течением времени при умеренных температуре и уровнях влажности, либо лекарство может превращаться в аморфную или низкоэнергетическую кристаллическую форму с низкой растворимостью.

Описано также повышение солюбилизации лекарства посредством использования комбинаций лекарства и полимера. Например, Martin et al., патент США № 4344934, смешивали плохо растворимые лекарства с полимерами, такими как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), и добавляли водный раствор поверхностно-активного вещества к этой смеси лекарство-полимер. Хотя это приводит к улучшенному растворению, имеет место лишь небольшое повышение концентрации лекарства относительно равновесной концентрации. Piergiorgio et al., патент США № 4880623, использовали обработку растворителем для совместного осаждения нифедипина и ПЭГ и адсорбировали этот раствор на полимерах, таких как HPMC, или на других эксципиентах. Хотя наблюдали повышенную биологическую доступность лекарства, не было проведено сравнение между различными формами лекарства. Uedo et al., патент США № 5093372, смешивали труднорастворимое лекарство эсифон с полимерами, такими как HPMC, чтобы повысить биологическую доступность. Однако, это не привело в результате к какой-либо повышенной концентрации лекарства смеси лекарство/полимер относительно объемной кристаллической формы этого лекарства.

Кроме того, комбинирование лекарств с солюбилизирующими полимерами не является универсально доступным для повышения биологической доступности всех лекарств с низкой растворимостью. Солюбилизация лекарства обычно в высокой степени зависит от химической структуры и физических свойств конкретного лекарства, и поэтому конкретный полимер, если такой существует, который, как

может оказаться, солюбилизирует это лекарство, изменяется от лекарства к лекарству. Выбор полимеров, которые позволяют достичь улучшенной солюбилизации, часто является затруднительным и трудоемким, поскольку взаимодействие лекарство-полимер недостаточно понятно. Часто добавление полимеров просто ускоряет растворение лекарства, в отличие от обеспечения повышенной концентрации.

Usiu et al., *Inhibitory Effects of Water-soluble Polymers on Precipitation of RS-8359*, *Int'l J. of Pharmaceuticals* 154 (1997) 59-66, раскрывают использование трех полимеров, а именно гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона, для ингибирования осаждения лекарства с низкой растворимостью RS-8359. Это лекарство и полимер растворяли в смеси 0,5 н. HCl и метанола, а затем добавляли к раствору фосфатного буфера. Usiu et al. наблюдали, что эти конкретные полимеры ингибировали кристаллизацию этого лекарства.

Соответственно, все еще существует необходимость в композиции, содержащей лекарство, которая обеспечивает повышенную концентрацию этого лекарства в водном растворе относительно равновесной концентрации этого лекарства, которая поддерживает концентрацию этого лекарства в таком растворе с течением времени или, по меньшей мере, снижает скорость, при которой концентрация этого лекарства снижается от повышенной концентрации до равновесной концентрации, которую можно получить, используя способы, при которых это лекарство не будет изменяться или разлагаться, которую можно получить, не основываясь на обработке растворителем, которая является стабильной при обычных условиях хранения, которую можно получить простым и недорогим способом и которая в конечном счете повышает биологическую доступность плохо растворимых лекарств. Эти и другие потребности, которые будут очевидны любому специалисту в данной области техники, рассмотрены в настоящем изобретении, краткое изложение и подробное описание которого приведены ниже.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении преодолены недостатки уровня техники посредством обеспечения композиции, содержащей (1) лекарство в форме улучшенной растворимости и (2) полимер, повышающий концентрацию.

В первом аспекте изобретения полимер, повышающий концентрацию, скомбинирован с формой лекарства в достаточном количестве, так что эта композиция обеспечивает максимальную концентрацию этого лекарства в среде применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации этого лекарства в этой среде применения в отсутствие этого полимера. Эта композиция также обеспечивает концентрацию этого лекарства в этой среде применения, которая превышает равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем это делает контрольная композиция, которая содержит эквивалентное количество этого лекарства в форме улучшенной растворимости, которая не содержит полимер, повышающий концентрацию.

Во втором аспекте изобретения полимер, повышающий концентрацию, присутствует в достаточном количестве, так что эта композиция обеспечивает площадь растворения под кривой зависимости концентрации от времени (ППК) за период по меньшей мере 90 мин в течение 1200 мин непосредственно после введения в среду применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше соответствующей площади под кривой, обеспечиваемой такой же контрольной композицией, упомянутой выше.

В третьем аспекте изобретения полимер, повышающий концентрацию, присутствует в достаточном количестве, так что эта композиция обеспечивает относительную биологическую доступность, которая составляет по меньшей мере 1,25.

В четвертом аспекте изобретения предложен способ совместного введения пациенту, нуждающемуся в лекарстве, (1) лекарства в форме улучшенной растворимости и (2) полимера, повышающего концентрацию. Полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно в достаточном количестве, так чтобы он обеспечивал в среде применения у пациента максимальную концентрацию лекарства, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации этого лекарства в среде применения у пациента в отсутствие полимера. Этот способ также обеспечивает концентрацию лекарства в среде применения у пациента, которая превышает равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем это делает контрольная композиция, упомянутая выше.

В пятом аспекте изобретения предложен способ совместного введения пациенту, нуждающемуся в лекарстве, (1) лекарства в форме улучшенной растворимости и (2) полимера, повышающего концентрацию. Полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно в достаточном количестве, так чтобы он обеспечивал в среде применения у пациента площадь растворения под кривой зависимости концентрации от времени за период по меньшей мере 90 мин в течение 1200 мин непосредственно после введения в среду применения пациента, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше соответствующей площади под кривой, обеспечиваемой такой же контрольной композицией, как упомянута выше.

В шестом аспекте изобретения предложен способ совместного введения пациенту, нуждающемуся в лекарстве, (1) лекарства в форме улучшенной растворимости и (2) полимера, повышающего концентрацию. Полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно в достаточном количестве, так чтобы он обеспечивал относительную биологическую доступность, которая составляет по меньшей мере 1,25.

Термин «форма улучшенной растворимости», как его используют здесь, относится к форме лекарства, которая обладает повышенной растворимостью относительно известной наименее растворимой

формы этого лекарства. Таким образом, этот термин подразумевает, что существует менее растворимая форма этого лекарства, и либо она является известной, либо была определена, то есть известна, например, из научной или патентной литературы, либо определена исследователем или известна ему иным путем. «Форма улучшенной растворимости» может состоять из высоко растворимой формы одного этого лекарства, может представлять собой композицию, содержащую высоко растворимую форму этого лекарства плюс инертные эксципиенты, либо может представлять собой композицию, содержащую это лекарство в слабо или высоко растворимой форме и один или более чем один эксципиент, который обладает эффектом повышения растворимости этого лекарства без учета длительности времени, в течение которого эта растворимость является повышенной. Примеры «форм улучшенной растворимости» включают в себя (1) кристаллическую высоко растворимую форму лекарства, такую как соль; (2) высокоэнергетическую кристаллическую форму лекарства; (3) кристаллическую форму лекарства, представляющую собой гидрат или сольват; (4) аморфную форму лекарства (для лекарства, которое может существовать в виде либо кристаллической, либо аморфной формы); (5) смесь лекарства (аморфного или кристаллического) и солибилизирующего агента; или (6) раствор лекарства, растворенного в водной или органической жидкости, но не ограничиваются ими.

Альтернативно, термин «форма улучшенной растворимости» относится к форме лекарства, одного или в композиции, как описано выше, которая при доставке в среду применения *in vivo* (такую как, например, желудочно-кишечный тракт млекопитающего) или в физиологически совместимый *in vitro* раствор (такой как забуференный фосфатом физиологический раствор или Модельный Голодный Дуоденальный раствор, описанный ниже) обеспечивает или способна обеспечить, по меньшей мере временно, концентрацию лекарства, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации этого лекарства в среде применения. (Как его используют здесь, термин «равновесная концентрация» определен ниже).

Форма улучшенной растворимости лекарства представляет собой форму, которая подходит по меньшей мере под одно из приведенных выше определений.

Поскольку формы основного лекарства, представляющие собой кристаллическое свободное основание и кристаллический гидрохлорид, как правило, обладают относительно низкой растворимостью по отношению к другим формам лекарства, и поскольку солибализованное лекарство, как правило, осаждается из среды применения ЖК тракта животного в виде одной из этих кристаллических форм (или их аморфных эквивалентов), предпочтительной формой улучшенной растворимости основного лекарства является форма лекарства, которая обладает по меньшей мере в 2 раза лучшей растворимостью в воде по отношению к растворимости более растворимой из форм лекарства, представляющих собой кристаллическую соль гидрохлорид и кристаллическое свободное основание.

В предпочтительном воплощении изобретения полимер, повышающий концентрацию, имеет гидрофобный участок и гидрофильный участок. В наиболее предпочтительном воплощении полимер, повышающий концентрацию, представляет собой ионизируемый полимер, который является растворимым в среде применения, когда является в значительной степени ионизированным при физиологически совместимых pH.

Твердые композиции по настоящему изобретению в целом представляют собой комбинации, содержащие форму улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию. «Комбинация», как используют здесь, означает, что форма улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, могут находиться в физическом контакте друг с другом либо в непосредственной близости, но без необходимости физического смешивания. Например, твердая композиция может находиться в форме многослойной таблетки, как известно в данной области техники, где один или более чем один слой содержит форму улучшенной растворимости, а один или более чем один из других слоев содержит полимер, повышающий концентрацию. Еще один пример может составлять таблетка, покрытая оболочкой, где либо форма улучшенной растворимости лекарства, либо полимер, повышающий концентрацию, либо оба компонента могут находиться в ядре таблетки, а оболочка может содержать либо форму улучшенной растворимости, либо полимер, повышающий концентрацию, либо оба компонента. Альтернативно, эта комбинация может находиться в форме простой сухой физической смеси, где оба компонента, форму улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, смешивают в форме частиц, и где частицы каждого компонента, несмотря на размер, сохраняют те же физические свойства, которые они проявляют в массе. Можно применять любой общепринятый способ, используемый для смешивания полимера и лекарства вместе, такой как физическое смешивание и сухая или влажная грануляция, который, по существу, не превращает лекарство и полимер в молекулярную дисперсию.

Альтернативно, лекарство и полимер, повышающий концентрацию, можно вводить совместно пациенту, нуждающемуся в этом лекарстве. Лекарство и полимер, повышающий концентрацию, можно вводить в отдельных лекарственных формах или в одной и той же лекарственной форме, а также их можно вводить, по существу, в одно и то же время или в разное время.

Однако композиции, содержащие дисперсии, в частности, молекулярные дисперсии, где эта дисперсия образована до доставки в среду применения, лекарства и полимера, как раскрыто в уровне техники, обсуждаемом выше, не составляют часть изобретения и исключены из него. Как правило, молекуляр-

ной дисперсией лекарства и полимера является такая дисперсия, в которой физические свойства этой смеси, такие как точка плавления или температура стеклования, трансформируются по сравнению с этими характеристиками сыпучей массы (то есть не диспергированных) полимера и лекарства. В композициях по настоящему изобретению, как раскрыто выше, как лекарство, так и полимер сохраняют свои индивидуальные соответствующие физические свойства, такие как точка плавления и/или температура стеклования. Таким образом, твердые композиции, полученные растворением лекарства и полимера, повышающего концентрацию, в растворителе с последующим удалением этого растворителя сушкой либо совместным измельчением, либо экструдированием при нагревании, либо осаждением с помощью такого смешивания раствора полимера и раствора лекарства, что дисперсия полимера и лекарства осаждается, либо другими способами, так чтобы образовалась молекулярная дисперсия лекарства и полимера, повышающего концентрацию, не составляют часть данного изобретения.

Частью данного изобретения также не является конкретный случай, где основное лекарство с высокой желудочной (рН от 1 до 2) растворимостью и низкой кишечной растворимостью (рН от 6 до 8) дозируют в виде его формы с наиболее низкой растворимостью с полимером, повышающим концентрацию. В таких случаях высокая концентрация лекарства достигается скорее в результате воздействия естественной кислой среды желудка, чем в результате использования формы лекарства улучшенной растворимости. Поскольку ключевой изобретательский компонент данного изобретения представляет собой комбинирование лекарства улучшенной растворимости с полимером, повышающим концентрацию, случаи, в которых высокая растворимость лекарства достигается только как результат естественной среды желудка, не составляют часть данного изобретения.

Различные аспекты настоящего изобретения обладают одним или более чем одним из следующих преимуществ.

Форма лекарства улучшенной растворимости при растворении в среде применения обеспечивает исходную концентрацию лекарства, которая превышает равновесную концентрацию лекарства, тогда как полимер, повышающий концентрацию, замедляет скорость, при которой исходно повышенная концентрация лекарства падает до равновесной концентрации. Результатом является то, что композиции по настоящему изобретению обеспечивают улучшенную площадь растворения под кривой (ППК), которая является большей, чем площадь, обеспечиваемая одним лекарством. Хотя это не обязательно входит в объем настоящего изобретения, в некоторых аспектах форма улучшенной растворимости обеспечивает максимальную концентрацию лекарства, которая превышает максимальную концентрацию лекарства, достигаемую только лекарством. Тем не менее, преимущества изобретения можно получить посредством только замедления скорости, при которой повышенная концентрация лекарства падает до равновесной концентрации, даже без повышения максимальной концентрации лекарства относительно одного лекарства.

В любом случае улучшение ППК означает, что композиции по настоящему изобретению могут также обеспечить повышенную биологическую доступность лекарства посредством повышения концентрации этого лекарства, которое остается растворенным в среде применения, в частности, в ЖК тракте. Улучшение концентрации лекарства в растворе дает возможность достижения более высоких уровней в крови, причем в некоторых случаях обеспечивает достижение эффективного уровня, или в других случаях дает возможность достижения эффективных уровней в крови при более низких уровнях дозировки этого лекарства, что, в свою очередь, приводит к снижению количества лекарства, которое необходимо дозировать, к снижению уровней вариабельности в крови, а также к снижению размера лекарственной формы в зависимости от необходимого количества полимера. Соответственно, композиции по настоящему изобретению обеспечивают эффективное применение лекарств, обладающих низкой водной растворимостью, которые, иначе говоря, не обладают достаточно высокой биологической доступностью, чтобы быть эффективными, а также усиливают биологическую доступность, чтобы снизить необходимую дозу.

Более того, поскольку композиции по настоящему изобретению обеспечивают более высокую концентрацию в среде применения и поскольку как только достигнута высокая концентрация лекарства, эта концентрация имеет тенденцию оставаться высокой вследствие ингибирования осаждения или кристаллизации этого лекарства, они снижают вредные воздействия химических веществ, присутствующих в среде применения, таких как ионы хлорида или водорода, либо желчные соли, на всасывание лекарства. Таким образом, в тех случаях, где средой применения является ЖК тракт, композиции по настоящему изобретению будут проявлять меньшую изменчивость в зависимости от состояния питания/голода человека или животного.

Кроме того, для тех форм, в которых лекарство находится в кристаллическом состоянии, маловероятно, что это лекарство обладает физическим или химическим состоянием, измененным, например, различными реакциями разложения и, в свою очередь, фармацевтическими характеристиками, измененными в процессе изготовления лекарственной формы или в процессе хранения по сравнению, например, с твердой аморфной дисперсией этого лекарства, которая может претерпевать разложение или кристаллизацию при хранении. Кроме того, поскольку композиции, содержащие кристаллическое лекарство, представляют собой простые физические смеси (в отличие от дисперсий), эти композиции не испытывают

проблем со стабильностью при хранении, характерных для многих дисперсий. Эти композиции, по природе представляющие собой твердые смеси или простые растворы, также легко получить, используя общепринятые методики смешивания.

Вышеуказанные и другие задачи, признаки и преимущества изобретения будут более понятны с учетом следующего подробного описания изобретения.

Подробное описание предпочтительных воплощений

В настоящем изобретении предложена композиция, содержащая лекарство в форме улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию. Форма улучшенной растворимости может представлять собой форму кристаллической легко растворимой соли лекарства, высокоэнергетическую кристаллическую форму лекарства (например полиморф высокой растворимости), кристаллическую форму лекарства, представляющую собой гидрат или сольват, аморфную форму лекарства, смесь лекарства с солюбилизующим агентом или раствор лекарства в водной или органической жидкости. Подходящее лекарство(а) и подходящий полимер(ы), повышающий концентрацию, подробно обсуждены ниже.

Твердое лекарство в форме улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, называют «простыми физическими смесями», когда их комбинируют, используя общепринятые методики смешивания, такие как комбинирование и физическое перемешивание сухих компонентов вместе или смешивание с помощью влажной или сухой грануляции. Таким образом, простая физическая смесь лекарства и полимера означает, что в этой смеси лекарство обладает свойствами, такими как точка плавления в случае кристаллического лекарства или температура стеклования в случае аморфного лекарства, которые соответствуют свойствам одного лекарства. Это является противоположным молекулярной дисперсии лекарство/полимер, для которой не наблюдают точки плавления лекарства, и наблюдают температуру стеклования, которая отличается от одного полимера и одного лекарства и изменяется как функция массового соотношения лекарство/полимер в этой дисперсии.

Лекарство в форме улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, можно также комбинировать посредством совместного введения этих двух компонентов в среду применения. Под совместным введением подразумевают, что форму лекарства улучшенной растворимости вводят отдельно, но в тех же общих временных рамках, что и полимер, повышающий концентрацию. Например, форму лекарства улучшенной растворимости можно вводить в ее собственной лекарственной форме, которую принимают примерно в то же время, что и полимер, повышающий концентрацию, который находится в отдельной лекарственной форме. Различие во времени между введением лекарства в форме улучшенной растворимости и полимера, повышающего концентрацию, является таким, что они приходят в физический контакт в среде применения. Когда их не вводят совместно в одно и то же время, как правило, предпочтительно вводить полимер, повышающий концентрацию, до введения лекарства в форме улучшенной растворимости.

Известно, что многие лекарства способны существовать в нескольких формах, и их можно включать в препараты в форме улучшенной растворимости, чтобы обеспечить исходно повышенную концентрацию этого лекарства в воде относительно равновесной концентрации формы этого лекарства с самой низкой растворимостью. Однако, в отсутствие полимера, повышающего концентрацию, эта исходно повышенная концентрация лекарства часто может быстро снижаться до примерно равновесной концентрации этого лекарства, так как это лекарство осаждается или кристаллизуется из раствора. Это может происходить посредством ряда механизмов. Например, высоко растворимая солевая форма может вследствие присутствия других ионов в среде применения превращаться в другую солевую форму, имеющую более низкую равновесную концентрацию. Может также изменяться ионное состояние растворенного лекарства, например посредством протонирования или депротонирования, что приводит в результате к осаждению или кристаллизации из раствора в виде формы с более низкой растворимостью. Альтернативно, высокоэнергетическая кристаллическая форма при растворении может быстро превращаться в низкоэнергетическую кристаллическую форму, которая обладает более низкой равновесной концентрацией. Подобным образом лекарство можно смешивать с солюбилизующим агентом. Например, в частности, когда лекарство представляет собой основание, это лекарство может обладать более высокой водной растворимостью при низком pH. Такое лекарство можно смешивать с солюбилизующим агентом в виде неорганической или органической кислоты.

Эта кислота может служить в качестве солюбилизующего агента посредством снижения pH в пределах лекарственной формы, а также снижения pH среды применения возле этой лекарственной формы, повышая таким образом локальную растворимость этого лекарства. Однако, поскольку лекарство диффундирует из лекарственной формы, pH среды применения может повышаться вследствие более низкой концентрации солюбилизующей кислоты, снижая таким образом растворимость лекарства и приводя в результате к осаждению этого лекарства. Таким образом, такие формы лекарства улучшенной растворимости сами по себе, как правило, имеют ограниченное применение при создании желаемого повышения биологической доступности. В некоторых случаях осаждение или кристаллизация в виде формы с низкой растворимостью являются настолько быстрыми, что максимальная растворимость формы улучшенной растворимости даже не достигается.

Ключом к настоящему изобретению было открытие авторами изобретения, что исходно повышен-

ную концентрацию лекарства в растворе, обеспечиваемую лекарством в форме улучшенной растворимости, можно поддерживать и в некоторых случаях повышать посредством задержки осаждения, кристаллизации или превращения лекарства в формы с более низкой растворимостью с помощью использования полимера, повышающего концентрацию. Таким образом, не подразумевая какой-либо конкретный механизм действия, считают, что полимеры, повышающие концентрацию, по данному изобретению можно рассматривать как действующие в качестве ингибиторов кристаллизации или осаждения. Удивительно, что это можно осуществить посредством простого комбинирования полимера, повышающего концентрацию, с лекарством, когда это лекарство находится в твердой форме, в противоположность образованию дисперсии лекарства и полимера. Альтернативно, этот полимер можно нанести в виде оболочки на содержащие лекарство таблетки или гранулы, или даже вводить его отдельно, но в ту же среду применения, что и форму лекарства улучшенной растворимости, и он тем не менее функционирует, поддерживая в течение значительного периода времени концентрацию выше равновесной концентрации этого лекарства и, в свою очередь, более высокую биологическую доступность. Кроме того, когда лекарство находится в форме раствора в жидкости, полимер можно совместно растворять с этим лекарством в этой жидкости, суспендировать в этой жидкости или даже включать в стенку капсулы или в оболочку, которая содержит эту жидкость.

Поскольку лекарство часто может существовать в любой из множества твердых кристаллических или аморфных форм, и поскольку взаимное превращение между этими формами часто является непредсказуемым, может потребоваться от очень короткого до очень длительного периода времени, чтобы концентрация растворенного лекарства достигла своего равновесного значения в водном растворе. В любом случае присутствие полимера, повышающего концентрацию, увеличивает время, необходимое для того, чтобы концентрация лекарства упала до равновесной. В действительности, когда композиции по изобретению добавляют в среду применения, такую как ЖК тракт, где растворенное лекарство всасывается из ЖК жидкостей, большая часть лекарства или все лекарство может всосаться до того, как это лекарство существенно превратится в форму с самой низкой растворимостью. Типичные повышения концентрации растворенного лекарства по сравнению с равновесной концентрацией лекарства составляют порядка от 1,25 до 20 раз, а в некоторых случаях от 20 до 100 раз. Например, если контроль обеспечивает равновесную концентрацию 1 мг/мл, и композиция обеспечивает максимальную концентрацию лекарства 1,25 мг/мл, эта композиция обеспечивает повышение в 1,25 раза.

Не ограничиваясь конкретной теорией, считают, что полимер(ы), повышающий(е) концентрацию, по настоящему изобретению, как правило, не обладает способностью значительно солибилизовать нерастворимые лекарства (то есть повышать равновесную растворимость свободного лекарства). Считают, что вместо этого полимеры, повышающие концентрацию, прежде всего действуют, замедляя скорость осаждения или кристаллизации лекарства после того, как это лекарство исходно растворяют. Присутствие полимера (полимеров), повышающего концентрацию, таким образом, дает возможность по меньшей мере частичного поддержания исходно увеличенной или повышенной концентрации, обеспеченной формой лекарства улучшенной растворимости, в течение, по меньшей мере, нескольких минут, а в некоторых случаях в течение многих часов. Кроме того, в тех случаях, где растворение формы лекарства улучшенной растворимости происходит медленно, а осаждение формы лекарства с низкой растворимостью в отсутствие полимера, повышающего концентрацию, происходит быстро, присутствие полимера, повышающего концентрацию, может приводить в результате к тому, что наблюдаемая максимальная концентрация лекарства будет значительно выше, чем максимальная концентрация, наблюдаемая в отсутствие полимера.

Один из возможных механизмов улучшения концентрации лекарства включает в себя соединение полимера, повышающего концентрацию, и растворенного лекарства с образованием «групп полимер/лекарство». Такие группы могут составлять различные формы, включая полимерные мицеллы, высокоэнергетические агрегаты полимер-лекарство, размер которых находится в диапазоне от нескольких нанометров до 1000 нм, стабилизированные полимером коллоиды лекарства или комплексы полимер/лекарство. Альтернативной точкой зрения является то, что, как только растворенное лекарство начинает осаждаться или кристаллизоваться из раствора (например, как только начинается образование ядра), полимер адсорбируется на этих агрегатах лекарства или ядрах, предотвращая или, по меньшей мере, замедляя образование ядра или процесс роста кристалла. В любом случае присутствие полимера служит для повышения количества лекарства, которое является растворенным или, по меньшей мере, доступным для всасывания. Лекарство, находящееся в различных группах лекарство/полимер, перечисленных выше, очевидно является совершенно лабильным и может участвовать в процессе всасывания лекарства.

Полимеры, повышающие концентрацию, по настоящему изобретению обеспечивают повышенную концентрацию лекарства в среде применения, превышающую равновесную концентрацию, в течение более длительного периода времени, чем контрольная композиция, содержащая эквивалентное количество лекарства в форме улучшенной растворимости, когда их подвергают тесту на растворение. То есть, даже если контрольная композиция может обеспечить повышенную концентрацию лекарства в среде применения, которая превышает равновесную концентрацию, этот контроль делает это в течение более короткого периода времени, чем композиции по настоящему изобретению, которые содержат полимер,

повышающий концентрацию. Предпочтительно композиции по настоящему изобретению обеспечивают повышенную концентрацию лекарства, которая превышает равновесную концентрацию, обеспечиваемую контрольной композицией, в течение периода времени по меньшей мере на 15 мин, предпочтительно периода по меньшей мере на 60 мин и более предпочтительно периода по меньшей мере на 90 мин более длительного, чем это делает концентрация лекарства, обеспечиваемая контрольной композицией, которая не содержит полимер, повышающий концентрацию.

Как его используют здесь, термин «концентрация лекарства» в растворе или в среде применения относится к лекарству, которое можно растворить в форме сольватированных мономерных молекул, так называемого «свободного лекарства», или любой другой содержащей лекарство субмикронной структуры, группы, агрегата, коллоида или мицеллы. Как используют здесь, «среда применения» может представлять собой либо *in vivo* среду ЖК тракта, подкожных пространств, вагинального тракта, артериальных и венозных кровеносных сосудов, легочного тракта или внутримышечной ткани животного, такого как млекопитающее и, в частности, человек, либо *in vitro* среду контрольного раствора, такого как забуференный фосфатом физиологический раствор (ЗФР) или Модельный Голодный Дуоденальный (МГД) раствор. Соответствующий раствор ЗФР представляет собой водный раствор, содержащий 20 мМ фосфата натрия, 47 мМ фосфата калия, 87 мМ NaCl и 0,2 мМ KCl, доведенный до pH 6,5. Соответствующий раствор МГД представляет собой тот же раствор ЗФР, где дополнительно присутствует 7,3 мМ натрий-таурохолевой кислоты и 1,4 мМ 1-пальмитоил-2-олеил-олово-глицеро-3-фосфохолина.

Авторы изобретения обнаружили в некоторых случаях веское доказательство существования лекарства в форме агрегатов полимер/лекарство, когда композиции по изобретению растворяют в среде применения. В частности, обнаружено, что, когда лекарство в форме улучшенной растворимости растворяют в среде применения на уровне, который превышает его значение равновесной растворимости, вместе с полимером, повышающим концентрацию, наблюдается значительное увеличение света, рассеиваемого этим раствором. Динамические измерения светорассеяния показывают, что, когда растворяют только полимер (такой как HMPCAS (гидроксиметилпропилцеллюлозы ацетат сукцинат) или CAP (целлюлозы ацетат фталат)), имеется небольшое число агрегатов полимера в диапазоне среднего размера от 10 до 20 нм. Когда к таким растворам добавляют лекарство, как правило, имеется небольшое изменение сигнала светорассеяния до тех пор, пока суммарная концентрация лекарства не превысит равновесную растворимость этого лекарства. При этих более высоких уровнях лекарства сигнал светорассеяния резко увеличивается, и динамический анализ светорассеяния показывает, что средний размер частиц в растворе имеет намного больший размер, обычно от 50 до 1000 нм, и в некоторых случаях составляет от столь малого, как 10, вплоть до 2000 нм.

ЯМР (ядерный магнитный резонанс) анализ таких растворов (образованных композициями по изобретению), а также химический анализ какого-либо нерастворенного осадка показывает, что эти частицы, вызывающие этот сигнал светорассеяния, состоят из полимера и лекарства. Хотя состав этих агрегатов полимер/лекарство изменяется в зависимости от конкретного вида лекарства и полимера, повышающего концентрацию, а также от их количества, агрегаты полимер/лекарство, как правило, содержат от примерно 5 до примерно 90 мас./мас.% полимера, причем остальная часть содержит некристаллическое лекарство. Кроме того, эти агрегаты полимер/лекарство могут также содержать существенные количества воды. Когда имеются подходящие условия, агрегаты полимер/лекарство, как правило, образуются быстро в пределах нескольких минут и являются довольно стабильными, часто меняясь количественно и по размеру только на 20-50% или менее в течение периода времени от 1 до 20 ч, физиологически совместимой временной рамки.

Кроме того, ЯМР анализ таких растворов, образованных растворением композиций по данному изобретению в среде применения, показал, что имеются концентрации «свободного лекарства», которые превышают растворимость кристаллического лекарства в 1,5-10 раз или более, и которые превышают даже растворимость аморфного лекарства. Такие «сверхнасыщенные» концентрации лекарства могут поддерживаться в течение от одного часа до 20 ч или дольше, более чем достаточного времени, чтобы привести к повышению скоростей всасывания лекарства и суммарного количества лекарства, всасываемого из ЖК тракта.

Композицию по изобретению можно тестировать *in vivo* или, что более удобно, *in vitro*, чтобы удостовериться, находится ли она в пределах объема изобретения. Композицию можно тестировать на растворение добавлением ее к раствору ЗФР или МГД и взбалтыванием, чтобы способствовать растворению. Композиция или способ введения лекарства, которые подходят, по меньшей мере, под один или более чем один из критериев концентрации либо в ЗФР, либо в МГД, либо подходят под один или более чем один из критериев концентрации или биологической доступности при пероральной дозировке в ЖК тракте животного, включая млекопитающее, такое как человек, представляют собой композицию или способ по данному изобретению.

В одном аспекте композиции по настоящему изобретению, содержащие лекарство в форме улучшенной растворимости, комбинированное с полимером, повышающим концентрацию, обеспечивают максимальную концентрацию лекарства в среде применения, которая по меньшей мере в 1,25 раз больше равновесной концентрации лекарства в среде применения, обеспечиваемой контрольной композицией, в

которой отсутствует полимер. Кроме того, концентрация лекарства, обеспечиваемая этой композицией, превышает равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем концентрация лекарства, обеспечиваемая общепринятой контрольной композицией. Общепринятая или контрольная композиция представляет собой лекарство в форме улучшенной растворимости, одно или комбинированное с массой инертного разбавителя, эквивалентной массе полимера, повышающего концентрацию, в композиции по изобретению. Предпочтительно максимальная концентрация лекарства, достигаемая композицией по настоящему изобретению, по меньшей мере в 2 раза и, более предпочтительно по меньшей мере в 3 раза больше равновесной концентрации, обеспечиваемой контролем.

В научных терминах равновесная концентрация лекарства получена, когда концентрация лекарства в растворе не меняется со временем. С этой точки зрения лекарство превратилось в его самую низкоэнергетическую форму, которая является доступной из его конкретной среды. Данная форма обычно представляет собой кристаллическую форму этого лекарства самой низкой растворимости. В некоторых случаях скорость образования самой низкоэнергетической формы лекарства, с самой низкой растворимостью из его растворов *in vitro* или *in vivo* может быть чрезвычайно низкой, требуя суток или месяцев. Поскольку время пребывания дозируемого перорально лекарства в ЖК тракте типично составляет только порядка 24 ч, для целей настоящего изобретения равновесную концентрацию лекарства можно охарактеризовать как концентрацию лекарства через 20 ч после доставки в среду применения. Таким образом, как используют здесь и в формуле изобретения, «равновесная концентрация» означает концентрацию лекарства, обеспечиваемую контрольной композицией в экспериментах по растворению *in vitro* (таких как растворы 3ФР или МГД) через 20 ч, либо концентрацию лекарства, обеспечиваемую контрольной композицией, измеренную при использовании экспериментов *in vivo* через 20 ч, когда в контроле находится достаточное количество лекарства, так что максимальная теоретическая концентрация лекарства, обеспечиваемая контролем, является более высокой, чем растворимость этого лекарства. Хотя в некоторых случаях концентрация лекарства может быть все же измененной через 20 ч, тем не менее сравнение действия композиций по настоящему изобретению относительно «равновесной концентрации», обеспечиваемой контрольной композицией, измеренной через 20 ч в среде применения, позволяет определить, какие из композиций находятся в пределах объема изобретения.

Альтернативно, композиции по настоящему изобретению обеспечивают ППК растворимости за период по меньшей мере 90 мин в течение 1200 мин непосредственно после введения в среду применения, что в 1,25 раз больше ППК растворимости, обеспечиваемой контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество лекарства в форме улучшенной растворимости, но не содержащей полимер, повышающий концентрацию. ППК растворимости представляет собой интегрирование графика зависимости концентрации лекарства от времени в течение конкретного периода времени. В целях определения, составляет ли композиция или способ часть данного изобретения, ППК растворимости вычисляют в течение от такого короткого периода времени, как 90 мин, до такого длительного периода времени, как 1200 мин. Этот период времени может быть выбран для любого периода времени между временем введения в среду применения (время=0) и через 1200 мин после введения в среду применения. Таким образом, приемлемые периоды времени включают в себя, например, (1) от времени введения в среду применения до 90 мин после введения в среду применения; (2) от времени введения в среду применения до 180 мин после введения в среду применения; (3) от 90 мин после введения в среду применения до 180 мин после введения в среду применения; и (4) от 300 мин после введения в среду применения до 1200 мин после введения в среду применения. Композиция или способ составляют часть данного изобретения, если они подходят под критерий ППК растворимости в течение по меньшей мере одного приемлемого периода времени. Определения ППК *in vitro* можно проводить с помощью нанесения на график концентрации лекарства против времени после растворения композиции лекарства, например, в растворе 3ФР или МГД. Измерение ППК *in vivo*, когда среда применения представляет собой, например, ЖК тракт, является более сложным. Оно требует отбора образца ЖК жидкости как функции времени и, таким образом, является менее предпочтительным, чем тест на растворение *in vitro* или тест на относительную биологическую доступность *in vivo*.

В предпочтительном воплощении композиция, содержащая смесь, обеспечивает повышенную относительную биологическую доступность лекарства. Как правило, композиции или способы, которые оценивают, используя один из способов тестирования *in vitro*, и для которых обнаружено, что они составляют часть изобретения, будут так же хорошо действовать *in vivo*. Биологическую доступность лекарств в композициях или способах по настоящему изобретению можно тестировать *in vivo* у животных, таких как млекопитающие и люди, используя общепринятые способы для проведения такого определения. Общепринятой мерой биологической доступности *in vivo* является «относительная биологическая доступность», определенная как отношение ППК плазмы или сыворотки из графика зависимости концентрации лекарства в плазме или в сыворотке от времени, измеренной для композиции или способа по настоящему изобретению, к ППК плазмы или сыворотки контрольных композиций или способа, которые не содержат полимер, повышающий концентрацию.

Композиция по настоящему изобретению достигает относительной биологической доступности, которая составляет по меньшей мере 1,25. Предпочтительно относительная биологическая доступность,

обеспечиваемая композицией по настоящему изобретению, составляет по меньшей мере 1,5, более предпочтительно по меньшей мере 2 и даже более предпочтительно по меньшей мере 3.

Композиции или способы по изобретению проходят либо один или более чем один из тестов на растворение *in vitro*, либо тест на относительную биологическую доступность *in vivo*, либо оба теста, *in vitro* и *in vivo*.

Концентрацию растворенного лекарства в тесте на растворение обычно измеряют с помощью отбора образцов из среды тестирования и анализа на концентрацию растворенного лекарства. Чтобы избежать относительно больших частиц лекарства, которые будут давать ошибочное определение, тестируемый раствор либо фильтруют, либо центрифугируют. «Растворенное лекарство» обычно рассматривают как тот материал, который либо проходит через 0,45 мкм фильтрующий шприц, либо альтернативно как тот материал, который остается в супернатанте после центрифугирования. Фильтрацию можно проводить, используя 13 мм, 0,45 мкм фильтрующий шприц из поливинилидина дифторида, который продается Scientific Resources под торговой маркой TITAN®. Центрифугирование обычно проводят в полипропиленовой микроцентрифужной пробирке, центрифугируя примерно при 13000 G в течение примерно 60 с. Можно использовать другие подобные способы фильтрации и центрифугирования и получить полезные результаты. Например, использование других типов микрофильтров может давать значения несколько выше или ниже (± 10 -40%), чем полученные с фильтром, указанным выше, но тем не менее позволит идентифицировать предпочтительные композиции. Специалисту в данной области техники будет понятно, что данное определение «растворенного лекарства» охватывает не только мономерные сольватированные молекулы лекарства, но также широкий диапазон разновидностей, таких как группы полимера и лекарства, которые имеют субмикронные размеры, такие как агрегаты лекарства, агрегаты смесей полимера и лекарства, мицеллы, полимерные мицеллы, коллоидные частицы или нанокристаллы, комплексы полимер/лекарство и другие такие содержащие лекарство разновидности, которые присутствуют в фильтрате или в супернатанте в конкретном тесте на растворение.

Лекарственное средство

Настоящее изобретение является полезным при любом лекарстве, которое возможно изготовить в форме улучшенной растворимости. Термин «лекарство» является общепринятым, обозначая соединение, обладающее полезными профилактическими и/или терапевтическими свойствами при введении животным, особенно людям. Для пользы данного изобретения нет необходимости, чтобы лекарство было труднорастворимым, хотя труднорастворимые лекарства представляют собой предпочтительный класс для применения по изобретению. Даже лекарство, которое тем не менее проявляет значительную растворимость в желаемой среде применения, может обладать пользой в результате повышенной растворимости/биологической доступности, которые делает возможными данное изобретение, если полимер, повышающий концентрацию, может снизить размер дозировки, необходимой для терапевтической эффективности, или повысить скорость всасывания лекарства в случаях, где желательно быстрое начало действия этого лекарства.

Настоящее изобретение находит особое применение, когда лекарство представляет собой «лекарство с низкой растворимостью», что означает, что это лекарство может быть либо «по существу нерастворимым в воде», что означает, что это лекарство обладает минимальной водной растворимостью при физиологически совместимом pH (например pH 1-8) менее чем 0,01 мг/мл, либо «труднорастворимым в воде», то есть, обладает водной растворимостью вплоть до примерно 1-2 мг/мл, либо обладает водной растворимостью от низкой до умеренной, имея водную растворимость от примерно 1 мг/мл до столь высокой, как примерно 20-40 мг/мл. В целом можно сказать, что это лекарство имеет соотношение доза/водная растворимость более чем 10 мл и более типично более чем 100 мл, где растворимость лекарства представляет собой минимальное значение, наблюдаемое в любом физиологически совместимом водном растворе (например, в растворах со значениями pH между 1 и 8), включая смоделированные желудочный и кишечный буферы USP (Фармакопея США).

Предпочтительные классы лекарств включают в себя гипотензивные агенты, успокаивающие агенты, агенты, препятствующие свертыванию крови, противосудорожные агенты, агенты, снижающие уровень глюкозы в крови, противоотечные агенты, антигистаминные агенты, противокашлевые агенты, противоопухолевые агенты, бета-блокаторы, противовоспалительные агенты, антипсихотические агенты, агенты, усиливающие познавательную способность, агенты, снижающие уровень холестерина, средства против ожирения, агенты против аутоиммунных расстройств, агенты против импотенции, антибактериальные и противогрибковые агенты, снотворные средства, антипаркинсонические средства, агенты против болезни Альцгеймера, антибиотики, антидепрессанты и противовирусные агенты, но не ограничены ими.

Конкретные примеры вышеуказанных и других классов лекарств и терапевтических агентов, которые можно доставлять по изобретению, изложены ниже только в качестве примера. Следует понимать, что каждое названное лекарство включает в себя нейтральную форму этого лекарства, фармацевтически приемлемые соли, а также пролекарства. Конкретные примеры гипотензивных агентов включают в себя празозин, нифедипин, тримазозин и доксазозин; конкретным примером успокаивающего агента является гидроксизин; конкретным примером агента, снижающего уровень глюкозы в крови, является глипизид;

конкретным примером агента против импотенции является силденафила цитрат; конкретные примеры противоопухолевых агентов включают в себя хлорамбуцил, ломустин и эхиномицин; конкретным примером противоопухолевого агента имидазольного типа является тубулазол; конкретные примеры противовоспалительных агентов включают в себя бетаметазон, преднизолон, аспирин, флурбипрофен и (+)-N-{4-[3-(4-фторфенокси)фенокси]-2-циклопентен-1-ил}-N-гидроксимочевину; конкретным примером барбитурата является фенобарбитал; конкретные примеры противовирусных агентов включают в себя ацикловир, нелфинавир и виразол; конкретные примеры витаминов/пищевых агентов включают в себя ретинол и витамин Е; конкретные примеры бета-блокаторов включают в себя тимолол и надолол; конкретным примером рвотного средства является апоморфин; конкретные примеры диуретиков включают в себя хлорталидон и спиронолактон; конкретным примером антикоагулянта является дикумарол; конкретные примеры кардиотонических агентов включают в себя дигоксин и дигитоксин; конкретные примеры андрогенов включают в себя 17-метилтестостерон и тестостерон; конкретным примером минерального кортикоида является дезоксикортикостерон; конкретным примером стероидного снотворного/анестезирующего агента является алфаксалон; конкретные примеры анаболических агентов включают в себя сульпирид, [3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин, 3,5-диметил-4-(3'-пентокси)-2-(2',4',6'-триметилфенокси)пиридин, пироксидин, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин и сертралин; конкретные примеры антибиотиков включают в себя ампициллин и пенициллин G; конкретные примеры противoinфекционных агентов включают в себя бензалкония хлорид и хлоргексидин; конкретные примеры коронарных вазодилататоров включают в себя нитроглицерин и миофлазин; конкретным примером снотворного агента является этомидат; конкретные примеры ингибиторов карбоангидразы включают в себя ацетазоламид и хлорзоламид; конкретные примеры противогрибковых агентов включают в себя эконазол, терконазол, флуконазол, вориконазол и гризеофульвин; конкретным примером антипротозойного агента является метронидазол; конкретные примеры антигельминтных агентов включают в себя тиабендазол и оксфендазол, а также морантел; конкретные примеры антигистаминных агентов включают в себя астемизол, левокабастин, цетиризин и циннаризин; конкретные примеры антипсихотических агентов включают в себя zipразидон, флуспирилен, рисперидон и пенфлуридол; конкретные примеры желудочно-кишечных агентов включают в себя лоперамид и цисаприд; конкретные примеры антагонистов серотонина включают в себя кетансерин и миансерин; конкретным примером анестетика является лидокаин; конкретным примером гипогликемического агента является ацетогексамид; конкретным примером противорвотного агента является дименгидринат; конкретным примером антибактериального агента является котримоксазол; конкретным примером дофаминергического агента является L-DOPA; конкретными примерами агентов против болезни Альцгеймера являются ТНА и донепезил; конкретным примером противоязвенного агента/антагониста H₂ является фамотидин; конкретные примеры седативных/снотворных агентов включают в себя хлордиазепоксид и триазолам; конкретным примером вазодилататора является альпростадил; конкретным примером ингибитора тромбоцитов является простаглицлин; конкретные примеры ингибиторов АПФ (ангиотензин превращающий фермент)/гипотензивных агентов включают в себя эналаприловую кислоту и лизиноприл; конкретные примеры тетрациклиновых антибиотиков включают в себя окситетрациклин и миноциклин; конкретные примеры макролидных антибиотиков включают в себя эритромицин, азитромицин, кларитромицин и спирамицин; конкретные примеры ингибиторов гликогенфосфоорилазы включают в себя [R-(R^{*}S^{*})]-5-хлор-N-[2-гидрокси-3-{метоксиметиламино}-3-оксо-1-(фенилметил)пропил-1H-индол-2-карбоксамид и 5-хлор-1 H-индол-2-карбоновой кислоты [(1S)-бензил-(2R)-гидрокси-3-((3R,4S)-дигидроксипирролидин-1-ил)-3-оксипропил]амид.

Следующими примерами лекарств, которые можно доставлять по изобретению, являются лекарство хлорпропамид, снижающее уровень глюкозы, противогрибковый агент флуконазол, антигиперхолестеринемический агент аторвастин кальций, антипсихотический агент тиотиксена гидрохлорид, анксиолитики гидроксизина гидрохлорид и доксепина гидрохлорид, гипотензивный агент амлодипина безилат, противовоспалительные агенты пироксикам, валдикоксиб, карпрофен и целикоксиб и антибиотики карбенициллина инданил натрий, бакампициллина гидрохлорид, тролеандомицин и доксициклина гиклат.

Лекарство находится в форме улучшенной растворимости, как определено выше в кратком изложении сущности изобретения. Однако, чтобы определить, находится ли лекарство в форме улучшенной растворимости, можно использовать другие среды тестирования, причем подходящая среда является различной для каждого лекарства. Вообще говоря, форма лекарства улучшенной растворимости будет обеспечивать максимальную концентрацию в среде тестирования, которая является более высокой, чем равновесная концентрация, обеспечиваемая формой лекарства с более низкой растворимостью в той же среде тестирования. Кроме того, поскольку максимальная концентрация, обеспечиваемая лекарством в среде тестирования, всегда выше или равна равновесной концентрации, обеспечиваемой тем же лекарством в той же среде тестирования, считают, что это лекарство находится в форме улучшенной растворимости, если максимальная концентрация, обеспечиваемая этим лекарством в среде тестирования, является более высокой, чем максимальная концентрация, обеспечиваемая формой этого лекарства более низкой растворимости.

При проведении эксперимента для определения, находится ли лекарство в форме улучшенной растворимости, необходимо соблюдать тщательность, поскольку, как обсуждено выше, скорость, при которой лекарство улучшенной растворимости будет превращаться в свою самую низкоэнергетическую форму (например в форму с более низкой растворимостью), будет значительно меняться от лекарства к лекарству и от среды тестирования к среде тестирования. Как обсуждено выше, скорость, при которой форма лекарства улучшенной растворимости будет превращаться в самую низкоэнергетическую форму, будет значительно меняться от лекарства к лекарству и будет в значительной степени зависеть от среды применения, в которой оценивают эту форму лекарства. Следовательно, желательно оценивать улучшение растворимости конкретной формы лекарства в тесте *in vitro*, где среду применения можно тщательно контролировать. Лекарство в форме улучшенной растворимости будет обеспечивать, по меньшей мере временно, концентрацию растворенного лекарства в среде тестирования *in vitro*, такой как дистиллированная вода, либо раствор ЗФР или МГД, при физиологически совместимом pH (например от 1 до 8), которая является более высокой, чем равновесная концентрация, обеспечиваемая лекарством в форме более низкой растворимости. Обнаружено, что дистиллированная вода при 37°C является подходящей средой применения для тестирования на улучшение растворимости формы лекарства, чтобы определить, находится ли эта форма лекарства в форме улучшенной растворимости.

В одном аспекте изобретения форма лекарства улучшенной растворимости является кристаллической и представляет собой высоко растворимую солевую форму лекарства. Как используют здесь, «высокорастворимая солевая форма» означает, что лекарство находится в форме соли, которая обеспечивает по меньшей мере в одной среде тестирования *in vitro* максимальную концентрацию лекарства, которая является более высокой, чем равновесная концентрация, обеспечиваемая формой этого лекарства самой низкой растворимости. Это лекарство может представлять собой любую форму фармацевтически приемлемой соли основного, кислого или цвиттерионного лекарства, которая подходит под этот критерий. Примеры солевых форм для основных лекарств включают в себя соли гидрохлорид, гидробромид, хлорид, бромид, ацетат, йодид, мезилат, фосфат, малеат, цитрат, сульфат, тартрат, лактат и тому подобные. Примеры солевых форм для кислых лекарств включают в себя соли натрия, кальция, калия, цинка, магния, лития, алюминия, меглума, диэтанолamina, бензатина, холина и прокаина и тому подобные. Эти соли также можно использовать для цвиттерионных лекарств.

Хотя, по существу, любая солевая форма конкретного основного лекарства может обеспечить более высокую концентрацию этого лекарства в среде применения относительно известной солевой формы с более низкой растворимостью, как правило, верно, что свободное основание или формы, представляющие собой гидрохлорид основного лекарства, обладают низкой водной растворимостью относительно других солевых форм того же лекарства. Кроме того, в среде применения ЖК тракта млекопитающего свободное основание и формы, представляющие собой гидрохлорид основного лекарства, обычно являются теми формами лекарства, с которыми будет уравновешено солюбилизированное лекарство. Следовательно, если форма лекарства улучшенной растворимости состоит только из основного лекарства, форма улучшенной растворимости должна обеспечить улучшенную концентрацию лекарства в среде применения относительно форм свободного основания и гидрохлорида этого лекарства. Предпочтительными высоко растворимыми солевыми формами являются те солевые формы, которые обладают водной растворимостью, по меньшей мере в 1,25 раза, предпочтительно по меньшей мере в 2 раза и более предпочтительно по меньшей мере в 5 раз больше водной растворимости более растворимой формы из кристаллического свободного основания и кристаллической соли гидрохлорид. Однако, как описано ниже, когда форма улучшенной растворимости состоит из лекарства, комбинированного с солюбилизирующим агентом, можно использовать солевые формы с низкой растворимостью или даже форму свободного основания лекарства.

Далее в отношении основных лекарств низкой растворимости следует отметить, что они обычно обладают более высокой растворимостью в желудочной среде с низким pH желудка относительно растворимости в кишечниках или в ободочной кишке, которые обычно имеют pH примерно от 6 до 8. Таким образом, даже хотя добавление известной лекарственной формы с низкой растворимостью такого лекарства в желудочную среду может создать высокую концентрацию растворенного лекарства, такие композиции и способы не составляют часть данного изобретения.

Предпочтительно, когда форма лекарства улучшенной растворимости состоит только из кристаллической солевой формы основного лекарства, форма улучшенной растворимости этого лекарства обеспечивает концентрацию лекарства в желудочном соке или в искусственном желудочном соке, которая является более высокой, чем максимальная концентрация этого лекарства, обеспечиваемая формой свободного основания или формой, представляющей собой соль гидрохлорид, этого лекарства в той же жидкости. Кроме того, когда форма улучшенной растворимости лекарства состоит только из кристаллического основного лекарства, которое является солюбилизированным в присутствии желудочного сока (то есть является более растворимым в желудочном соке, чем в кишечной жидкости), композиция, содержащая эту форму улучшенной растворимости этого основного лекарства и полимер, повышающий концентрацию, предпочтительно обеспечивает относительную биологическую доступность по сравнению с контролем, содержащим эквивалентное количество того же лекарства, но в форме с низкой растворимостью

(такой как форма соли гидрохлорид), и эквивалентное количество полимера, повышающего концентрацию.

Примером основного лекарства, имеющего кристаллическую высоко растворимую солевую форму, является сертралин. При pH 3 сертралина лактат обладает растворимостью 256 мг/мл (выраженной в виде свободного основания) в дистиллированной воде, тогда как форма соли HCl обладает растворимостью только 3 мг/мл, выраженной в виде свободного основания.

После пероральной доставки сертралина лактата в искусственный или естественный желудочный сок, это лекарство меняет противоион лактата на ионы хлорида, присутствующие в желудочном соке, и осаждается или кристаллизуется в виде соли хлорида и/или свободного основания до тех пор, пока не достигнута равновесная концентрация. Равновесная концентрация является более низкой, чем максимальная концентрация, обеспечиваемая сертралина лактатом. Растворимость этого лекарства также снижается по мере того, как pH окружающей жидкости повышается вследствие повышенного превращения этого лекарства в форму свободного основания, которая обладает растворимостью 0,2 мг/мл при pH 7, которая является более низкой, чем растворимость формы соли хлорида. Таким образом, кристаллический сертралина лактат является формой улучшенной растворимости относительно формы кристаллической соли гидрохлорида и кристаллического свободного основания сертралина.

Следует отметить, что, хотя дистиллированную воду можно использовать в качестве среды тестирования, чтобы оценивать, находится ли лекарство в форме улучшенной растворимости, она, как правило, не является предпочтительной для использования в качестве среды применения *in vitro*, поскольку ее pH и содержание хлорида не отражает то, что присутствует в типичной среде применения *in vivo*. Таким образом, форма улучшенной растворимости предпочтительно обеспечивает повышенную концентрацию лекарства относительно равновесной концентрации в среде применения *in vitro*, которая имеет содержание хлорида, близкое к ожидаемому в среде применения *in vivo*, и pH между примерно 6 и 8.

Альтернативно, в другом отдельном аспекте изобретения лекарство существует в высокоэнергетической кристаллической форме, которая обладает улучшенной растворимостью относительно низкоэнергетической кристаллической формы. Известно, что некоторые лекарства могут кристаллизоваться в одну из нескольких различных кристаллических форм. Такие кристаллические формы часто называют «полиморфами». Как используют здесь, «высокоэнергетическая кристаллическая форма» означает, что лекарство находится в кристаллической форме, которая обеспечивает, по меньшей мере, в среде тестирования *in vitro* максимальную концентрацию лекарства, которая является более высокой, чем равновесная концентрация этого лекарства, обеспечиваемая другой более низкоэнергетической кристаллической формой.

Примером такого лекарства является «A1» форма [(1S)-бензил-3-((3R,4S)-дигидроксипирролидин-1-ил)-(2R)-гидрокси-3-оксипропил]амида 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, которая обладает растворимостью в 3ФР примерно 480 мкг/мл, тогда как «A2» форма обладает растворимостью в 3ФР только 87 мкг/мл.

В еще одном отдельном аспекте изобретения, хотя лекарство может обладать способностью к существованию либо в аморфной, либо в кристаллической форме, в композиции оно находится в аморфной форме. Лекарство в его аморфной форме обеспечивает, по меньшей мере, в среде тестирования *in vitro* максимальную концентрацию лекарства, которая является более высокой, чем равновесная концентрация этого лекарства, обеспечиваемая этим лекарством в кристаллической форме. Примером такого лекарства является [(1S)-бензил-3-((3R,4S)-дигидроксипирролидин-1-ил)-(2R)-гидрокси-3-оксипропил]амид 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, $C_{\max}$ аморфной формы которого составляет 270 мкг/мл, тогда как $C_{\max}$ его кристаллической формы составляет только 160 мкг/мл, причем обе концентрации измеряли в растворе МГД при pH 6,5.

В еще одном отдельном аспекте изобретения форма лекарства улучшенной растворимости представляет собой смесь этого лекарства с солюбилизующим агентом. Смесь лекарство/солюбилизующий агент обеспечивает по меньшей мере временно, по меньшей мере в среде тестирования *in vitro* максимальную концентрацию этого лекарства, которая является более высокой, чем равновесная концентрация этого лекарства, обеспечиваемая этим лекарством без солюбилизующего агента. Примером такой смеси лекарство/солюбилизующий агент является сертралина гидрохлорид, смешанный с лимонной кислотой, равновесная растворимость которого составляет 28 мг/мл по сравнению с 3 мг/мл для сертралина гидрохлорида, причем обе концентрации измеряли при pH 3. Примеры солюбилизующих агентов включают в себя сурфактанты; агенты, регулирующие pH, такие как буферы, органические кислоты, соли органических кислот, органические и неорганические основания и соли органических и неорганических оснований; глицериды; частичные глицериды; производные глицеридов; эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и их сополимеры; эфиры сорбитана; эфиры полиоксиэтилена сорбитана; соли карбонаты; алкилсульфонаты и циклодекстрины. В данном аспекте лекарство и солюбилизующий агент оба предпочтительно представляют собой твердые вещества.

Существует ряд факторов, которые следует учитывать при выборе подходящего солюбилизующего агента для лекарства. Этот солюбилизующий агент не должен отрицательно взаимодействовать с этим лекарством. Кроме того, солюбилизующий агент должен быть высоко эффективным, требующимся в минимальных количествах для обеспечения улучшенной растворимости. Желательно также,

чтобы солубилизирующий агент обладал высокой растворимостью в среде применения. Известно, что для кислых, основных и цвиттерионных лекарств органические кислоты и соли органических кислот, органические и неорганические основания и соли органических и неорганических оснований являются полезными солубилизирующими агентами. Как правило, желательно, чтобы эти соединения имели высокое число эквивалентов кислоты или основания на грамм. Кроме того, как правило, желательно, чтобы солубилизирующий агент, представляющий собой кислоту или основание, был выбран так, чтобы соль, образованная ионной формой лекарства и соответствующим конъюгатом, представляющим собой кислоту или основание солубилизирующего агента, обладала высокой растворимостью. Выбор солубилизирующего агента будет, следовательно, в значительной степени зависеть от свойств лекарства.

В еще одном отдельном аспекте изобретения форма лекарства улучшенной растворимости представляет собой раствор или суспензию лекарства, по существу, растворенного или суспендированного в жидкости до концентрации, которая по меньшей мере в 10 раз больше равновесной концентрации этого лекарства в среде применения. Примеры жидкостей, подходящих для этой формы лекарства улучшенной растворимости, включают в себя не смешивающиеся с водой триглицеридные растительные масла, такие как сафлоровое масло, кунжутное масло, кукурузное масло, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, соевое масло, оливковое масло и тому подобные; не смешивающиеся с водой очищенные и синтетические и полусинтетические масла, такие как минеральное масло, триглицериды, известные как MYGLYOLs®, включая триглицериды каприловой/каприновой кислот и триглицериды каприловой/каприновой/линолевой кислот, длинноцепочечные триглицеридные масла, такие как триолеин, другие смешанные цепочечные триглицериды, которые являются жидкими при комнатной температуре, моноглицериды, диглицериды и смеси моно-, ди- и триглицеридов; жирные кислоты и эфиры; смешивающиеся с водой спирты, глицерин и пропиленгликоль; а также смешивающиеся с водой полиэтиленгликоли (ПЭГ), которые являются жидкими при температуре среды применения (которая типично составляет примерно от 35 до 40°C), такие как ПЭГ-400. Примеры таких материалов, которые имеются в продаже, включают в себя кукурузное масло, пропиленгликоль, CREMOPHOR RH-40 (полиоксил-40 гидрогенированное касторовое масло), LABRAFIL M 2125 (линолеил-полиоксил-6-глицериды) и 1944 (олеил-полиоксил-6-глицериды), этанол, ПЭГ 400, Polysorbate 80, глицерин, мятное масло, соевое масло (длинноцепочечный триглицерид), кунжутное масло (длинноцепочечный триглицерид), полипропиленкарбонат и токоферол TPGS. Другие ключевые промышленные материалы включают в себя MIGLYOL 812 (каприловый/каприновый триглицериды), олеиновую кислоту, оливковое масло (длинноцепочечный триглицерид), CAPMUL MCM (среднецепочечный моноглицерид), CAPMUL PG-8 (пропиленгликоль-каприлил-моно- и диглицериды), CREMOPHOR EL (полиоксил 35 касторовое масло), LABRASOL (каприлокапроил-полиоксил-8-глицериды), триацетин (ацетилтриглицерид), MAISINE 35-1 (глицерилмонолинолеат), OLICINE (глицерилмоноолеат/линолеат), PECEOL (глицерилмоноолеат), TRANSCUTOL P (диэтиленгликоля моноэтиловый эфир), PLUROL Oleique CC (полиглицерил-6-диолеат), LAUROGLYCOL 90 (пропиленгликоля монолаурат), CAPRYOL 90 (пропиленгликоля монокаприлат), MYVACETS (ацетилированные моноглицериды), ARLACELS (эфир сорбитана и жирной кислоты), PLURONICS (сополимеры пропилен- и этиленоксида), BRIJ 30 (полиоксиэтилен-4-лауриловый эфир), GELUCIRE 44/14 (лауроил-полиоксил-32-глицериды) и GELUCIRE 33/01 (глицериновые эфиры жирных кислот). Смеси этих и других родственных материалов являются приемлемыми, поскольку они являются жидкими при температуре среды применения, которая типично составляет примерно от 35 до 40°C.

Полимеры, повышающие концентрацию

Полимеры, повышающие концентрацию, подходящие для применения в различных аспектах настоящего изобретения, должны быть инертными в том смысле, что они не должны химически взаимодействовать с лекарством неблагоприятным образом, и должны обладать по меньшей мере некоторой растворимостью в водном растворе при физиологически совместимых значениях pH (например 1-8). Почти любой нейтральный или ионизируемый полимер, который обладает водной растворимостью по меньшей мере 0,1 мг/мл по меньшей мере в части диапазона pH 1-8, может быть подходящим.

Предпочтительный класс полимеров, повышающих концентрацию, включает ионизируемые и неионизируемые целлюлозные полимеры (включая полимеры с простым или сложным эфиром или смесью заместителей, представляющих собой простой и сложный эфир, а также их сополимеры, включая как так называемые «энтеросолубильные», так и «не энтеросолубильные» полимеры); и виниловые полимеры и сополимеры, имеющие заместители гидроксил, алкилацилокси и циклический амидо. Предпочтительно также, чтобы полимеры, повышающие концентрацию, были «амфифильными» по природе, что означает, что этот полимер имеет гидрофобные и гидрофильные участки.

Амфифильные и/или ионизируемые полимеры являются предпочтительными, поскольку считают, что такие полимеры имеют тенденцию к относительно сильным взаимодействиям с лекарством и могут способствовать образованию различных типов групп полимер/лекарство, описанных ранее. Кроме того, отталкивание одноименных зарядов ионизированных групп таких полимеров может служить для ограничения размера этих групп полимер/лекарство до шкалы нанометров или субмикронных. Например, не ограничиваясь конкретной теорией, такие группы полимер/лекарство могут содержать гидрофобные кластеры лекарства, окруженные полимером, повышающим концентрацию, причем гидрофобные области

этого полимера направлены внутрь по отношению к лекарству, а гидрофильные области этого полимера направлены наружу по направлению к водной среде. Альтернативно, в зависимости от конкретной химической природы лекарства, ионизированные функциональные группы полимера могут связываться, например, посредством ионного спаривания или водородных связей с ионными или полярными группами лекарства. В случае ионизируемых полимеров гидрофильные области полимера будут включать в себя ионизированные функциональные группы. Такие группы лекарство/полимер, повышающий концентрацию, в растворе могут иметь сильное сходство с заряженными полимерными мицеллоподобными структурами. В любом случае, несмотря на механизм действия, авторы изобретения наблюдали, что такие амфифильные полимеры, в частности, ионизируемые целлюлозные полимеры, такие как те, перечень которых приведен ниже, взаимодействовали с лекарством таким образом, чтобы ингибировать его кристаллизацию.

Амфифильные целлюлозные полимеры можно получить посредством замещения этого целлюлозного полимера при любом или при всех из 3 гидроксильных заместителей, присутствующих на каждой повторяющейся сахаридной единице, по меньшей мере одним гидрофобным заместителем. Гидрофобным заместителем может быть, по существу, любой заместитель, который, если является замещенным до достаточно высокого уровня или достаточно высокой степени замещения, может делать целлюлозный полимер по существу нерастворимым в воде. Гидрофильные области этого полимера могут представлять собой либо те участки, которые являются относительно незамещенными, поскольку незамещенные гидроксильные группы сами по себе являются относительно гидрофильными, либо те участки, которые замещены гидрофильными заместителями. Примеры гидрофобных заместителей включают в себя связанные простым эфиром алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил и т. д.; либо связанные сложным эфиром алкильные группы, такие как ацетат, пропионат, бутират и т. д.; и связанные простым и/или сложным эфиром арильные группы, такие как фенил, бензоат или фенилат. Гидрофильные группы включают в себя связанные простым или сложным эфиром неионизируемые группы, такие как гидроксипропил, гидроксипропил и алкилэфирные группы, такие как этоксиэтокси или метоксиэтокси. Особенно предпочтительными гидрофильными заместителями являются те, которые являются связанными простым или сложным эфиром с целлюлозой и после замещения имеют ионизируемые группы, такие как карбоновые кислоты, тиокарбоновые кислоты, замещенные фенокси группы, амины, фосфаты или сульфаты. Конкретные заместители включают в себя сукцинат, цитрат, фталат, тримеллитат, гидроксифенокси, аминоксиды, тиосукцинат, диэтиламиноэтокси, триметиламиноэтокси, сульфатэтокси и фосфатэтокси.

Следует отметить, что название полимера, такое как «целлюлозы ацетат фталат» (CAP) относится к любому семейству целлюлозных полимеров, которые имеют группы ацетат и фталат, присоединенные посредством эфирных связей к значительной фракции гидроксильных групп целлюлозного полимера. Как правило, степень замещения каждой группы-заместителя может находиться в диапазоне от 0,1 до 2,9, насколько это соответствует другим критериям этого полимера. «Степень замещения» относится к среднему числу гидроксильных групп из трех гидроксильных групп на повторяющуюся сахаридную единицу на целлюлозной цепи, которые являются замещенными. Например, если все гидроксильные группы на целлюлозной цепи замещены фталатом, степень замещения фталатом составляет 3. В каждый тип семейства полимеров включены также целлюлозные полимеры, которые имеют дополнительные заместители, добавленные в относительно небольших количествах, которые по существу не изменяют характеристики полимера.

Следует также отметить, что здесь в номенклатуре полимеров связанные простым эфиром заместители перечислены до «целлюлозы» как группировка, присоединенная к эфирной группе; например, «этилбензойная кислота-целлюлоза» имеет заместители, представляющие собой этоксибензойную кислоту. Аналогично связанные сложным эфиром заместители перечислены после «целлюлозы» как карбоксилат; например, «целлюлозы фталат» имеет одну карбоновую кислоту каждой фталатной группировки, связанную сложным эфиром с полимером, и другую несвязанную карбоновую кислоту.

Конкретные примеры целлюлозных полимеров, которые подходят под определение амфифильных, имеющих гидрофильные и гидрофобные области, включают в себя полимеры, такие как CAP и целлюлозы ацетат тримеллитат (CAT), где целлюлозные повторяющиеся единицы, которые имеют один или более чем один заместитель ацетат, являются гидрофобными относительно тех, которые не имеют заместителей, представляющих собой ацетат, или имеют один или более чем один заместитель, представляющий собой ионизированный фталат или тримеллитат; и полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или гидроксипропилцеллюлозы ацетат (HPCA), где целлюлозные повторяющиеся единицы, которые имеют относительно высокие числа заместителей, представляющих собой метокси или ацетат, относительно незамещенных заместителей гидроксила или гидроксипропила, составляют гидрофобные области относительно других повторяющихся единиц на этом полимере.

Нецеллюлозные полимеры, которые подходят под это определение амфифильности, представляют собой сополимеры относительно гидрофильных и относительно гидрофобных мономеров. Примеры включают в себя сополимеры акрилата и метакрилата. Типичные промышленные виды таких сополимеров включают в себя EUDRAGITS, которые представляют собой сополимеры метакрилатов и акрилатов,

выпускаемые Rohm Tech Inc., of Maiden, Massachusetts.

Примеры ионизируемых полимеров, которые являются, по меньшей мере, частично ионизированными при физиологически совместимых pH, которые можно применять в качестве полимера, повышающего концентрацию, включают в себя гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталат, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу и полиметакрилаты с функцией карбоновой кислоты.

Примеры неионизируемых полимеров, которые можно применять в качестве полимеров, повышающих концентрацию, включают в себя гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталат, поливиниловые спирты, которые имеют, по меньшей мере, участок их повторяющихся единиц в негидролизованной форме (винилацетат), сополимеры поливинилового спирта поливинилацетата, полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоль полипропиленгликоля, поливинилпирролидон и сополимеры полиэтилен поливинилового спирта, а также хитан.

Один из классов полимеров, которые соответствуют требованиям настоящего изобретения, включает в себя целлюлозные полимеры со связанным сложным или простым эфиром ароматическим заместителем, по которому этот полимер имеет степень замещения по меньшей мере 0,1. Примеры ароматических заместителей включают в себя бензоат, фенокси и этоксифенил. Для таких полимеров, замещенных ароматическим заместителем, чтобы также обладать необходимой водной растворимостью, также желательно, чтобы достаточное количество гидроксильных групп, таких как гидроксипропил, или функциональных групп карбоновой кислоты было присоединено к этому полимеру. Такие группы карбоновой кислоты могут быть связаны с полимером простой эфирной связью, как в случае групп карбоксиэтил, либо они могут быть присоединены посредством сложных эфирных связей, так как для сукцинатных групп. Карбоновую кислоту и ароматическую группу можно объединять в одном заместителе, как в случае, например, для замещенных карбоновой кислотой ароматических групп, которые могут быть присоединены посредством сложных эфирных связей, которые включают в себя фталат, тримеллитат, различные изомеры пиридиндикарбоновой кислоты, терефталат, изофталат и алкилзамещенные производные этих групп. Примерные замещенные карбоновой кислотой ароматические группы, которые могут быть присоединены посредством простых эфирных связей, включают в себя салициловую кислоту, алкоксибензойные кислоты, такие как этоксибензойная кислота или пропоксибензойная кислота, различные изомеры алкоксифталевой кислоты, такие как этоксифталевая кислота и этоксиизофталевая кислота, и различные изомеры алкоксиникотиновой кислоты, такие как этоксиникотиновая кислота, и этоксипиколиновую кислоту.

Особенно желательную подгруппу целлюлозных ионизируемых полимеров составляют те, которые имеют как ароматический заместитель с функцией карбоновой кислоты, так и заместитель, представляющий собой алкилат. Примерные полимеры включают в себя целлюлозы ацетат фталат, метилцеллюлозы ацетат фталат, этилцеллюлозы ацетат фталат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат сукцинат, целлюлозы ацетат тримеллитат, метилцеллюлозы ацетат тримеллитат, этилцеллюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат тримеллитат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитат сукцинат, целлюлозы пропионат тримеллитат, целлюлозы бутират тримеллитат, целлюлозы ацетат терефталат, целлюлозы ацетат изофталат, целлюлозы ацетат пиридинкарбоксилат, салициловая кислота-целлюлозы ацетат, гидроксипропилсалициловая кислота-целлюлозы ацетат, этилбензойная кислота-целлюлозы ацетат, гидроксипропилэтилбензойная кислота-целлюлозы ацетат, этилфталевая кислота-целлюлозы ацетат, этилникотиновая кислота-целлюлозы ацетат и этилпиколиновая кислота-целлюлозы ацетат.

Другую особенно желательную подгруппу целлюлозных ионизируемых полимеров составляют те, которые имеют неароматический карбоксилатный заместитель. Примерные полимеры включают в себя гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат.

Еще более предпочтительными полимерами являются гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, целлюлозы ацетат фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, метилцеллюлозы ацетат фталат, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталат, целлюлозы ацетат тримеллитат, целлюлозы ацетат терефталат и целлюлозы ацетат изофталат. Наиболее предпочтительными полимерами являются гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, целлюлозы ацетат фталат и целлюлозы ацетат тримеллитат.

Хотя обсуждали конкретные полимеры как подходящие для применения в смесях по настоящему изобретению, смеси таких полимеров также могут быть подходящими. Таким образом, термин «полимер, повышающий концентрацию», предназначен, чтобы включать в себя смеси полимеров кроме отдельных

видов полимеров.

Получение композиций

Композиции по настоящему изобретению можно получить с помощью сухого или влажного смешивания лекарства или лекарственной смеси с полимером, повышающим концентрацию, с образованием композиции. Способы смешивания включают в себя физическую обработку, а также процессы влажного гранулирования и покрытия оболочкой. Можно использовать любой обычный способ смешивания, который по существу не превращает лекарство и полимер в молекулярную дисперсию.

Например, способы смешивания включают в себя конвективное смешивание, смешивание со сдвигом или диффузионное смешивание. В конвективное смешивание вовлечено движение относительно большой массы материала из одной части порошкового пласта в другую с помощью ножей или лопастей, вращающегося винта или переворачивания порошковой массы. Смешивание со сдвигом имеет место, когда в материале, который смешивают, образуются скользящие плоскости. В диффузное смешивание вовлечен обмен положениями отдельными частицами. Эти способы смешивания можно осуществить, используя оборудование в режиме пакетной обработки или в непрерывном режиме. Обычно используемым оборудованием для режима пакетной обработки являются барабанные смесители (например, двухкорпусные (twin-shell)). Для улучшения однородности композиции можно использовать непрерывное смешивание.

Для получения композиций по настоящему изобретению можно также использовать измельчение. Измельчение представляет собой механический процесс уменьшения размера частиц твердых веществ (дробление). Поскольку в некоторых случаях измельчение может изменить кристаллическую структуру и вызвать химические изменения для некоторых материалов, как правило, выбирают условия измельчения, которые не изменяют физическую форму лекарства в том смысле, что это лекарство и полимер не смешиваются на молекулярном уровне с образованием дисперсии полимера и лекарства. Наиболее обычными типами измельчающего оборудования являются роторная фреза, молот, валковая мельница и струйные (fluid energy) мельницы. Выбор оборудования зависит от характеристик ингредиентов в лекарственной форме (например, мягкие, абразивные или рыхлые). Для некоторых из этих способов можно выбирать методики влажного или сухого измельчения, также в зависимости от характеристик ингредиентов (например, стабильности лекарства в растворителе). Процесс измельчения может служить одновременно в качестве процесса смешивания, если загружаемые материалы являются гетерогенными. Удобные способы смешивания и измельчения, подходящие для использования по настоящему изобретению, обсуждены более полно в Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (3d Ed. 1986). Компоненты композиций по данному изобретению можно также объединять с помощью процессов сухого или влажного гранулирования, если условия гранулирования выбраны так, чтобы не превращать существенную часть лекарства в молекулярную дисперсию полимера и лекарства.

Кроме физических смесей, описанных выше, композиции по настоящему изобретению могут состоять из любого устройства или коллекции устройств, которые способствуют задаче доставки в среду применения как лекарства в форме улучшенной растворимости, так и полимера, повышающего концентрацию. Таким образом, в случае перорального введения млекопитающему лекарственная форма может составлять многослойную таблетку, где один или более чем один слой содержит форму лекарства улучшенной растворимости, а один или более чем один из других слоев содержит полимер, повышающий концентрацию. Альтернативно, эта лекарственная форма может представлять собой таблетку, покрытую оболочкой, где ядро таблетки содержит форму лекарства улучшенной растворимости, а оболочка содержит полимер, повышающий концентрацию. Кроме того, форма лекарства улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, могут даже находиться в различных лекарственных формах, таких как таблетки или гранулы, и их можно вводить одновременно или по отдельности, если как форма лекарства улучшенной растворимости, так и полимер, повышающий концентрацию, вводят таким образом, что лекарство и полимер могут прийти в контакт в среде применения. Когда форму лекарства улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, вводят отдельно, как правило, предпочтительно доставлять полимер прежде лекарства.

Количество полимера, повышающего концентрацию, относительно количества лекарства, присутствующего в смесях по настоящему изобретению, зависит от лекарства и от полимера, повышающего концентрацию, и может широко изменяться от массового соотношения лекарства к полимеру 0,01 до 5. Однако в большинстве случаев предпочтительно, чтобы отношение лекарства к полимеру было больше, чем 0,05, и меньше, чем 2,5, и часто повышение концентрации лекарства или относительной биологической доступности наблюдают при отношениях лекарства к полимеру 1 или менее или для некоторых лекарств даже 0,2 или менее. Минимальное отношение лекарство : полимер, которое дает удовлетворительные результаты, изменяется от лекарства к лекарству, и его лучше всего определять в тестах на растворимость *in vitro* и/или *in vivo*.

Как правило, для максимизации концентрации лекарства или относительной биологической доступности лекарства предпочтительными являются низкие отношения лекарства к полимеру. При низких отношениях лекарства к полимеру имеется достаточно полимера, повышающего концентрацию, доступного в растворе, чтобы обеспечить ингибирование осаждения или кристаллизации лекарства из раствора,

и, следовательно, средняя концентрация лекарства является намного более высокой. При высоких отношениях лекарство/полимер в растворе может присутствовать недостаточно полимера, повышающего концентрацию, и осаждение или кристаллизация лекарства может происходить более легко. Однако, количество полимера, повышающего концентрацию, которое можно использовать в лекарственной форме, часто ограничено суммарной массой необходимых ингредиентов этой лекарственной формы. Например, когда желательной для человека является пероральная дозировка, при низких отношениях лекарство/полимер суммарная масса лекарства и полимера может быть неприемлемо большой для доставки желаемой дозы в одной таблетке или капсуле. Следовательно, часто необходимо использовать отношения лекарство/полимер, которые являются меньшими, чем оптимальные, в конкретных лекарственных формах, чтобы обеспечить достаточную дозу лекарства в этой лекарственной форме, которая является достаточно малой для легкой доставки в среду применения.

Экспципенты и лекарственные формы

Хотя ключевыми ингредиентами, присутствующими в композициях по настоящему изобретению, являются просто лекарство, которое нужно доставлять в его форме улучшенной растворимости, и полимер(ы), повышающий концентрацию, может быть полезным включение в композицию других экспципентов. Эти экспципенты можно использовать со смесью лекарство/полимер, чтобы включать эту смесь в препараты в виде таблеток, капсул, суспензий, порошков для суспензии, кремов, чрескожных пластырей, депо и тому подобных. Лекарство и полимер, повышающий концентрацию, можно добавлять к другим ингредиентам лекарственной формы, по существу, любым способом, который по существу не изменяет лекарство. Кроме того, как описано выше, лекарство в его форме улучшенной растворимости и полимер, повышающий концентрацию, можно смешивать с экспципентами по отдельности с образованием различных гранул, либо слоев, либо оболочек, либо ядер, либо даже отдельных лекарственных форм.

Одним из очень полезных классов экспципентов являются сурфактанты. Подходящие сурфактанты включают в себя жирные кислоты и алкилсульфонаты; промышленные сурфактанты, такие как бензетания хлорид (HYAMINE® 1622, можно получить от Lonza, Inc., Fairlawn, N. J.); DOCUSATE SODIUM (можно получить от Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO); сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (TWEEN®, можно получить от ICI Americas Inc., Wilmington, DE); LIPOSORB® P-20 (можно получить от Lipochem. Inc., Patterson NJ); CAPMUL® POE-0 (можно получить от Abitec Corp., Janesville, WI) и природные сурфактанты, такие как натрийтаурохолевая кислота, 1-пальмитоил-2-олеоил-олово-глицеро-3-фосфохолин, лецитин и другие фосфолипиды и моно- и диглицериды. Такие материалы можно предпочтительно использовать, чтобы повысить скорость растворения посредством усиления увлажнения, вследствие чего повышается максимальная растворенная концентрация, а также, чтобы ингибировать кристаллизацию или осаждение лекарства посредством взаимодействия с растворенным лекарством с помощью механизмов, таких как комплексообразование, образование комплексов включения, образование мицелл или адсорбция на поверхности твердого лекарства, кристаллического или аморфного. Эти сурфактанты могут составлять вплоть до 5% мас./мас. композиции.

Добавление модификаторов pH, таких как кислоты, основания или буферы, также может быть полезным, замедляя растворение композиции (например, кислоты, такие как лимонная кислота или янтарная кислота, когда полимер является анионным) или, альтернативно, повышая скорость растворения композиции (например, основания, такие как ацетат натрия или амины, когда полимер является анионным).

Удобные матричные материалы, комплексообразующие агенты, солюбилизующие агенты, наполнители, разрыхляющие агенты (разрыхлители) или связывающие агенты можно также добавлять в виде части самой композиции, либо добавлять с помощью гранулирования посредством влажного, механического или других способов. Эти материалы могут составлять вплоть до 90% мас./мас. композиции.

Примеры матричных материалов, наполнителей или разбавителей включают в себя лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, двухосновный дифосфат кальция и крахмал.

Примеры разрыхлителей включают в себя крахмал гликолят натрия, альгинат натрия, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу и натрийкроскармелозу.

Примеры связывающих агентов включают в себя метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и камеди, такие как гуаровая камедь и трагакант.

Примеры смазывающих агентов включают в себя стеарат магния и стеарат кальция.

В композициях по данному изобретению можно использовать другие экспципенты удобной формы, включая экспципенты, хорошо известные в данной области техники. Как правило, экспципенты, такие как пигменты, смазывающие агенты, корригенты и тому подобные, можно использовать для обычных целей и в типичных количествах без вредных воздействий на свойства композиций. Эти экспципенты можно использовать, чтобы включать композицию в препарат в виде таблеток, капсул, суспензий, порошков для суспензии, кремов, чрескожных пластырей и тому подобных.

Композиции по данному изобретению можно использовать в широком разнообразии лекарственных форм для введения лекарств. Примерными лекарственными формами являются порошки или гранулы, которые можно принимать перорально либо в сухом виде, либо восстановленными при добавлении воды с образованием пасты, взвеси, суспензии или раствора; таблетки; капсулы; множественные частицы и

пилюли. Различные добавки можно смешивать, размалывать или гранулировать с композициями по данному изобретению с образованием материала, подходящего для вышеуказанных лекарственных форм.

В некоторых случаях целая лекарственная форма либо частицы, гранулы или шарики, которые составляют эту лекарственную форму, могут иметь лучшее действие, если они покрыты энтеросолюбивым полимером, чтобы предотвратить или замедлить растворение до тех пор, пока эта лекарственная форма не покинет желудок. Примерные энтеросолюбивые материалы включают в себя НРМСАС (гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат), НРМСР (гидроксипропилметилцеллюлозы фталат), САР, САТ, полиметакрилаты с функцией карбоновой кислоты и полиакрилат с функцией карбоновой кислоты.

Композиции по данному изобретению можно вводить в лекарственной форме регулируемого высвобождения. В одной такой лекарственной форме композицию лекарства в форме улучшенной растворимости и полимера, повышающего концентрацию, включают в устройство с эродируемой полимерной матрицей. Под эродируемой матрицей подразумевают эродируемую водой либо разбухающую в воде, либо растворимую в воде в том смысле, что она будет либо эродируемой, либо разбухающей, либо растворимой в чистой воде, либо будет требоваться присутствие кислоты или основания для ионизации полимерной матрицы, чтобы вызвать эрозию или растворение. При приведении в контакт с водной средой применения эта эродируемая полимерная матрица впитывает воду и образует набухший в воде гель или «матрицу», которая захватывает смесь лекарства улучшенной растворимости и полимера, повышающего концентрацию. Эта набухшая в воде матрица постепенно эродирует, разбухает, разрушается или растворяется в среде применения, посредством чего происходит регуляция высвобождения лекарственной смеси в среду применения.

Альтернативно, композиции по настоящему изобретению можно вводить с помощью устройства с неэродируемой матрицей или включать их в это устройство.

Альтернативно, лекарственную смесь по изобретению можно доставлять, используя лекарственную покрытую оболочкой форму осмотически регулируемого высвобождения. Эта лекарственная форма имеет два компонента: (а) ядро, которое содержит осмотический агент и лекарство в форме улучшенной растворимости, а также полимер, повышающий концентрацию, либо смешанные, либо в отдельных частях ядра; и (б) нерастворимую и не эродируемую оболочку, окружающую это ядро, причем эта оболочка регулирует приток воды в ядро из водной среды применения, так чтобы вызвать высвобождение лекарства посредством экструзии некоторого количества или всего лекарства из ядра в среду применения. Осмотический агент, содержащийся в ядре этого устройства, может представлять собой набухающий в воде гидрофильный полимер, осмоген или осмагнет. Оболочка предпочтительно является полимерной, водонепроницаемой и имеет по меньшей мере один канал доставки.

Альтернативно, лекарственную смесь по изобретению можно доставлять посредством лекарственной формы регулируемого высвобождения, покрытой гидрогелем, имеющей три компонента: (а) композицию, содержащую лекарство в форме улучшенной растворимости, (б) набухающую в воде композицию, где эта набухающая в воде композиция находится в отдельной части в пределах ядра, образованного содержащей лекарство композицией и набухающей в воде композицией, и (в) оболочку вокруг этого ядра, которая является водонепроницаемой, нерастворимой в воде и имеет по меньшей мере один канал доставки через нее. При применении ядро впитывает воду через оболочку, причем набухающая в воде композиция набухает, повышая давление внутри ядра и делая текучей композицию, содержащую лекарство. Поскольку оболочка остается интактной, композиция, содержащая лекарство, выдавливается из канала доставки в среду применения. Полимер, повышающий концентрацию, можно доставлять в отдельной лекарственной форме, можно включать в композицию, содержащую лекарство, либо он может полностью или частично составлять оболочку, которая покрывает эту лекарственную форму.

Когда форма лекарства улучшенной растворимости представляет собой раствор или суспензию этого лекарства в водной или органической жидкости, эту композицию можно доставлять посредством мягких или твердых желатиновых капсул, которые известны и хорошо изучены в данной области техники. Эти лекарственные формы содержат растворимую в воде мягкую или твердую желатиновую наружную оболочку, в которой инкапсулирован носитель, в котором растворено и/или суспензировано лекарство. Примеры носителей, используемых для этой цели, обсуждены выше. Здесь полимер, повышающий концентрацию, можно растворять или суспендировать в водной или органической жидкости. Альтернативно, мягкую или твердую желатиновую наружную оболочку можно покрыть полимером, повышающим концентрацию, или изготовить из него.

Альтернативно, композиции по настоящему изобретению можно вводить совместно, что означает, что лекарство в его форме улучшенной растворимости можно вводить отдельно от полимера, повышающего концентрацию, но в пределах одного и того же общего временного диапазона. Таким образом, лекарство в форме улучшенной растворимости можно, например, вводить в его собственной лекарственной форме, которую принимают примерно в то же время, что и полимер, повышающий концентрацию, который находится в отдельной лекарственной форме. Если вводить по отдельности, как правило, предпочтительно вводить как лекарство в его форме улучшенной растворимости, так и полимер, повышающий концентрацию, в пределах 60 мин друг от друга, так чтобы оба компонента присутствовали вместе в сре-

де применения. Когда их вводят не одновременно, полимер, повышающий концентрацию, предпочтительно вводят прежде формы лекарства улучшенной растворимости.

Кроме указанных выше добавок или эксципиентов использование любых общепринятых материалов и методик для получения подходящих лекарственных форм для применения композиций по данному изобретению, известных специалистам в данной области техники, потенциально является полезным.

Другие признаки и воплощения изобретения станут понятны из следующих примеров, которые приведены для иллюстрации изобретения, но не для ограничения его предназначенного объема.

Примеры 1-3

Данные примеры демонстрируют композицию, содержащую смесь аморфного лекарства и полимера, повышающего концентрацию, а также тест на растворение *in vitro*, известный как способ «микроцентрифуги». Данный способ использовали для тестирования на растворение смесей степени MF гидрокси-пропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS-MF, содержащего 23,4% метоксила, 7,2% гидрокси-пропекси, 9,4% ацетила, 11,0% сукциноила; средняя молекулярная масса 10000-20000, изготовлен Shin Etsu) и аморфного [(1S)-бензил-3-((3R,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-(2R)-гидрокси-3-оксипропил]амида 5-хлор-1 Н-индол-2-карбоновой кислоты (ингибитора гликогенфосфорилазы) (лекарство 1). Максимальная концентрация лекарства 1, $C_{\max}$, для аморфной формы в растворе МГД при pH 6,5 составляет 270 мкг/мл, тогда как $C_{\max}$ кристаллической формы составляет только 160 мкг/мл.

Аморфное лекарство (здесь форма улучшенной растворимости) получили добавлением 10 г лекарства 1 к 118 г ацетона и 6,2 г воды. Растворитель быстро удалили из этого раствора с помощью распылительной суши. Во время распылительной суши раствор лекарства поместили в сосуд под давлением, который доставлял раствор лекарства при регулируемой скорости в промышленную распылительную сушилку (Mobile Minor Hi-Tec для Non-Aqueous Feed Spray Dryer, изготовитель Niro A/S, Soburg, Denmark). Распылительная сушилка Niro состоит из двухканальной распылительной насадки, которая встроена в верхней части сушильной камеры. Распыляющий газообразный азот подавали в эту насадку при давлении 2,7 Бар (270 кПа), и раствор лекарства подавали при скорости тока 197 г/мин. Сушильный газ (азот, нагретый до 197°C) подавали в сушильную камеру через входной канал, который окружает двухканальную насадку. Высушенный распылением материал выходил из камеры с сушильным газом через каналы транспорта и проходил в циклон. Вытяжное отверстие на верхушке циклона давало возможность удалить азот и выпаренный растворитель. Высушенный распылением материал собирали в контейнер. Этот материал представлял собой сухой белый, по существу, аморфный порошок. Выход аморфного лекарства составлял 43%.

В боксе с регулируемой температурой на 37°C 3,6 мг аморфного лекарства 1 точно взвешивали в восемь пустых микроцентрифужных пробирок (полипропилен, Sorenson Bioscience, Inc.). Теоретическая максимальная сверхнасыщенная концентрация соединения в растворе составляла 2000 мкг/мл (3,6 мг лекарства ([1000 мкг/1 мг]/1,8 мл = 2000 мкг/мл). (Теоретическая максимальная сверхнасыщенная концентрация, которую сокращают как теоретическая $C_{\max}$, представляет собой концентрацию, если все соединение растворилось). Тесты проводили в двух повторах.

Контроль 1 состоял только из аморфного лекарства 1 в пробирках 1 и 2. Для примера 1 1,2 мг HPMCAS-MF добавляли в пробирки 3 и 4. Для примера 2 3,6 мг HPMCAS-MF добавляли в пробирки 5 и 6. Для примера 3 10,8 мг HPMCAS-MF добавляли в пробирки 7 и 8. Эти четыре группы проб представляли собой контроль 1 аморфного лекарства 1 и композиции 1, 2 и 3, имеющие соотношения лекарство : полимер 3:1, 1:1 и 1:3 соответственно.

В момент времени, равный 0, 1,8 мл 37°C раствора 3ФР (8,2 mM NaCl, 1,1 mM Na₂HPO₄, 4,7 mM KH₂PO₄, pH 6,5, 290 mOsm/kg) добавляли в каждую пробирку. Центрифужные пробирки закрывали и запускали таймер. Затем эти пробирки непрерывно перемешивали при самой высокой скорости миксера Fisher Vortex Genie 2 в течение 60 с. Затем пробирки переносили в центрифугу (Marathon, модель Micro A), а затем центрифугировали при 13000 G в течение 60 с. Через 4 мин пробу 50 мкл отбирали из свободного от твердых веществ супернатанта в центрифужные пробирки с помощью пипетки. Твердые вещества в центрифужной пробирке ресуспендировали непрерывным перемешиванием пробы на вихревом миксере в течение 30 с. Центрифужную пробирку возвращали в центрифугу и давали стоять нетронутой, пока не отбирали следующую пробу. Каждую пробу центрифугировали, отбирали и ресуспендировали, как описано выше. Каждую пробу разбавляли добавлением 50 мкл супернатанта к 250 мкл метанола и концентрацию соединения определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (Hewlett Packard 1100, колонка Zorbax SB C18, 35% ацетонитрил (ACN)/65% H₂O, поглощение измеряли при 297 нм спектрофотометром с диодной матрицей).

Пробы отбирали через 4, 10, 20, 40, 90, 180 и 1200 мин, как описано выше, анализировали и вычисляли концентрации соединений. Данные суммированы в табл. 1.1. Каждый из примеров 1-3 сохранял концентрацию лекарства в растворе выше равновесной концентрации, обеспечиваемой контролем 1, в течение более чем 20 ч (1200 мин).

Таблица 1.1

	[Лекарство 1] (мкг/мл)			
Время (мин)	Контроль 1 (одно лекарство)	1 (3:1 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)	2 (1:1 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)	3 (1:3 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)
4	574	714	754	998
10	507	736	739	1032
20	286	695	835	1064
40	217	690	845	1132
90	187	728	897	1184
180	208	683	917	1301
1200	203	440	626	1377

Достигнутую максимальную концентрацию лекарства ($C_{\max}$), площадь под кривой растворения на графике зависимости концентрации лекарства 1 от времени от 0 до 90 мин (ППК₉₀) и концентрацию через 20 ч или 1200 мин (C_{1200}) вычислили и представили в табл. 1.2 вместе с теоретической $C_{\max}$. Теоретическая $C_{\max}$ представляет собой концентрацию лекарства, которая будет получена, если все лекарство 1 растворится. То есть, она представляет собой суммарную массу активного лекарства, добавленного в раствор тестирования в мкг, разделенную на суммарный объем раствора тестирования в миллилитрах. Как очевидно, $C_{\max}$ для примеров 1, 2 и 3 была в 1,28, 1,6 и 2,4 раза больше концентрации одного аморфного лекарства (контроль 1), тогда как ППК₉₀ для примеров 1, 2 и 3 была в 2,7, 3,0 и 4,2 раза больше ППК одного аморфного лекарства (контроль 1).

Таблица 1.2

Пример	$C_{\max}$ (мкг/мл)	ППК ₉₀ (мин*мкг/мл)	C_{1200} (мкг/мл)	Теоретическая $C_{\max}$ (мкг/мл)
Контроль 1 (только лекарство 1)	574	23500	203	2000
1 (3:1 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)	736	62200	440	2000
2 (1:1 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)	917	74200	626	2000
3 (1:3 Лекарство 1 : НРМСАС- MF)	1377	98400	1377	2000

Пример 4.

Данный пример демонстрирует другую композицию аморфного лекарства 1 и полимера, повышающего концентрацию. Аморфное лекарство 1 получили, как описано в примере 1, и растворение измеряли для перорального порошка для восстановленной суспензии (ППВ) в тесте *in vitro*, известном как «тест переноса из желудочного буфера в 3ФР». Этот тест имитирует пероральное введение лекарственной формы ППВ путем выдержки в малом объеме кислой жидкости (желудочный буфер) в течение 30 мин с последующей выдержкой в растворе 3ФР (кишечный буфер).

Для этих тестов 40 мл желудочного буфера (0,084 М HCl, 0,058 М NaCl, 7,0 атм, pH 1,2) добавляли в колбу dissoette на 500 мл при 37°C. Контроль 2 состоял из 0,6 г аморфного лекарства 1. Пример 4 состоял из аморфного лекарства 1 и 1,8 г НРМСАС-MF. Составные части контроля 2 и примера 4 взвешивали в ППВ флаконы, соответственно, и в каждый флакон добавляли 15 мл 2% мас./мас. Твин 80. Каждый раствор перемешивали в течение 2 мин. В каждый флакон ППВ добавляли деионизированную воду (105 мл), каждый флакон дважды переворачивали, и компоненты добавляли в соответствующие колбы dissoette. Каждый флакон ППВ ополаскивали в соответствующую колбу dissoette дважды, каждый раз

используя 60 мл деионизированной воды. Каждую колбу dissoette перемешивали при 100 об./мин в течение 30 мин; из каждой отбирали пробу через 25 мин. Через 30 мин перемешивания в каждую колбу dissoette добавляли 10% NaOH и 200 мл 2,5х 3ФР (раствор 3ФР с концентрацией солей в 2,5 раза большей по сравнению со стандартным буфером). pH раствора внутри каждой колбы доводили до 6,5 с помощью 10% NaOH.

Пробы отбирали через 4, 10, 20, 40, 90, 180 и 1200 мин после доведения pH до 6,5. Это делали, отбирая четыре капли из каждой колбы dissoette и помещая эти капли в соответствующие микроцентрифужные пробирки. Пробы центрифугировали в течение 1 мин при 13000 G. Супернатант (50 мкл) отбирали и добавляли к 250 мкл метанола в ВЭЖХ флакон. Концентрации лекарства измеряли, используя ВЭЖХ. Результаты представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Время (мин)	[Лекарство 1] (мкг/мл)	
	Контроль 2: (только лекарство 1)	Пример 4 (1:2 Лекарство 1 : HPMCAS-MF)
0	720	427
4	359	857
10	357	880
20	325	893
40	291	886
90	263	923
180	251	765
1200	237	528

C_{max} , ППК₁₈₀ (ППК вычисляли от 0 до 180 мин), C_{1200} и теоретическая C_{max} показаны в табл.2.2.

Таблица 2.2

Пример	C_{max} (мкг/мл)	ППК ₁₈₀ (мин*мкг/мл)	C_{1200} (мкг/мл)	Теоретическая C_{max} (мкг/мл)
Контроль 2 (только лекарство 1)	720	50800	237	1250
Пример 4 (1:2 Лекарство 1 : HPMCAS-MF)	923	155600	528	1250

Как показывают эти данные, C_{max} для примера 4, состоящего из аморфного лекарства с полимером HPMCAS-MF, была в 1,28 раза больше по сравнению с контролем 2, состоящим из одного аморфного лекарства, тогда как ППК₁₈₀ для примера 4 была в 3 раза больше ППК₁₈₀ для контроля 2.

Примеры 5-9.

Данные примеры демонстрируют композиции аморфного лекарства 1, смешанного в различных соотношениях с полимером, повышающим концентрацию. Аморфное лекарство 1 (15 мг) добавляли в микроцентрифужные пробирки, содержащие 1,5 мл раствора 3ФР и различные концентрации HPMCAS-MF. Прохождение раствора измеряли при 37°C, используя микроцентрифужный способ, описанный в примере 1. Концентрацию лекарства измеряли через 1,5 и через 20 ч для каждого полимера. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

пример	Лекарство 1: HPMCAS-MF Отношение (масс. : масс.)	[Лекарство] 1,5 ч (мкг/мл)	[Лекарство] 20 ч (мкг/мл)
Контроль 3	№ HPMCAS-MF	224	196
5	20:1	447	289
6	10:1	487	293
7	5:1	4928	1550
8	1:1	7453	5431
9	1:2	8099	7451

Данные в табл. 3 показывают, что даже при низких концентрациях полимера наблюдали некоторое повышение концентрации. Однако этот эффект повышался при снижении отношения лекарство : полимер мас./мас. Это показывает, что в композиции должно присутствовать достаточное количество полимера, чтобы максимизировать повышение концентрации.

Примеры 10-11.

Данные примеры демонстрируют композиции лекарства в высоко растворимой солевой форме (в форме улучшенной растворимости) и полимера, повышающего концентрацию. Как обсуждено в разделе, в котором описаны лекарства улучшенной растворимости, сертралина лактат (лекарство 2) представляет собой растворимую солевую форму антидепрессанта сертралина. Растворимость сертралина лактата составляет 256 мг/мл (вычислена при использовании молекулярной массы свободного основания, которая составляет 306 г/моль), тогда как растворимость соли гидрохлорид составляет только 3 мг/мл (вычислена при использовании молекулярной массы свободного основания), обе растворимости измерены при pH 3.

Для данных тестов 1,8 мг сертралина лактата добавляли к 0,9 мл ВЭЖХ воды в каждую из шести микроцентрифужных пробирок. Для контроля 4 0,9 мл 2х 3ФР (раствор 3ФР с 2-кратной концентрацией солей стандартного буфера), доведенного до pH 8,0, добавляли в пробирки 1 и 2. Для примера 10 0,9 мл 2х 3ФР (pH 8,0), содержащего 3,6 мг НРМСАС-MF, добавляли в пробирки 3 и 4. Для примера 11 0,9 мл 2х 3ФР (pH 8,0), содержащего 3,6 мг САТ, добавляли в пробирки 5 и 6. Контроль 4 не содержал полимер, повышающий концентрацию.

Прохождение растворения измеряли при 37°C, используя микроцентрифужный способ, описанный в примере 1. Пробы отбирали через 4, 10, 20, 40, 90 и 180 мин, как описано в примере 1. Пробы разводили в 35% H₂O/65% АСН (об./об.) и анализировали с помощью ВЭЖХ. Подвижная фаза представляла собой 35% об./об. 0,025 М триэтиламин с 0,05 М уксусной кислотой в ВЭЖХ воде в АСН. Используемой аналитической колонкой была колонка Phenomenex ODS 20, и концентрацию лекарства определяли, используя детектор с диодной матрицей, при 230 нм. Результаты микроцентрифужного теста представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Время (мин)	[Лекарство 2] (мкг/мл)		
	Контроль 4 (только лекарство 2)	Пример 10 (1:2 Лекарство 2 : НРМСАС-MF)	Пример 11 (1:2 Лекарство 2 : САТ)
4	101	617	456
10	89	550	376
20	72	459	321
40	67	413	286
90	63	373	283
180	60	341	245

Эти данные показывают, что для композиций, содержащих полимер, повышающий концентрацию, максимальная концентрация лекарства 2 была в 4,5-6,1 раза больше по отношению к контролю 4.

Таблица 4.2

Пример	C _{max} (мкг/мл)	ППК ₁₈₀ (мин*мкг/мл)	Теоретическая C _{max} (мкг/мл)
Контроль 4 (только лекарство 2)	101	11700	1000
10 (1:2 Лекарство 2 : НРМСАС-MF)	617	70300	1000
11 (1:2 Лекарство 2 : САТ)	456	50900	1000

В табл. 4.2 показано, что ППК₁₈₀ для композиции, содержащей НРМСАС-MF, была в 6,0 раз больше по отношению к контролю 4, а ППК₁₈₀ для композиции, содержащей САТ, была в 4,4 раза больше по отношению к контролю 4.

Примеры 12-14.

Данные примеры демонстрируют композицию, содержащую лекарство в высоко растворимой солевой форме (здесь в форме улучшенной растворимости) и полимера, повышающего концентрацию. Зипразидона мезилат (лекарство 3) представляет собой растворимую солевую форму антипсихотического лекарства зипразидона. Для данных тестов 0,5 мг лекарства добавляли в каждую из 8 микроцентрифужных пробирок. Для контроля 5 в пробирки 1 и 2 не добавляли полимер, повышающий концентрацию. Для

примера 12 1,0 мг САТ добавляли в пробирки 3 и 4. Для примера 13 1,0 мг САР (степень NF, от Eastman Fine Chemical of Kingsport, Tennessee) добавляли в пробирки 5 и 6. Для примера 14 1,0 мг НРМСР (степень NF, от Eastman Chemical Company) добавляли в пробирки 7 и 8.

Прохождение растворения измеряли при 37°C, используя микроцентрифужный способ, описанный в примере 1. Для каждого теста 0,616 мг лекарства 3 добавляли в микроцентрифужную пробирку. В момент времени 0 в каждую из пробирок добавляли 1,8 мл 3ФР. Концентрацию лекарства измеряли, используя ВЭЖХ с подвижной фазой 60% об./об. 0,02 М K_2HPO_4 , pH 3,0 в АСН, и детектором с диодной матрицей, при 254 нм. Результаты тестов на растворение представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Время (мин)	[Лекарство 3] (мкг/мл)			
	Контроль 5 (только лекарство 3)	Пример 12 (1:2 Лекарство 3 : САТ)	Пример 13 (1:2 Лекарство 3 : САР)	Пример 14 (1:2 Лекарство 3 : НРМСР)
10	3	23	18	22
20	11	23	21	18
40	6	11	22	6
90	7	6	25	6
180	1	5	23	12

В табл. 5.2 представлены $C_{\max}$, $ППК_{180}$ и теоретическая $C_{\max}$. $C_{\max}$ примеров 12-14 была в 2,0-2,3 раза больше по отношению к контролю 5, тогда как $ППК_{180}$ для примеров 12-13 была в 1,6-4 раза по отношению к контролю 5.

Таблица 5.2

Пример	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$ППК_{180}$ (мин*мкг/мл)	Теоретическая $C_{\max}$ (мкг/мл)
Контроль 5 (только лекарство 3)	11	1000	342
12 (1:2 Лекарство 3 : САТ)	23	1600	342
13 (1:2 Лекарство 3 : САР)	25	4000	342
14 (1:2 Лекарство 3 : НРМСР)	22	1600	342

Примеры 15-16.

Данные примеры демонстрируют композиции лекарства в высокоэнергетическом кристаллическом состоянии (здесь в форме улучшенной растворимости) и полимера, повышающего концентрацию. Соль мезилат ингибитора тирозинкиназы - рецептора эпидермального фактора роста (ингибитор EGFR-ТК) [6,7-Бис(2-метокси-этокси)-хиназолин-4-ил]-(3-этинил-фенил)амин (лекарство 4) выделена в различных полиморфах с различными растворимостями. Форма «А», например, обладает растворимостью 102 мкгА/мл в воде, тогда как форма «С» обладает растворимостью 28 мкгА/мл. Эти полиморфы представляют собой метастабильные формы, которые могут быстро взаимно превращаться в более стабильные формы, чтобы достичь более низкой равновесной концентрации в среде применения. В данных примерах исследовали полиморф «А».

Для данных тестов 2,5 мг полиморфа «А» лекарства 4 добавляли в каждую из 6 микроцентрифужных пробирок. Для контроля 6 в пробирки 1 и 2 не добавляли полимер, повышающий концентрацию. Для примера 15 1,2 мг НРМСАS-MF добавляли в пробирки 3 и 4. Для примера 16 1,2 мг НРМСР добавляли в пробирки 5 и 6.

Прохождение растворения измеряли при 37°C, используя микроцентрифужный способ. В момент времени 0 в каждую из пробирок 1-6 добавляли 1,8 мл 3ФР. Концентрацию лекарства измеряли, используя ВЭЖХ. Подвижная фаза представляла собой 55/45 (об./об.) смесь 0,2% мас./мас. трифторуксусной кислоты, доведенной до pH 3,0, с гидроксидом аммония в ВЭЖХ воде и 85/15 ацетонитрил/изопропиловый спирт. Используемая аналитическая колонка представляла собой Inertsil C8, и концентрацию лекарства определяли, используя детектор с диодной матрицей, при 252 нм. Результаты тестов на растворение представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Время (мин)	[Лекарство 4] (мкг/мл)		
	Контроль 6 (только лекарство 4)	Пример 15 (2,1:1 Лекарство 4 : НРМСАС- MF)	Пример 16 (2,1:1 Лекарство 4 : НРМСР)
4	17	287	164
10	18	113	41
20	21	34	32
40	14	36	44
90	18	29	49
1200	10	32	121

В табл. 6.2 показано, что $C_{\max}$ для композиции, содержащей НРМСАС-MF (пример 15), была в 13,7 раз больше по отношению к контролю 6, тогда как ППК₉₀ была в 3,2 раза больше по отношению к контролю 6. $C_{\max}$ для композиции, содержащей НРМСР (пример 16), была в 7,8 раза больше по отношению к контролю 6, тогда как ППК₉₀ была в 2,9 раза больше по отношению к контролю 6.

Таблица 6.2

Пример	$C_{\max}$ (мкг/мл)	ППК ₉₀ (мин*мкг/мл)	C_{1200} (мкг/мл)	Теоретическая $C_{\max}$ (мкг/мл)
Контроль 6 (только лекарство 4)	21	1500	10	1391
15 (2,1:1 Лекарство 4 : НРМСАС-MF)	287	4800	32	1391
16 (2,1:1 Лекарство 4 : НРМСР)	164	4400	121	1391

Пример 17.

Данный пример демонстрирует солюбилизирующий агент, смешанный с лекарством, как форму лекарства улучшенной растворимости. Растворимость сертралина HCl (лекарство 5) при 37°C определяли при pH 3,1 в воде (доведенной до pH 3,1 уксусной кислотой) и в насыщенной лимонной кислоте при том же pH. Как показано в табл. 7.1, растворимость лекарства 5 резко повышалась в присутствии лимонной кислоты, давая фактор улучшения растворимости 9,3. Таким образом, лимонная кислота является отличным солюбилизирующим агентом для лекарства 5.

Таблица 7.1

Форма лекарства	Сертралин HCl (мг/мл)
Лекарство 5	3
Лекарство 5 в насыщенной лимонной кислоте	28

Для примера 17 готовили раствор, содержащий 1000 мкг/мл лекарства 5, 500 мкг/мл лимонной кислоты и 1000 мкг/мл НРМСАС-MF в фосфатном буфере (pH 7,9). Для контроля 7 готовили раствор, не содержащий полимер, повышающий концентрацию.

Прохождение растворения измеряли при 37°C, используя микроцентрифужный способ, описанный в примере 1. Образцы отбирали в моменты времени 15, 30, 60, 120 и 240 мин, как описано в примере 1, и анализировали на лекарство 5, используя такую же методику, как описано в примере 10. Результаты этих тестов представлены в таблице 7.2, при различных вычисленных значениях, представленных в табл. 7.3.

Таблица 7.2

Пример	Время (мин)	[Лекарство 5] (мкг/мл)
17	15	106
	30	94
	60	55
	120	59
	240	58
Контроль 7	5	-
	15	64
	30	52
	60	55
	120	52
	240	39

Таблица 7.3

Пример	$C_{\max}$ (мкг/мл)	ППК ₁₂₀ (мин*мкг/мл)	Теоретическая $C_{\max}$ (мкг/мл)
Пример 17	106	8700	1000
Контроль 7	64	6500	1000

Эти данные показывают, что добавление полимера, повышающего концентрацию, НРМСАС привело в результате к $C_{\max}$ для примера 17, которая в 1,7 раза больше по отношению к таковой в контроле 7. Кроме того, ППК₁₂₀ была в 1,3 раза больше по отношению к таковой в контроле 7.

Пример 18.

Данный пример демонстрирует применение настоящего изобретения *in vivo*. Водные растворы растворимой формы лекарства и полимера, повышающего концентрацию, вводили собакам. Формой лекарства улучшенной растворимости являлась соль мезилат лекарства 4-[3-[4-(2-метилимидазол-1-ил)-фенилтио]фенил]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида гемифумарат (лекарство 6). Для данного лекарства растворимость соли гидрохлорид составляет 0,37 мА/мл при pH 4, тогда как растворимость соли мезилат (форма улучшенной растворимости данного лекарства) составляет 3,7 мА/мл при pH 4. Растворимость обеих этих форм лекарства снижается при повышении pH. При pH 7 растворимость соли гидрохлорид составляет 0,0009 мА/мл, а растворимость соли мезилат составляет 0,0042 мА/мл. Идеально было бы полезным поддерживать высокую растворимость формы лекарства улучшенной растворимости в желудочном соке, а также поддерживать эту концентрацию лекарства при повышении pH в кишечном растворе.

Пример 18 получили в виде суспензии, содержащей 15 мА лекарства 6 в 1:10 (мас./мас.) физической смеси лекарство 6/НРМСАС-LP. Контроль 8 не содержал НРМСАС. Композиции в виде суспензий для примера 18 и контроля 8 представлены в табл. 8.1.

Таблица 8.1

Компонент	Пример 18 (г)	Контроль 8 (г)
Лекарство 6 (эффективность 0,814)	0,246	0,246
НРМСАС	2,000	-
Стерильная вода	40	40
pH	2,9	4,1

После голодания в течение ночи собакам дозировали 20 мл этой суспензии с последующей немедленной промывкой струей 10 см³ воздуха через введенный хирургическим путем канал ввода непосредственно в восходящую ободочную кишку. Кровь (5 мл) собирали из яремной вены перед дозировкой и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после дозировки.

Концентрации лекарства 6 в плазме в стандартах, контролях и исследуемых образцах определяли с помощью анализа ЖХ/МС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия). Аликвоты по 100 мкл плазмы из образцов, стандартов и контролей добавляли в соответствующие лунки 96-луночного планшета с последующим добавлением 5 мкл внутреннего стандарта (ВС), 4-[5-фтор-3-[4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси]фенил]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (10 мкг/мл в 50/50 ацетонитрил/вода) в каждую лунку; после чего в каждую лунку добавляли 100 мкл ацетонитрила.

После встряхивания и центрифугирования (5 мин при 1730 G) супернатант каждой лунки переносили в новую лунку 96-луночного планшета, и вводили 20 мкл в систему ЖХ/МС. Система ВЭЖХ с обра-

щенной фазой состояла из аналитической колонки Waters C18 Symmetry® (2,1 мм x 150 мм). Растворителями подвижной фазы являлись растворитель А = 5 мМ ацетат аммония с 1% изопропилового спирта на литр подвижной фазы и растворитель Б = ацетонитрил с 1% изопропилового спирта на литр подвижной фазы. Градиент составлял 0-3,0 мин, от 100% А до 0% А, на минуте 3,1 растворитель меняли снова на 100% А, при скорости тока 0,5 мл/мин. Время удерживания как для лекарства 6, так и для ВС составляло примерно 2,6 мин. Обнаружение проводили с помощью масс-спектрометра SCIEX PE API-150, оборудованного интерфейсом Turbo IonSpray. Мониторинг положительных ионов проводили для количественного определения лекарства 6 (m/z 394,1) и ВС (m/z 410,3) соответственно. Отношение пиковых областей ответов лекарства 6 относительно внутреннего стандарта использовали для построения стандартной кривой, используя линейную регрессию наименьших квадратов при $1/x^2$ умножении на весовой коэффициент. Нижний предел количественного определения (НПКО) и верхний предел количественного определения (ВПКО) анализа плазмы составлял 0,01 и 5 мкг/мл соответственно. Мониторинг проведения анализа осуществляли с помощью включения проб контроля качества, полученных в плазме собак.

Фармакокинетические данные представлены в таблице 8.2, где $C_{\max}$ представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию лекарства 6 в плазме, усредненную по ряду собак, получивших дозировку каждой формы. ППК₁₂₀₀ представляет собой среднюю площадь под кривой зависимости концентрации лекарства 6 в плазме от времени от 0 до 24 ч (1200 мин).

Таблица 8.2

Пример	Доза ¹ (мг)	n ²	$C_{\max}$ (мкг/мл)	ППК ₁₂₀₀ (мкг-час/мл)
Пример 18	50	1	1,41	9,63
Контроль 8	50	2	0,28	3,12

¹ Средняя масса собак, использованных в данном исследовании, составляла около 9 кг

² Число исследованных собак

Эти данные демонстрируют, что физическая смесь НРМСАС и лекарства 6 при дозировке в ободочную кишку гончей собаки дает более высокую системную экспозицию лекарства 6, чем полученная при дозировке одного лекарства 6. $C_{\max}$ и ППК₁₂₀₀ для формы НРМСАС были в 5,0 и 3,1 раз больше по отношению к таковым в контроле, соответственно. Эти данные демонстрируют полезность изобретения при доставке соединений в ободочную кишку.

Пример 19.

Пример 19 демонстрирует композицию, подобную использованной в примере 18, которую также тестировали *in vitro* следующим образом. Пример 19 получили сначала добавлением 20 мл деионизированной воды в небольшой стеклянный лабораторный стакан и доведением pH до значения между 1 и 2 с помощью 10 М HCl. Далее 100 мг лекарства 6 растворяли в этом растворе перемешиванием в течение 5 мин. В течение этого времени pH оставался в диапазоне 1-2, что приводило в результате к конечной концентрации 5 мг/мл лекарства 6.

Затем эту смесь лекарства 6 делили на равные части в два небольших стеклянных лабораторных стакана, каждый из которых содержал магнитную полоску для магнитной мешалки. В один стакан добавляли 10 мг пробы НРМСАС-LF (пример 19), а во второй стакан не добавляли полимер, повышающий концентрацию (контроль 9). Таким образом, соотношение лекарство/полимер в данном тесте составляло 1:4 (масс:масс). pH в обоих стаканах затем доводили до pH 6,8, используя 0,1М и 0,01М NaOH. Эти стаканы закрывали крышкой и смеси перемешивали.

Пробы (= 1 мл) отбирали через 60, 120, 180, 240 и 1440 мин, используя стеклянную пастеровскую пипетку. Каждый образец переносили в пластмассовый шприц на 1,0 мл с присоединенным 1,2 мкм шприцевым фильтром Gelman Acrodisc. Затем пробу выталкивали через фильтр в стеклянный инъекционный флакон для ВЭЖХ, закрывали крышкой, немедленно анализировали с помощью ВЭЖХ и вычисляли концентрацию соединения. Пробы анализировали, используя колонку Zorbax C8 с обращенной фазой, 5 мкм, 4,6 x 150 мм при обнаружении при 264 нм.

Результаты этих тестов приведены в табл. 9.1 и 9.2. Они показывают, что $C_{\max}$ примера 19 была в 2,5 раза больше по отношению к таковой в контроле 9. Кроме того, ППК₁₈₀ для примера 19 была в 3,7 раза больше по отношению к таковой в контроле 9. Эти данные хорошо согласуются с тестами *in vivo*, описанными в примере 18.

Таблица 9.1

Время (мин)	[Лекарство 5] (мкг/мл)	
	Пример 19 (1:4 Лекарство 6 : HPMCAS-LF)	Контроль 9 (только лекарство 6)
60	46	21
120	52	7
180	47	9
240	51	6
1440	36	4

Таблица 9.2

Проба	$C_{\max}$ (мкг/мл)	ППК ₁₈₀ (мин*мкг/мл)	Теоретическая $C_{\max}$ (мкг/мл)
Пример 19 (1:4 Лекарство 6 : HPMCAS-LF)	52	7290	250
Контроль 9 (только лекарство 6)	21	1950	250

Пример 20.

Образование агрегатов полимер/лекарство в растворе продемонстрировали, используя анализ динамического светорассеяния.

Различные количества аморфного лекарства 1 и HPMCAS-MF добавляли к 3ФР и измеряли светорассеяние, используя анализатор размера субмикронных частиц PSS-NICOMP 380. Для данных экспериментов 0,1, 1,0, 10,0, 25,0 или 50,0 мг твердого аморфного лекарства 1 добавляли в ступку с 200 мг HPMCAS-MF и смешивали, используя шпатель. Каждую смесь лекарство/полимер затем добавляли к 50 мл 3ФР, уравновешенного до 37°C в течение двух часов. В табл. 10 показаны конечные концентрации полимера и лекарства, присутствующих в этом растворе. Через 2 ч 1 мл раствора отбирали и центрифугировали при 13000 об./мин в течение пяти минут. Измеряли динамическое светорассеяние (на основании диффузии частиц) супернатанта каждого из центрифугированных растворов и вычисляли размер любых частиц лекарства и полимера в этом растворе. Концентрации лекарства и полимера в растворе и соответствующий средний размер частиц для всей суммы частиц в растворе представлены в табл. 10. Следует отметить, что приведенные значения для растворов №5 и 6 представляют собой средние значения примерно 85% частиц, значения для которых находятся в пределах примерно 30% от их среднего размера.

Таблица 10

Раствор №	Концентрация лекарства 1 (мг/мл)	Концентрация HPMCAS-MF (мг/мл)	Размер частиц (нм)
1	0	2,0	12
2	0,002	2,0	18
3	0,02	2,0	16
4	0,2	2,0	14
5	0,5	2,0	84
6	1,0	2,0	83

Когда лекарство не присутствует (раствор №1), присутствуют небольшие частицы размером примерно от 10 до 20 нм вследствие агрегации полимера (HPMCAS-MF), вероятно, в результате его амфифильности. При низких концентрациях аморфного лекарства 1 (0,002-0,2 мг/мл) светорассеяние показывает только небольшие частицы в растворе (размером примерно от 10 до 20 нм), как присутствуют для одного полимера. Для более высоких концентраций аморфного лекарства 1 (>0,5 мг/мл), которые являются более высокими, чем растворимость аморфного лекарства 1 (примерно от 0,2 до 0,4 мг/мл), присутствуют частицы со средним размером примерно от 80 до 85 нм. Эти данные демонстрируют образование агрегатов полимер/лекарство в растворе и показывают, что количество лекарства, необходимое для образования агрегатов, примерно равно или выше растворимости аморфного лекарства.

Повышение концентрации, обеспечиваемое этими агрегатами полимер/лекарство, было продемон-

стрировано для концентраций лекарства 1, более высоких, чем концентрации, представленные в табл. 10 (намного более высоких, чем растворимость аморфного лекарства). Для теста на растворение, описанного в примере 9, 10,0 мг/мл аморфного лекарства 1 добавляли к 3ФР при 37°C с 20 мг/мл НРМСАС-МФ. Контроль для примера 9 составляло одно аморфное лекарство. Концентрации лекарства 1, измеренные через 1,5 ч, показывали 224 мкг/мл для одного аморфного лекарства и 8,099 мкг/мл для примера 9. Соотношение лекарства к полимеру для примера 9 соответствует соотношению, использованному в растворе №6 выше (табл. 10). Образование агрегатов лекарство/полимер в растворе дало возможность сохранения лекарства 1 в растворе при концентрации гораздо больше его аморфной растворимости.

Чтобы определить составы агрегатов лекарство/полимер, растворы №№4, 5 и 6 приготовили заново и анализировали, используя ВЭЖХ и ЯМР. Лекарство и полимер добавляли к 3ФР при 37°C. Через два часа после добавления лекарства и полимера пробы центрифугировали (13000 об./мин в течение 5 мин). Концентрации свободного лекарства и свободного полимера в супернатанте определяли с помощью ЯМР. ВЭЖХ использовали для определения суммарного количества растворенного лекарства в супернатанте после центрифугирования, которое состоит из «свободного» (сольватированного) лекарства и лекарства в агрегатах полимер/лекарство. Центрифугированный осадок растворяли в ДМСО (диметилсульфоксид) и анализировали с помощью ЯМР, чтобы получить концентрации лекарства и полимера. Количество лекарства, содержащегося в агрегатах лекарство/полимер, находили вычитанием концентрации свободного лекарства в супернатанте из суммарного растворенного лекарства. Количество полимера, содержащегося в агрегатах лекарство/полимер, находили вычитанием свободного полимера и полимера в осадке из суммарного дозированного полимера. Результаты представлены в табл. 11 ниже.

Таблица 11

Рас- твор (№)	Суммар- ная конц. лек-ва 1 (мкг/мл)	Конц. НРМСАС- МФ (мкг/мл)	Конц. свобод- ного лекарства 1 в растворе (мкг/мл)	Конц. свобод- ного полимера в растворе *мкг/мл	Суммар- ное раство- ренное лек-во 1 (мкг/мл)	Лекар- ство 1 в осадке (мкг/мл)	Поли- мер в осадке (мкг/ мл)	Лек-во 1 в агре- гатах (мкг/ мл)	Поли- мер в агре- гатах (мкг/ мл)
4	200	2000	166	1770	198	0	0	32	230
5	500	2000	265	1367	462	47	88	197	545
6	1000	2000	301	1004	542	377	535	241	461

Данные в табл. 11 показывают, что для концентраций лекарства, превышающих предел растворимости (растворы №5 и 6), большой процент суммарного растворенного лекарства содержится в агрегатах лекарство-полимер. Кроме того, концентрация свободного лекарства для раствора №6 является примерно в 3,8 раза больше по отношению к растворимости кристаллического лекарства 1 (80 мкг/мл) и примерно в 1,5 раза больше по отношению к растворимости аморфного лекарства 1 (200 мкг/мл).

Термины и выражения, которые применены в приведенном выше описании, используют здесь в качестве терминов описания и не для ограничения, и использование таких терминов и выражений не предназначено для исключения эквивалентов признаков, показанных и описанных, или их частей, причем признано, что объем изобретения определен и ограничен только следующей ниже формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая

(а) лекарство в фармацевтически приемлемой форме улучшенной растворимости, которая обладает повышенной растворимостью относительно известной наименее растворимой формы этого лекарства; и

(б) целлюлозный полимер, повышающий концентрацию, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы ацетат фталата, метилцеллюлозы ацетат фталата, этилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталат сукцината, целлюлозы пропионат фталата, гидроксипропилцеллюлозы бутират фталата, целлюлозы ацетат тримеллитата, метилцеллюлозы ацетат тримеллитата, этилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитат сукцината, целлюлозы пропионат тримеллитата, целлюлозы бутират тримеллитата, целлюлозы ацетат терефталата, целлюлозы ацетат изофталата, целлюлозы ацетат пиридинкарбоксилата, салициловая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилсалициловая кислота-целлюлозы ацетата, этилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилэтилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, этилфталевая кислота-целлюлозы ацетата, этилникотиновая кислота-целлюлозы ацетата, этилпиколиновая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцината, гидроксипропилцеллюлозы ацетат

сукцината, гидроксиэтилметилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксиэтилметилцеллюлозы сукцината и гидроксиэтилцеллюлозы ацетат сукцината, комбинированный с указанной формой улучшенной растворимости в достаточном количестве, так что указанная комбинация обеспечивает после введения в среду применения

1) максимальную концентрацию указанного лекарства в указанной среде применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации указанного лекарства в указанной среде применения, и концентрацию указанного лекарства в указанной среде применения, которая превышает указанную равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем концентрация указанного лекарства в указанной среде применения, обеспечиваемая контрольной композицией, превышает указанную равновесную концентрацию, где указанная контрольная композиция не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости; или

2) площадь растворения под кривой зависимости концентрации от времени в указанной среде применения за период по меньшей мере 90 мин в течение 1200 мин непосредственно после введения в указанную среду применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше соответствующей площади под кривой, обеспечиваемой контрольной композицией, где указанная контрольная композиция не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости, или

3) относительную биологическую доступность по меньшей мере 1,25 по сравнению с контрольной композицией, которая не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости,

причем указанная комбинация не представляет собой дисперсию.

2. Комбинация по п.1, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой кристаллическую высокорастворимую солевую форму указанного лекарства.

3. Комбинация по п.1, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой высокоэнергетическую кристаллическую форму указанного лекарства.

4. Комбинация по п.1, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости является аморфным.

5. Комбинация по п.1, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой композицию, содержащую смесь указанного лекарства и солубилизирующего агента.

6. Комбинация по п.1, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой раствор лекарства, по существу, растворенного в жидкости до концентрации, которая по меньшей мере в 10 раз больше указанной равновесной концентрации указанного лекарства в указанной среде применения.

7. Комбинация по п.1, где указанный полимер, повышающий концентрацию, имеет гидрофобный участок и гидрофильный участок.

8. Комбинация по п.1, где указанный полимер, повышающий концентрацию, представляет собой целлюлозный ионизируемый полимер, который является растворимым в указанной среде применения при ионизации.

9. Комбинация по п.8, где указанный полимер выбран из группы, состоящей из целлюлозы ацетата фталата, метилцеллюлозы ацетата фталата, этилцеллюлозы ацетата фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетата фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетата фталата сукцината, целлюлозы пропионата фталата, гидроксипропилцеллюлозы бутирата фталата, целлюлозы ацетата тримеллитата, метилцеллюлозы ацетата тримеллитата, этилцеллюлозы ацетата тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетата тримеллитата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетата тримеллитата сукцината, целлюлозы пропионата тримеллитата, целлюлозы бутирата тримеллитата, целлюлозы ацетата терефталата, целлюлозы ацетата изофталата, целлюлозы ацетата пиридинкарбоксилата, салициловая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилсалициловая кислота-целлюлозы ацетата, этилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилэтилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, этилфталевая кислота-целлюлозы ацетата, этилникотиновая кислота-целлюлозы ацетата и этилпиколиновая кислота-целлюлозы ацетата.

10. Комбинация по п.8, где указанный полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, целлюлозы ацетата фталата и целлюлозы ацетата тримеллитата.

11. Комбинация по п.1, где указанный полимер представляет собой неионизируемый целлюлозный полимер.

12. Комбинация по п.11, где указанный полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиэтилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы ацетата и гидроксиэтилэтилцеллюлозы.

13. Комбинация по п.1, где указанная комбинация обеспечивает площадь растворения под кривой зависимости концентрации от времени в среде применения за период по меньшей мере 90 мин в течение

1200 мин непосредственно после введения в указанную среду применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше соответствующей площади под кривой, обеспечиваемой указанной контрольной композицией.

14. Способ введения лекарства, при котором пациенту, нуждающемуся в указанном лекарстве, совместно вводят

(а) лекарство в форме улучшенной растворимости, которая обладает повышенной растворимостью относительно известной наименее растворимой формы этого лекарства; и

(б) целлюлозный полимер, повышающий концентрацию, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы ацетат фталата, метилцеллюлозы ацетат фталата, этилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталат сукцината, целлюлозы пропионат фталата, гидроксипропилцеллюлозы бутират фталата, целлюлозы ацетат тримеллитата, метилцеллюлозы ацетат тримеллитата, этилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитат сукцината, целлюлозы пропионат тримеллитата, целлюлозы бутират тримеллитата, целлюлозы ацетат терефталата, целлюлозы ацетат изофталата, целлюлозы ацетат пиридинкарбоксилата, салициловая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилсалициловая кислота-целлюлозы ацетата, этилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилэтилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, этилфталевая кислота-целлюлозы ацетата, этилникотиновая кислота-целлюлозы ацетата, этилпиколиновая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцината, гидроксипропилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксиэтилметилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксиэтилметилцеллюлозы сукцината и гидроксиэтилцеллюлозы ацетат сукцината,

1) где указанный полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно с указанной формой улучшенной растворимости в достаточном количестве, так чтобы обеспечить после введения в среду применения максимальную концентрацию указанного лекарства в указанной среде применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации указанного лекарства в указанной среде применения, обеспечиваемой контрольной композицией;

и где обеспечена концентрация указанного лекарства в указанной среде применения, которая превышает указанную равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем концентрация указанного лекарства в указанной среде применения, обеспечиваемая указанной контрольной композицией, превышает указанную равновесную концентрацию; или

2) где указанный полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно с указанным лекарством в достаточном количестве, так чтобы обеспечить после введения в среду применения площадь растворения под кривой зависимости концентрации от времени в указанной среде применения за период по меньшей мере 90 мин в течение 1200 мин непосредственно после введения в указанную среду применения, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше соответствующей площади под кривой, обеспечиваемой контрольной композицией; или

3) где указанный полимер, повышающий концентрацию, вводят совместно с указанным лекарством в достаточном количестве, так чтобы обеспечить после введения в среду применения относительную биологическую доступность, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше по отношению к таковой для контрольной композиции,

и где указанная контрольная композиция не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости.

15. Способ по п.14, где указанное лекарство вводят отдельно от указанного полимера, повышающего концентрацию.

16. Способ по п.15, где указанное лекарство и указанный полимер, повышающий концентрацию, вводят, по существу, в одно и то же время.

17. Способ по п.14, где указанное лекарство вводят в композиции, содержащей также указанный полимер, повышающий концентрацию.

18. Водный раствор, образуемый введением твердого лекарства в форме улучшенной растворимости, которая обладает повышенной растворимостью относительно известной наименее растворимой формы этого лекарства, и целлюлозного полимера, повышающего концентрацию, выбранного из группы, состоящей из целлюлозы ацетат фталата, метилцеллюлозы ацетат фталата, этилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат фталат сукцината, целлюлозы пропионат фталата, гидроксипропилцеллюлозы бутират фталата, целлюлозы ацетат тримеллитата, метилцеллюлозы ацетат тримеллитата, этилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат тримеллитата, гидроксипропилцеллюлозы ацетат тримеллитат сукцината, целлюлозы пропионат тримеллитата, целлюлозы бутират тримеллитата, целлюлозы ацетат терефталата, целлюлозы ацетат изофталата, целлюлозы ацетат пиридинкарбоксилата, салициловая кислота-целлюлозы ацетата, гидроксипропилсалициловая кислота-целлюлозы ацетата, этилбензойная кислота-целлюлозы ацетата,

гидроксипропилэтилбензойная кислота-целлюлозы ацетата, этилфталевая кислота-целлюлозы ацетата, этилникотиновая кислота-целлюлозы ацетата, этилпиколиновая кислота-целлюлозы ацетата, гидрокси-пропилметилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцината, гидроксипропилцеллюлозы ацетат сукцината, гидроксиэтилметилцеллюлозы сукцината и гидроксиэтилцеллюлозы ацетат сукцината,

в среду применения, где

(а) каждое из указанного лекарства и указанного полимера, повышающего концентрацию, по меньшей мере частично, растворено в указанном растворе;

(б) по меньшей мере часть указанного растворенного лекарства связана по меньшей мере с частью указанного полимера во множестве агрегатов лекарства и полимера, причем указанные агрегаты имеют размер от примерно 10 до 1000 нм; и

(в) указанный раствор имеет максимальную концентрацию указанного лекарства, которая по меньшей мере в 1,25 раз больше равновесной концентрации указанного лекарства в указанной среде применения, и концентрацию указанного лекарства, которая превышает указанную равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем концентрация указанного лекарства в указанной среде применения, обеспечиваемая контрольной композицией, превышает указанную равновесную концентрацию, где указанная контрольная композиция не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости.

19. Раствор по п.18, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой кристаллическую высокорастворимую солевую форму указанного лекарства.

20. Раствор по п.18, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой высокоэнергетическую кристаллическую форму указанного лекарства.

21. Раствор по п.18, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости является аморфным.

22. Раствор по п.18, где указанное лекарство в указанной форме улучшенной растворимости представляет собой композицию, содержащую смесь указанного лекарства и твердого солубилизирующего агента.

23. Раствор по п.18, где указанная среда применения представляет собой среду применения *in vivo*.

24. Раствор по п.23, где указанная среда применения выбрана из группы, состоящей из ЖК (желудочно-кишечного) тракта, подкожного пространства, вагинального тракта, легочного тракта, артериальных и венозных кровеносных сосудов и внутримышечной ткани животного.

25. Раствор по п.18, где указанная среда применения представляет собой среду применения *in vitro*.

26. Раствор по п.18, где указанный полимер, повышающий концентрацию, имеет гидрофобный участок и гидрофильный участок.

27. Водный раствор, образуемый введением лекарства в форме улучшенной растворимости, которая обладает повышенной растворимостью относительно известной наименее растворимой формы этого лекарства, и целлюлозного полимера, повышающего концентрацию, в среду применения, где

(а) каждое из указанного лекарства и указанного полимера, повышающего концентрацию, по меньшей мере частично, растворено в указанном растворе;

(б) по меньшей мере часть указанного растворенного лекарства связано по меньшей мере с частью указанного полимера во множестве агрегатов лекарства и полимера, причем указанные агрегаты имеют размер от примерно 10 до 1000 нм;

(в) указанный полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината, целлюлозы ацетата фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, метилцеллюлозы ацетата фталата, гидроксипропилцеллюлозы ацетата фталата, целлюлозы ацетата тримеллитата, целлюлозы ацетата терефталата и целлюлозы ацетата изофталата; и

(г) указанный раствор имеет максимальную концентрацию указанного лекарства, которая по меньшей мере в 1,25 раза больше равновесной концентрации указанного лекарства в указанной среде применения, и концентрацию указанного лекарства, которая превышает указанную равновесную концентрацию в течение более длительного периода времени, чем концентрация указанного лекарства в указанной среде применения, обеспечиваемая контрольной композицией, превышает указанную равновесную концентрацию, где указанная контрольная композиция не содержит указанный полимер, повышающий концентрацию, и содержит эквивалентное количество указанного лекарства в указанной форме улучшенной растворимости.

