



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 252 019** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 9/48, 9/62, 9/66,**  
**31/00, A 61 P 29/00, 25/04, 1/04**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002103873/15, 14.07.2000  
(24) Дата начала действия патента: 14.07.2000  
(30) Приоритет: 16.07.1999 US 09/354,982  
(43) Дата публикации заявки: 10.11.2003  
(45) Опубликовано: 20.05.2005 Бюл. № 14  
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5183829 A, 02.02.1993. US 5505961 A, 09.04.1996. МАШКОВСКИЙ М.Д., Лекарственные средства, Москва, "Медицина", 1993, ч.1, с.361. US 6013280 A, 11.01.2000.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 18.02.2002  
(86) Заявка РСТ: US 00/19372 (14.07.2000)  
(87) Публикация РСТ: WO 01/13897 (01.03.2001)  
Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):  
УИЛСОН Эдвард С. (US),  
ТРЕСПИДИ Лаура А. (DE),  
КЛАРК Кристи М. (US),  
ДЕСАИ Ашок Дж. (US),  
МЕЙЕР Гленн А. (US),  
САНЧИЛИО Фредерик Д. (US)  
(73) Патентообладатель(ли):  
ааиФАРМА ИНК. (US)

## (54) ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЖИДКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к пероральным жидким композициям, которые могут быть заключены в желатиновые капсулы. Фармацевтическая композиция включает фармацевтически активный агент, диспергирующий агент, солюбилизующий агент, и необязательно поверхностно-активное вещество и пластифицирующий агент. Фармацевтически активный агент композиции имеет, по крайней мере, один кислый фрагмент,

предпочтительно фрагмент карбоновой кислоты. Фармацевтически активный агент выбран из класса нестероидных противовоспалительных средств, которые растворимы в кислоте при соотношении кислоты к растворенному веществу от 3:1 до 10000:1. Новые композиции обеспечивают повышение скорости и степени всасывания фармацевтически активного агента и снижают до минимума побочные эффекты, вызванные такими активными веществами. 5 н. и 37 з.п. ф-лы.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 252 019** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 9/48, 9/62, 9/66,**  
**31/00, A 61 P 29/00, 25/04, 1/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002103873/15, 14.07.2000**  
(24) Effective date for property rights: **14.07.2000**  
(30) Priority: **16.07.1999 US 09/354,982**  
(43) Application published: **10.11.2003**  
(45) Date of publication: **20.05.2005 Bull. 14**  
(85) Commencement of national phase: **18.02.2002**  
(86) PCT application:  
**US 00/19372 (14.07.2000)**  
(87) PCT publication:  
**WO 01/13897 (01.03.2001)**

Mail address:  
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,**  
**OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i**  
**Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):  
**UILSON Ehdvard S. (US),**  
**TRESPIDI Laura A. (DE),**  
**KLARK Kristi M. (US),**  
**DESAI Ashok Dzh. (US),**  
**MEJER Glenn A. (US),**  
**SANChILIO Frederik D. (US)**  
(73) Proprietor(s):  
**aaiFARMA INK. (US)**

(54) **PERORAL LIQUID COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.  
SUBSTANCE: the present innovation deals with peroral liquid compositions which could be designed into gelatinous capsules. The suggested pharmaceutical composition includes a pharmaceutically active agent, a solubilizing agent and, not obligatory, a surface-active substance and a plastifying agent. The pharmaceutically active agent has got, at least,

one acidic fragment, preferably, that of carbonic acid being chosen out of the group of non steroid antiphlogistic preparations being acid-soluble at acid : dissolved substance ratio being from 3:1 to 10000:1. New compositions provide increased rates and degrees of absorption of pharmaceutically active agent and minimize side effects caused by such active substances.

EFFECT: higher efficiency of application.

42 cl, 39 ex

R U 2 2 5 2 0 1 9 C 2

R U 2 2 5 2 0 1 9 C 2

Настоящая заявка является частичным продолжением заявки с серийным № 09/232354, поданной 15 января 1999, описание которой включено в данный текст полностью, по которой установлен приоритет по предварительно поданной заявке № 60/071865, зарегистрированной 20 января 1998, описание которой включено в данный текст

5 полностью.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемой композиции для перорального введения и к способам применения такой композиции для повышения скорости и степени всасывания фармацевтически активного компонента, содержащегося в

10 таких композициях, и для уменьшения до минимума раздражения желудка, индуцированного или вызванного приемом внутрь таких фармацевтически активных компонентов. Фармацевтически активный компонент композиций согласно настоящему изобретению включает в себя, по крайней мере, один фармацевтически активный агент, имеющий, по крайней мере, один кислый фрагмент, предпочтительно фрагмент карбоновой

15 кислоты, особенно из класса агентов, известных как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs), которые растворимы в кислоте при соотношении приблизительно от 30 к 1 (кислота к растворенному веществу) до 10000 к 1 (кислота к растворенному веществу).

Известный уровень техники

20 В фармацевтической области составление композиции из фармацевтически активных соединений в виде годных к употреблению дозированных форм, у которых всасывание активного ингредиента является идеальным и степень контролируемых побочных эффектов снижена до минимума, представляет для ученых, работающих в области составления фармацевтических композиций, сложную задачу и часто с непредвиденным

25 результатом. В частности, фармацевтические композиции для фармацевтических агентов, имеющих, по крайней мере, один кислый фрагмент, предпочтительно фрагмент карбоновой кислоты, и который растворим в кислоте при соотношении приблизительно от 30 к 1 (кислота к растворенному веществу) до 10000 к 1 [кислота к растворенному веществу; от умеренно растворимого состояния до практически нерастворимого или нерастворимого

30 состояния (см., например, Sokoloski, T.D., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16:208, 1990)], известны в данной области в основном как обладающие менее чем идеальным всасыванием и в некоторых случаях вызывают регулируемые побочные эффекты при введении млекопитающим. Представители таких соединений включают в себя, например,

35 фармацевтические агенты, хорошо известные в данной области как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs), ингибиторы ацетилхолинэстеразы ("ACE"), представленные семейством "прилов", ингибиторы HMG-CoA редуктазы, представленные семейством "статинов", антагонисты гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, такие как, например, фексофенадин, ингибиторы секреции желудочной кислоты, такие, как омепразол, агенты, стабилизирующие тучные клетки,

40 агенты против гиперлипидемии, пенициллины, противоугревые агенты, цефалоспорины, включая, например, β-лактамы, салицилаты и множество индивидуальных фармацевтических агентов.

Например, в патенте США No 4880835 описано приготовление пероральных жидких композиций, содержащих сулиндак кальция, с применением фармацевтического носителя,

45 представляющего собой гликоль, полиол и возможный спирт. Кроме того, в патенте обсуждена широко известная проблема всасывания фармацевтических агентов, описанных выше, в частности NSAIDs, из кишечника.

K.Chan, et al., Pharma Research, 7:1027 (1990) показал, что диклофенак натрия (NSAID) был более доступен биологически при пероральном использовании из покрытой

50 энтеросолубильной оболочкой таблетки, чем из водного раствора. Полученные результаты противоречили ожиданиям от данного эксперимента и подтвердили тот факт, что проблема в данном вопросе все еще существует. В патенте США № 4704405 также обсуждена проблема всасывания вышеописанных соединений, в частности NSAIDs, таких как

сулиндак, из желудочно-кишечного тракта.

N.M.Najib, et al., International Journal of Pharmaceutics, 45:139 (1988) сообщил, что ибупрофен-поливинилпирролидон может образовывать комплекс типа слабая кислота - слабое основание в твердом состоянии или в растворе. В данной публикации не сообщено  
5 о каких-либо исследованиях в отношении среды и наполнителей, применяемых в настоящем изобретении.

В патенте Великобритании No 2059768 описаны результаты в отношении образования более растворимых производных NSAIDs с трис-группой соединений.

Кроме того, в патенте США № 5183829 описано приготовление композиций, содержащих  
10 NSAID, которые, по-видимому, частично улучшали всасывание фармацевтически активного агента, в то же время они оказывали положительное влияние на вышеупомянутые побочные желудочные эффекты, вызванные приемом NSAIDs. В патенте указана среда, содержащая гликоль-полиол, которая не может быть эффективно использована для мягких желатиновых капсул. Более подробно было обнаружено, что полиолы, а также  
15 концентрация полиолов, применяемая в данном случае, явились причиной того, что мягкие желатиновые капсулы стали липкими и слиплись с соседними мягкими капсулами. Полученные результаты показали, что фармацевтическая композиция, описанная в патенте No 5183829, представляется нежизнеспособной, когда ее применяют в мягких желатиновых капсулах.

20 Таким образом, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являют собой решение проблем, которые вытекают при изготовлении композиций согласно патенту No 5183829, а также имеют успех в области составления композиций из фармацевтически активных веществ в виде более подходящих лекарственных средств.

Краткое описание сущности изобретения

25 Настоящее изобретение относится к пероральным композициям, которые применяют в качестве пероральных жидких лекарственных средств, которые также могут быть заключены в твердые капсулы или подвергнуты отверждению, как это показано в данном описании, для использования их в твердых капсулах, в частности мягких желатиновых капсулах и твердых желатиновых капсулах, соответственно содержащих один или более  
30 фармацевтически активный агент, причем вышеуказанный фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из упомянутых выше агентов, где, по крайней мере, один из вышеупомянутых агентов имеет, по крайней мере, один кислый фрагмент и, по крайней мере, один из вышеупомянутых агентов имеет, по крайней мере, одну эфирную группу или другой химически активный фрагмент, причем у агента концевой фрагмент по  
35 отношению к вышеуказанной эфирной группе или другому химически активному фрагменту гидролизуетсЯ или иначе удаляется in situ или in vivo, образуя, по крайней мере, один кислый фрагмент; и где вышеуказанный фармацевтически активный агент растворим в кислоте при соотношении приблизительно от 3:1 (кислота к растворенному веществу) до 10000:1 (кислота к растворенному веществу), или его фармацевтически приемлемую соль  
40 (далее "активный ингредиента/по крайней мере, один диспергирующий агент; и по крайней мере, один солюбилизующий агент; и необязательно,

по крайней мере, одно поверхностно-активное вещество; и, кроме того, необязательно, по крайней мере, один пластифицирующий агент.

Кроме того, настоящее изобретение касается применения композиций согласно  
45 настоящему изобретению для улучшения всасывания активных ингредиентов и для снижения до минимума регулируемых побочных эффектов, вызванных такими активными ингредиентами, в частности NSAIDs, где это необходимо. Также изобретение относится к способам применения композиций согласно настоящему изобретению, где указанная выше композиция содержит в качестве активного ингредиента, по крайней мере, одно NSAID и  
50 необязательно агент, способствующий продвижению, и/или противорвотный агент для лечения пароксизмальных головных болей, в частности мигреней.

Подробное описание изобретения

Один аспект настоящего изобретения касается композиций, которые применяют в

качестве пероральных жидких лекарственных средств, которые также могут быть заключены в мягкие капсулы или подвергнуты отвердеванию, как показано в данном описании, для использования их в твердых капсулах, в частности в мягких желатиновых капсулах и твердых желатиновых капсулах, соответственно содержащих

5 один или более фармацевтически активный агент, причем вышеуказанный фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из упомянутых выше агентов, где, по крайней мере, один из вышеупомянутых агентов имеет, по крайней мере, один кислый фрагмент и, по крайней мере, один из вышеупомянутых агентов имеет, по крайней мере, одну эфирную группу или другой химически активный фрагмент, причем у  
10 агента концевой фрагмент по отношению к вышеуказанной эфирной группе или другому химически активному фрагменту гидролизуеться или иначе удаляется *in situ* или *in vivo*, образуя, по крайней мере, один кислый фрагмент; и где вышеуказанный фармацевтически активный агент растворим в кислоте при соотношении приблизительно от 3:1 (кислота к растворенному веществу) до 10000:1 (кислота к растворенному веществу), или его  
15 фармацевтически приемлемую соль (далее "активный ингредиент");

по крайней мере, один диспергирующий агент; и по крайней мере, один солюбилизующий агент; и необязательно

по крайней мере, одно поверхностно-активное вещество; и, кроме того, необязательно по крайней мере, один пластифицирующий агент.

20 Активные ингредиенты, используемые в настоящих композициях, хорошо известны в фармацевтической области, их получают посредством способов, хорошо известных в химических и фармацевтических областях, и включают в себя, например, фармацевтически активные соединения, описанные выше, имеющие, по крайней мере, один кислый фрагмент, причем самое предпочтительное, когда таким кислым фрагментом является  
25 карбоновая кислота. Другие кислые фрагменты хорошо известны специалисту в данной области. Представители активных ингредиентов включают в себя, например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs), примерами которых являются аралкилкарбоновые кислоты, например, такие как диклофенак, фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен, сулиндак,  
30 этодоллак и тометин, и арилкарбоновые кислоты, например, такие, как дифлунизал, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота и флуфенамовая кислота. Указанный перечень NSAIDs представлен исключительно с целью иллюстрации и не стремится к ограничению этих средств.

Другие NSAIDs, а также другие активные ингредиенты, которые применяют в  
35 композициях согласно настоящему изобретению, описаны в дополнение к схемам приема этих лекарственных средств в хорошо известных публикациях, таких как, например, the Physicians Desk Reference and the Merck Index. Например, следующие семейства соединений, индивидуальные соединения включены в данный текст, без ограничений, в качестве активных ингредиентов для композиций настоящего изобретения:

40 ингибиторы "ACE", включающие в себя, например, хинаприл, рамиприл, каптоприл, беназаприл, трандолаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл и эналаприл;

ингибиторы HMG-CoA редуктазы, включающие в себя, например, флувастатин, ловастатин, правастатин, цервистатин, аторвастатин и симвастатин;

45 антагонисты гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, включающие в себя, например, фенотенадин;

агенты, стабилизирующие тучные клетки, включающие в себя, например, кромолин;

ингибиторы секреции желудочной кислоты, включающие в себя, например, омепразол;

антигиперлипидемические агенты, включающие в себя, например, гемфиброзил;

гиполипемические агенты, включающие в себя, например, ципрофибрат;

50 фторированные хинолоны, включающие в себя, например, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и офлоксацин;

периферические ингибиторы декарбоксилазы, включающие в себя, например, карбидопу и леводопу;

противоугревые агенты, включающие в себя, например, ретиноевую кислоту; аналоги простагландинов, включающие в себя, например, карбопрост; различные хорошо известные пенициллины (включающие в себя, например, амоксициллины и ампициллины), Р-лактамы и цефалоспорины и

5 различные соединения, такие как, например, лиотриронин, пробенецид и тому подобное.

Конечно, указанный выше перечень активных ингредиентов представлен только с целью иллюстрирования и не стремится ограничить в каком-либо отношении объем настоящего изобретения и не должен быть так истолкован.

Как показано выше, соединения, включенные в настоящее изобретение, также включают в себя такие фармацевтически активные вещества, которые применяют для получения фармацевтической композиции, содержат, по крайней мере, одну эфирную группу или другой химически активный фрагмент, у которых концевой фрагмент к такой эфирной группе или другому химически активному фрагменту гидролизуется или иначе удаляется *in situ* или *in vivo* и образуется, по крайней мере, один кислый фрагмент, такой как, 15 например, ловастатин и симвастатин (например, лактон  $\rightarrow$  -COOH). Такие другие химически активные фрагменты хорошо известны в данной области. Употребляемый в данном тексте термин "активные ингредиенты" включает в себя фармацевтически приемлемые соли всех соединений, которые описаны в данном тексте. Получение вышеописанных активных ингредиентов, включая получение соответствующих 20 фармацевтически приемлемых солей, хорошо документировано в химической, медицинской, патентной и фармацевтической литературе.

В композициях согласно настоящему изобретению используют фармацевтически нетоксичное количество активных ингредиентов. Таким образом, концентрация каждого такого активного ингредиента известна в данной области или может быть определена 25 стандартными методами, которые хорошо известны в данной области. Точнее сказать концентрация активного ингредиента в композициях согласно настоящему изобретению может колебаться приблизительно от менее одного процента до примерно девяносто девять процентов (мас/мас), предпочтительно, приблизительно от менее одного процента (1%) до менее двадцати процентов (20%) и, кроме того, предпочтительно, приблизительно 30 от одного процента (1%) до менее или равно пятнадцати процентам (15%). В основном концентрация NSAIDs, применяемая в настоящих композициях, колеблется приблизительно от 5 процентов до 25 процентов (мас/мас), предпочтительно приблизительно от менее одного процента (1%) до менее двадцати процентов (20%) и, кроме того, предпочтительно приблизительно от одного процента (1%) до менее или равно пятнадцати процентам (15%).

35 Также в композиции согласно настоящему изобретению включен, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый, нетоксичный диспергирующий агент. Употребляемый в данном тексте термин "фармацевтически приемлемый", когда ссылаются на любой из компонентов или на все компоненты настоящих композиций, означает, что такой компонент или такие компоненты сходен или сходны с другими компонентами, упоминаемыми в 40 данном тексте, и является безвредным для того, кто его (их) получает. Такие диспергирующие агенты хорошо известны в данной области и включают в себя, например, основанные на полимере диспергирующие агенты, которые включают в себя, например, поливинилпирролидон (PVP; коммерчески известный как Plasdone<sup>®</sup>), и основанные на углеводе диспергирующие агенты, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза 45 (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC) и циклодекстрины. Предпочтительные диспергирующие агенты включают в себя PVP K29-32, декстрины, крахмал, производные крахмала и декстранов, в то время как из декстринов особенно предпочтительными являются производные циклодекстринов. Особенно предпочтительными из таких циклодекстринов являются гидроксипропил-  $\beta$ -циклодекстрин и  $\gamma$ -циклодекстрин. Числа 50 относятся к молекулярному весу полимера, где, например, PVP K-30 имеет средний молекулярный вес приблизительно 30000 с сопутствующими характеристиками вязкости. Обычно диспергирующие полимеры выбирают таким образом, чтобы достичь соответствующей гомогенности с помощью вязкости, в то же время приобрести для

получаемого раствора подходящий вид.

Соотношение активного ингредиента или активных ингредиентов к основанному на полимере диспергирующему агенту составляет приблизительно от 3 к 1 (мас/мас) до 1 к 50 (мас/мас). Более предпочтительным соотношением является приблизительно от 2 к 1 (мас/мас) до 1 к 20 (мас/мас). Для композиций согласно настоящему изобретению, содержащих, по крайней мере, один NSAID в качестве активного ингредиента, предпочтительным соотношением NSAID к основанному на полимере диспергирующему агенту является приблизительно от 1 к 1 (мас/мас) до 1 к 5 (мас/мас).

Соотношение активного ингредиента к основанному на углеводе диспергирующему агенту составляет приблизительно от 3 к 1 (мас/мас) до 1 к 30 (мас/мас), с предпочтением к диапазону приблизительно от 2 к 1 (мас/мас) до 1 к 10 (мас/мас). Для композиций согласно настоящему изобретению, содержащих, по крайней мере, один NSAID в качестве активного ингредиента, предпочтительным соотношением NSAID к основанному на углеводе диспергирующему агенту является приблизительно от 1 к 1 (мас/мас) до 1 к 3 (мас/мас).

Для настоящих композиций может быть использован один или более диспергирующий агент, чтобы получить соотношения активного ингредиента к диспергирующему агенту такие, как указаны выше.

Другим требуемым компонентом композиций согласно настоящему изобретению является, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый нетоксичный солюбилизующий агент. Такие легко доступные солюбилизующие агенты хорошо известны в данной области и обычно представлены семейством соединений, известных как полиэтиленгликоли (PEG), имеющих молекулярные веса приблизительно от 200 до 8000. Для композиций согласно настоящему изобретению, когда жидкость является желательной для конечной композиции или жидкость может быть использована для заключения ее в мягкие капсулы, предпочтительно мягкие желатиновые капсулы, предпочтительные молекулярные веса колеблются приблизительно от 200 до 600, причем PEG 400 является особенно предпочтительным. Для композиции согласно настоящему изобретению, когда предпочтительной является полутвердая композиция, особенно для заполнения твердой капсулы, предпочтительно твердой желатиновой капсулы, предпочтительный молекулярный вес PEG составляет приблизительно 3350, в то время как особенно предпочтительный молекулярный вес составляет 3350 плюс достаточный PEG с молекулярным весом 400 для улучшения свойств наполнителя капсулы.

Другим солюбилизующим агентом, который может быть использован в композициях согласно настоящему изобретению, является вода, особенно очищенная, и наиболее предпочтительно деионизированная. Для таких композиций концентрация воды составляет приблизительно от нуля процентов до девяноста девяти процентов (мас/мас). В частных случаях для композиций согласно настоящему изобретению, которые заключают в мягкие капсулы, предпочтительная максимальная концентрация воды составляет приблизительно от 0% до 5%, хотя концентрация общего солюбилизующего агента может представлять собой целую область концентраций, указанных в данном тексте.

При использовании в настоящих композициях концентрация суммы применяемого солюбилизующего агента, где может быть использовано более одного солюбилизующего агента, составляет приблизительно от 0 процентов (едва выше нуля) до 99 процентов (мас/мас). Предпочтительной концентрацией солюбилизующего агента в настоящих композициях является приблизительно от 60 процентов до 90 процентов (мас/мас).

Одним возможным компонентом композиций согласно настоящему изобретению, но который должен быть употреблен в тех случаях, когда такие композиции необходимо поместить в мягкие желатиновые капсулы, является, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый нетоксичный пластифицирующий агент. Такие пластифицирующие агенты, которые хорошо известны в области фармацевтической технологии, включают в себя, например, глицерин, пропиленгликоль и сорбит. Такие

коммерчески доступные пластификаторы могут быть получены, которые включают в себя более одного пластифицирующего компонента, но предпочтительным пластифицирующим агентом для настоящих композиций является глицерин. Пропиленгликоль, кроме  
5 использования его в качестве пластифицирующего агента, может служить в качестве солюбилизующего агента, когда используют его одного или в комбинации с другим солюбилизующим агентом, указанным в данном тексте.

При использовании в настоящем изобретении пластифицирующего агента концентрация суммы пластифицирующего агента, где может быть использовано более одного пластифицирующего агента, составляет приблизительно от нуля процентов (едва выше  
10 нуля) до 75 процентов (мас/мас). Предпочтительной концентрацией пластифицирующего агента является приблизительно от нуля процентов (0%) до пятидесяти (50%) процентов, и особенно предпочтительная концентрация находится в области приблизительно от одного процента (1%) до тридцати процентов (30%). Когда композиции согласно настоящему изобретению применяют для наполнения мягких желатиновых капсул,  
15 предпочтительная концентрация такого пластифицирующего агента составляет приблизительно от 5 процентов до 10 процентов (мас/мас). Такие пластификаторы являются особенно пригодными для мягких желатиновых капсул, поскольку без них такие капсулы становятся твердыми и теряют свои благоприятные свойства, возможно, при растрескивании или появлении хрупкости.

20 Другой возможный компонент настоящих композиций, который является предпочтительным компонентом, представляет собой, по крайней мере, одно фармацевтически приемлемое нетоксичное поверхностно-активное вещество, предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество. Такие поверхностно-активные вещества являются хорошо известными в области фармацевтической  
25 композиции и включают в себя легко доступные поверхностно-активные вещества, имеющие концентрацию приблизительно от нуля процентов до 90 процентов, такие как, например, макропористый гель-сложные эфиры (Labrafils), Tandem 522®, Span 80®, Gelucieres®, как, например, токоферол-полиэтиленгликоль 1000-сукцинат, полисорбат 20 и полисорбат 80. Из них полисорбат 20 и полисорбат 80 являются предпочтительными.

30 При использовании в настоящем изобретении неионного поверхностно-активного вещества концентрация суммы неионного поверхностно-активного вещества, где может быть использовано более одного такого поверхностно-активного вещества, составляет приблизительно от нуля процентов до 10 процентов (мас/мас) с предпочтением в области приблизительно от 1 процента до 5 процентов (мас/мас). Особенно предпочтительной  
35 концентрацией является приблизительно 3 процента (мас/мас).

Обычно порядок добавления различных компонентов, включенных в настоящее изобретение, не должен влиять на образование раствора согласно настоящему изобретению, когда это желательно. Однако когда используют такое поверхностно-активное вещество, то может быть лучше добавить поверхностно-активное вещество или  
40 поверхностно-активные вещества после добавления активного ингредиента и диспергирующего агента, как указано в данном тексте. Порядок добавления таких компонентов, вероятно, является более критическим для приготовления композиций согласно настоящему изобретению с NSAID, в частности с диклофенаком, который применяют в качестве такого NSAID.

45 Следует понимать, что каждый компонент, включенный в композиции согласно настоящему изобретению, должен быть фармацевтически приемлемым и используемым в нетоксичной концентрации.

Кроме того, известно, что когда желаемый активный ингредиент, используемый в композициях согласно настоящему изобретению, деградирует в кислой среде (например,  
50 лабильные в кислой среде соединения, включающие в себя, например, ингибиторы протонного насоса, включая, например, такие, которые представлены химическим классом, включающим в себя ланзопразол и омепразол), то предпочтительным является растворение такого активного ингредиента в растворе сильного основания, имеющего pH,

по крайней мере, 9,0 и сохранение pH, по крайней мере, 9,0 в течение получения композиции согласно настоящему изобретению. Однако pH 9,0 или выше может препятствовать наполнению мягких желатиновых капсул. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению, для которых требуется высокий pH (например, выше, чем приблизительно от pH 7,5 до pH 9,0), следует использовать для наполнения ими, когда желательно, твердых капсул, описанных в данном тексте.

Типично, что для такого лабильного в кислой среде соединения, по крайней мере, один диспергирующий агент и, по крайней мере, один солюбилизующий агент и, необязательно один или более пластифицирующий агент и низший (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алканол смешивают и перемешивают при нагревании, если необходимо растворить диспергирующий агент. В основном для перевода указанных наполнителей в раствор достаточно поддерживать постоянную температуру приблизительно от 40 до 50 °C с перемешиванием в течение 30 минут. К указанному раствору добавляют основание, предпочтительно сильное основание, включающее в себя, например, гидроокись натрия, гидроокись аммония, гидроокись калия, гидроокись магния, гидроокись кальция и тому подобное, в достаточном количестве, чтобы повысить pH раствора до pH, по крайней мере, 9,0. К полученному раствору добавляют один или более активный ингредиент, включая лабильный в кислой среде активный ингредиент. Такой активный ингредиент следует добавлять медленно и периодически, в то же время следует контролировать pH полученного раствора и поддерживать его при pH, по крайней мере, 9,0 путем добавления, если необходимо, добавочного основания, которое описано выше. Как только желаемая концентрация активного ингредиента будет достигнута и pH сохранится при pH, по крайней мере, 9,0, можно добавить одно или более возможное поверхностно-активное вещество, предпочтительно неионное поверхностно-активное вещество, и/или один или более возможный пластифицирующий агент. После приготовления данной композиции согласно настоящему изобретению раствор может быть переведен в полутвердое состояние посредством способов, хорошо известных специалисту в данной области, или может быть помещен в капсулы, твердые или мягкие, как это больше подходит. Концентрация активного ингредиента или активных ингредиентов и каждого наполнителя указана в данном описании. Предпочтительным активным ингредиентом для использования в указанном способе является один или более ингибиторов протонного насоса, которые известны специалистам в данной области, из которых особенно предпочтительным является омепразол.

Кроме того, капсулы, наполненные фармацевтическими композициями, полученными указанным выше способом, или любая капсула, содержащая фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, могут быть покрыты слоем, когда это необходимо, например, с омепразолом, любым нетоксичным фармацевтически приемлемым покровным слоем. Такие покрытия включают в себя, например, энтеросолюбильные оболочки, маскирующие вкусовое ощущение покровные слои, окрашенные покровные слои, с пролонгированным или замедленным высвобождением, покрытия без привкуса и тому подобное, и их получают и применяют посредством способов, хорошо известных специалисту в данной области. Предпочтительно капсулы, содержащие композицию согласно настоящему изобретению, в которой активным ингредиентом является омепразол, покрывают энтеросолюбильной оболочкой.

Данный способ дает удивительный результат сохранения активного ингредиента в растворе в течение всего способа, приводя к стабильной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению с сопутствующим благоприятным воздействием, как описано в данном тексте.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения касается способа получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, в которой указанный, по крайней мере, один кислый фрагмент указанного выше одного или более фармацевтически активного агента является кислотоллабильным, включающего в себя:

образование раствора, по крайней мере, из одного диспергирующего агента и, по

крайней мере, одного солюбилизирующего агента и необязательно одного или более низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алканола,

добавление достаточного количества основания для установления pH указанного выше раствора, по крайней мере, при pH 9,0 и

5 добавление указанного выше одного или более фармацевтически активного агента и при этом поддержание pH указанного выше раствора, по крайней мере, при pH 9,0 и необязательно

одно или более поверхностно-активное вещество и, кроме того, необязательно один или более пластифицирующий агент.

10 Другой аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, которую получают согласно вышеописанному способу.

Другие фармацевтически приемлемые, нетоксичные фармацевтические добавки могут быть включены в композиции согласно настоящему изобретению, и они представляют собой, например, подсластители, местноанестезирующие средства, антибактериальные

15 средства, низшие алкильные спирты, такие как этанол и тому подобное.

Обычно применяемые фармацевтические агенты, такие как, например, соляная кислота в концентрации приблизительно от 0,1 н. до 2., используют для регулирования pH композиции и/или, когда, по крайней мере, один активный ингредиент находится в виде соли, обычно соли щелочного металла, чтобы превратить активный ингредиент в

20 свободную кислоту. Предпочтительная область pH настоящих композиций, которые используют для наполнения ими мягких желатиновых капсул, простирается приблизительно от 4,0 до 9,0.

Таким образом, новые композиции согласно настоящему изобретению обладают благоприятными фармацевтическими свойствами, при этом включают в себя минимальное

25 количество компонентов.

Типично, что пероральный раствор, содержащий один или более активный ингредиент, будет смешиваться с желудочной кислотой, агломерировать и образовывать осадок в короткий период времени, что делает активный ингредиент менее биологически доступным. Композиции согласно настоящему изобретению с минимальным количеством

30 ингредиентов, по крайней мере, с одним из каждого ингредиента, перечисленного далее:

активного ингредиента, диспергирующего агента и солюбилизирующего агента и необязательно поверхностно-активного вещества и, кроме того, необязательно пластифицирующего агента, которые описаны выше, предпочтительно представляют собой новые жидкие фармацевтические композиции, когда эти настоящие композиции используют

35 для наполнения ими нетоксичных, фармацевтически приемлемых капсул, из которых особенно предпочтительными являются мягкие желатиновые капсулы и твердые желатиновые капсулы. Такие композиции улучшают диспергирующие свойства активного ингредиента при контакте с желудочной кислотой, которые способствуют более быстрой, воспроизводимой и равномерной скорости всасывания, чем фармацевтические композиции

40 вне сферы настоящего изобретения. Обычно быстрое равномерное всасывание активных ингредиентов приводит к более скорому наступлению терапевтического эффекта, соответственно оказываемого каждым активным ингредиентом.

Известно, что NSAIDs вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта, обычно выражаемое в виде пептической язвы, кровотечения и прободения. Благодаря улучшению

45 дисперсионных и абсорбционных свойств композиций согласно настоящему изобретению такие композиции подавляют такое раздражение желудка, индуцируемое длительным приемом таких NSAIDs. Термин "подавлять", применяемый в данном тексте, употребляют в принятом для него значении, и он включает в себя без ограничения снижение, поддержание в состоянии латентности и/или сведение до минимума раздражения желудка

50 у млекопитающего, индуцированного и/или являющегося результатом введения одного или более NSAID млекопитающему, в сравнении с таким раздражением желудка, которое индуцировано и/или является результатом введения стандартных фармацевтических композиций с NSAIDs.

Удивительно, что в свете дискуссии, описанной в вышеприведенном патенте США No 5183829, установлено, что добавление, по крайней мере, одного поверхностно-активного вещества, в частности неионного поверхностно-активного вещества, описанного выше, к композициям согласно настоящему изобретению улучшает дисперсионные свойства активных ингредиентов в композициях согласно настоящему изобретению, не содержащих такое неионное поверхностно-активное вещество. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению, которые включают в себя такое поверхностно-активное вещество, в частности такие, которые содержат один или более NSAIDs в качестве активного ингредиента, также способствуют более скорому наступлению терапевтического эффекта, соответственно создаваемого каждым активным ингредиентом. Такие композиции, содержащие такое поверхностно-активное вещество, также подавляют раздражение желудка у млекопитающего, индуцированное и/или являющееся результатом введения композиции согласно настоящему изобретению, где активным ингредиентом является, по крайней мере, один NSAID, в сравнении с таким раздражением желудка, которое индуцировано и/или является результатом введения стандартных фармацевтических композиций с NSAIDs.

По существу другой аспект настоящего изобретения касается способа улучшения скорости всасывания активных ингредиентов у млекопитающих, в частности у человека, заключающегося во введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении таким активным ингредиентом, композиции согласно настоящему изобретению.

Дополнительный аспект настоящего изобретения касается способа ускорения наступления терапевтического действия на млекопитающих, в частности на человека, соответственно оказываемого каждым активным ингредиентом, заключающегося во введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении таким активным ингредиентом, композиции согласно настоящему изобретению.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно составляют так, чтобы ежедневно доставлять стандартное, нетоксичное дозированное количество активного ингредиента приблизительно от 0,25 мг до 400 мг в день. Предпочтительные дозы для каждого активного ингредиента, используемого в композициях согласно настоящему изобретению, будут определяться отдельными обстоятельствами, в которых находится больной, включая, например, оценку состояния больного врачом и степени тяжести патологического состояния, которое требует лечения. Предпочтительные ежедневные дозы композиции, где активным ингредиентом является NSAID или его фармацевтически приемлемая соль, будут составлять приблизительно от 10 мг до 2000 мг в день. Обычно пероральные композиции согласно настоящему изобретению составляют, чтобы доставить приблизительно от 10 мг до 500 мг на чайную ложку жидкого продукта.

Жидкие или полутвердые композиции согласно настоящему изобретению также используют для наполнения ими капсул, в частности твердых желатиновых капсул и особенно мягких желатиновых капсул, где количество активного ингредиента в каждой такой капсуле составляет приблизительно от 10 мг до 250 мг. Получение таких капсул хорошо известно в области фармацевтики [см., например, Modern Pharmaceutics, Third Edition (G.S.Banker and C.T.Rhodes, ed.; 1966); and The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Third Edition, (L.Lachman, H.A.Lieberman, and J.L.Kanig, ed.; 1986)].

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения касается способа лечения млекопитающих, нуждающихся в лечении, с помощью одного или более активных ингредиентов или их фармацевтически приемлемых солей, заключающегося во введении вышеуказанному млекопитающему, в частности человеку, композиции согласно настоящему изобретению, причем указанная выше композиция содержит, по крайней мере, один активный ингредиент. Предпочтительные активные ингредиенты включают в себя один или более NSAID, в частности диклофенак, сулиндак или индометацин, для лечения млекопитающего, нуждающегося в лечении противовоспалительными и/или анальгезирующими средствами, омепразол для подавления секреции желудочной кислоты и антигистаминное средство фексофенадин. Дальнейший аспект настоящего изобретения

касается такого способа лечения, который описан в этом разделе, где композицию согласно настоящему изобретению перорально вводят такому млекопитающему в виде жидкости или в виде мягкой или твердой желатиновой капсулы, наполненной композицией.

5 Вследствие исключительной *in vivo* фармакодинамики композиций согласно настоящему изобретению такие композиции, в частности, в которых, по крайней мере, одним активным ингредиентом является NSAID, предпочтительно диклофенак, индометацин или сулиндак, проявляют повышенную активность, причем такую, что иначе говоря недостижимые клинические результаты вполне достигаются. Например, NSAIDs обычно не различают, чтобы достичь облегчения острой пароксизмальной головной боли, в частности мигрени. 10 Однако композиции согласно настоящему изобретению, в которых активным ингредиентом является, по крайней мере, один NSAID, способствуют более скорому ослаблению мигрени при пероральном введении однократной дозировки приблизительно от 10 мг до 2000 мг, предпочтительно приблизительно от 50 мг до 250 мг, повторенной с интервалами приблизительно от 2 до 4 часов, по потребности, по сравнению с существующими 15 композициями, содержащими такой же фармацевтически активный ингредиент. Такое ослабление мигрени также достигается при приеме таких композиций, введенных в комбинации с агентом, способствующим продвижению, таким как, например, метоклопрамид, введение которого является одновременным или последовательным. Когда введение осуществляется одновременно по отношению к введению такой композиции 20 согласно настоящему изобретению, такой способствующий продвижению агент может быть включен в качестве возможного ингредиента в такой композиции согласно настоящему изобретению. Обычно метоклопрамид является эффективным в качестве способствующего продвижению агента, когда его вводят при дозировке в области приблизительно от 5 мг до 15 мг для каждого введения такой композиции согласно настоящему изобретению.

25 Таким образом, другой аспект настоящего изобретения касается способа лечения пароксизмальной головной боли, в частности мигрени, заключающегося во введении млекопитающему, обычно человеку, нуждающемуся в таком лечении, композиции согласно настоящему изобретению, предпочтительно в виде капсулы и особенно в виде мягкой желатиновой капсулы, в которой вышеуказанный активный ингредиент представляет собой, 30 по крайней мере, один NSAID в эффективном количестве или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно диклофенак, сулиндак или индометацин и необязательно способствующий продвижению агент, предпочтительно метоклопрамид в эффективном количестве.

Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению, в которых активным 35 ингредиентом является, по крайней мере, один NSAID, предпочтительно вводимые в комбинации с агентом, способствующим продвижению, введение которого является одновременным или последовательным по отношению к введению композиции, как указано выше, способствуют более скорому ослаблению боли, как основное анальгезирующее средство, и, в частности, боли от травмы или от хирургических процедур, таких как 40 стоматологическая операция, гистерэктомия и артроскопия. Кроме анальгезирующего действия такие композиции, в которых активным ингредиентом является, по крайней мере, один NSAID, также способствуют более скорому ослаблению воспаления, вызванного травмой, стрессом, хирургическими процедурами и тому подобное. Режим дозирования и количество дозировки для применения таких композиций согласно настоящему 45 изобретению в качестве противовоспалительных и анальгезирующих средств для лечения пароксизмальной головной боли установлены выше.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения касается способа лечения боли и лечения воспаления у млекопитающего, предпочтительно человека, заключающегося во введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении, композиции согласно настоящему 50 изобретению, предпочтительно в виде капсулы и особенно в виде мягкой желатиновой капсулы, в которой активным ингредиентом является, по крайней мере, один NSAID в эффективном количестве или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно диклофенак, сулиндак или индометацин, и необязательно агент, способствующий

продвижению, предпочтительно метоклопрамид, в эффективном количестве.

Применяемый в данном тексте термин "лечение" или производное от него предполагает частичное или полное подавление установленного болезненного состояния, такого как, например, боль, когда композицию согласно настоящему изобретению вводят с целью профилактики или после наступления болезненного состояния.

Другой аспект настоящего изобретения касается способа угнетения секреции желудочной кислоты, заключающегося во введении млекопитающему, обычно человеку, нуждающемуся в таком лечении, композиции согласно настоящему изобретению, предпочтительно в виде капсулы, в которой вышеуказанным активным ингредиентом является ингибитор протонного насоса в эффективном количестве, предпочтительно омепразол или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительный аспект настоящего изобретения касается способа достижения антигистаминного эффекта у млекопитающих, предпочтительно человека, заключающегося во введении такому млекопитающему, нуждающемуся в лечении, композиции согласно настоящему изобретению, предпочтительно в жидком виде, в которой вышеуказанным активным ингредиентом является фексофенадин в эффективном количестве или его фармацевтически приемлемая соль.

Композиции согласно настоящему изобретению, в которых активным ингредиентом является омепразол или его фармацевтически приемлемая соль, обычно доставляют нетоксичное дозированное количество приблизительно от 5 мг до 40 мг в день, и особенно предпочтительная дозировка составляет приблизительно 20 мг.

Композиции согласно настоящему изобретению, в которых активным ингредиентом является фексофенадин или его фармацевтически приемлемая соль, обычно доставляют нетоксичное дозированное количество приблизительно от 30 мг до 120 мг в день, и особенно предпочтительная дозировка составляет приблизительно 60 мг.

Также настоящее изобретение касается композиций согласно настоящему изобретению, включающих в себя, по крайней мере, первый активный ингредиент в эффективном количестве, которым является NSAID или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно диклофенак, сулиндак или индометацин, и, по крайней мере, второй ингредиент в эффективном количестве, которым является агент, способствующий продвижению, или его фармацевтически приемлемая соль, в частности метоклопрамид.

Следующие аналитические процедуры применяют для проверки поведения активных ингредиентов при контакте с кислой средой, которую рассматривают в данной области как модельную желудочную жидкость (SGF), без ферментов:

#### А. Визуальная дисперсия

В чистый стеклянный стакан объемом 400 мл добавляли 100 мл или 150 мл 0,1 н. соляной кислоты. К кислоте добавляли 1 мл композиции согласно настоящему изобретению, смесь энергично перемешивали и наблюдали за поведением дисперсии. Визуальные наблюдения включали в себя наблюдения за однородностью, агломерацией, относительным временем агломерации и тому подобное. Визуальные наблюдения подтвердили, что композиции согласно настоящему изобретению проявили улучшенные дисперсионные свойства и имели меньшую склонность к агломерации.

#### В. Светопропускание

В чистый стеклянный стакан объемом 400 мл добавляли 150 мл 0,1 н. соляной кислоты. К кислоте добавляли 1 мл композиции согласно настоящему изобретению, и смесь перемешивали с постоянной скоростью. В процессе перемешивания полученный раствор пропускали с помощью насоса через Hewlett-Packard (Roseville, California) спектрофотометр, снабженный 1 см ячейкой, установленной для измерения процента пропускания при длине волны 530 нм. Результаты показали, что процент светопропускания с композициями согласно настоящему изобретению, в частности, с теми композициями, которые включали в себя, по крайней мере, одно неионное поверхностно-активное вещество, был меньше, чем с композициями вне сферы настоящего изобретения. Полученные данные подтверждают, что композиции согласно настоящему изобретению

обладают большей дисперсией активных ингредиентов, чем эталонные композиции.

### С. Мутность

В стеклянный флакон с дозатором, снабженный мутномером модели 2100AN, продаваемым Nach (Loveland, Colorado), добавляли 30 мл 0,1 н. соляной кислоты. К кислоте добавляли 0,1 г композиции согласно настоящему изобретению. Смесь энергично встряхивали, и мутность смеси измеряли в Nephelometric Turbidity Units (NTU). Мутность смеси измеряли при различных интервалах времени, используя, например, один из следующих режимов: (i) 30, 45, 60, 75, 90 и 120 минут; (ii) 10, 20, 30 и 45 секунд и один раз каждую минуту от 1 до 15 минут; и (iii) 10 и 30 секунд, и 3, 5, 10, 15, 20, 30 и 60 минут.

Полученные результаты показали, что композиции согласно настоящему изобретению больше диспергируют и меньше подвергаются агломерации в модельной желудочной жидкости, чем композиции вне сферы настоящего изобретения.

Приведены следующие аспекты изобретения, чтобы проиллюстрировать и предложить специфическое применение изобретения, но они не стремятся к ограничению объема изобретения в каком-либо отношении и не должны так истолковываться.

### Пример 1

Получение жидкой композиции, содержащей диклофенак натрия

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 35,95 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К стакану медленно добавляли 3,15 г PVP K29-32. После полного растворения (визуальное наблюдение) PVP K29-32 добавляли 3,15 г диклофенака натрия и смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, затем добавляли 1,5 г полисорбата 80. Эту смесь перемешивали в течение приблизительно двух минут, затем добавляли 5,0 г глицерина, в то же время смесь перемешивали в течение дополнительных приблизительно двух минут, затем добавляли 1,25 г соляной кислоты, при этом образуется слегка мутный раствор. Эту смесь перемешивали в течение дополнительных приблизительно 10-15 минут. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

### Пример 2

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 1:

	% мас/мас
Диклофенак натрия	6,3
Полиэтиленгликоль 400	71,9
2 н соляная кислота	2,5
Глицерин	10,0
Полисорбат 80	3,0
PVP K29-32	6/3
	100,0%

### Пример 3

Получение жидкой композиции, содержащей кромолин натрия

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 37,0 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55 °C. К стакану добавляли 5,0 г глицерина, в то же время перемешивание продолжали в течение приблизительно 2 минут, затем добавляли 2,5 г очищенной воды и смесь перемешивали в течение дополнительных приблизительно 2-3 минут. Затем к смеси добавляли 2,0 г PVP K29-32 при перемешивании до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем добавляли 2,0 г кромолина натрия и смесь перемешивали до тех пор, пока кромолин натрия полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды до добавления 1,5 г полисорбата 80.

Полученную смесь перемешивали в течение приблизительно 10-15 минут, при этом образовывался слегка мутный раствор. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

5 Пример 4

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 3:

	% мас/мас
Кромолин натрия	4,0
Полиэтиленгликоль 400	74,0
Очищенная вода	5,0
Глицерин	10,0
Полисорбат 80	3,0
PVP K29-32	4,0
	100,0%

15 Пример 5

Получение жидкой композиции, содержащей сулиндак

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 31,0 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 55-65 °С. К стакану добавляли 5,0 г глицерина, в то же время перемешивание продолжали в течение приблизительно 2 минут, затем добавляли 2,5 г очищенной воды и смесь перемешивали в течение дополнительных приблизительно 2-3 минут. Затем к смеси медленно добавляли 5,0 г PVP K29-32 при перемешивании до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем добавляли 5,0 г сулиндака и смесь перемешивали до тех пор, пока сулиндак полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды до добавления 1,5 г полисорбата 80. Полученную смесь перемешивали в течение приблизительно 10-15 минут, при этом образовывался слегка мутный раствор. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

30 Пример 6

Следующая композиция была получена с использованием методики приготовления композиции из примера 5:

	%мас/мас.
Сулиндак	10,0
Полиэтиленгликоль 400	62,0
Очищенная вода	5,0
Глицерин	10,0
Полисорбат 80	3,0
PVP K29-32	10,0
	100,0%

40 Пример 7

Получение жидкой композиции, содержащей гемфиброзил

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 27,25 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55 °С. К стакану медленно добавляли 7,5 г PVP K29-32. После полного растворения PVP K29-32 (визуальное наблюдение) к смеси медленно добавляли 7,5 г гемфиброзила при перемешивании до тех пор, пока гемфиброзил полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, затем добавляли 1,5 г полисорбата 80. Полученную смесь перемешивали в течение приблизительно двух минут, при этом образовывался слегка мутный раствор. Затем к полученной смеси добавляли 5,0 г

глицерина, в то же время продолжая перемешивание приблизительно в течение двух минут, и затем добавляли 1,25 г очищенной воды, и раствор перемешивали в течение дополнительных 10-15 минут. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

#### Пример 8

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 7:

10

	% мас/мас
Гемфиброзил	15,0
Полиэтиленгликоль 400	54,5
Очищенная вода	2,5
Глицерин	10,0
Полисорбат 80	3,0
PVP K29-32	15,0
	100,0%

15

#### Пример 9

Получение композиции, содержащей диклофенак натрия

20

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 37,45 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. В стакан медленно добавляли 3,15 г PVP K29-32. После полного растворения PVP K29-32 (визуальное наблюдение) к смеси медленно добавляли 3,15 г диклофенака натрия при перемешивании до тех пор, пока диклофенак натрия полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение приблизительно двух минут, при этом образовывался слегка мутный раствор. Затем к полученной смеси добавляли 5,0 г глицерина, в то же время продолжая перемешивание приблизительно в течение двух минут, затем добавляли 1,25 г 2,0 н. соляной кислоты и раствор перемешивали в течение дополнительных 10-15 минут. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

25

30

#### Пример 10

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 9:

35

	% мас/мас
Диклофенак натрия	6,3
Полиэтиленгликоль 400	74,9
2 н соляная кислота	2,5
Глицерин	10,0
PVP K29-32	6,3
	100,0%

40

#### Пример 11

Получение жидкой композиции, содержащей гемфиброзил

45

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 28,75 г полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К стакану медленно добавляли 7,5 г PVP K29-32 при перемешивании, которое продолжалось до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем к смеси медленно добавляли 7,5 г гемфиброзила и смесь перемешивали до тех пор, пока гемфиброзил полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды до добавления 5,0 г глицерина. Смесь перемешивали в течение приблизительно двух минут и затем добавляли 1,25 г очищенной воды, в то же время

50

продолжая перемешивание в течение приблизительно 10-15 минут. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

Пример 12

5 Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 11:

	% мас/мас
Гемфибозил	15,0
Полиэтиленгликоль 400	57,5
Очищенная вода	2,5
Глицерин	10,0
PVP K29-32	15,0
	100,0%

10

Пример 13

15 Получение жидкой композиции, содержащей гемфибозил

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 35 мг полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К стакану медленно добавляли 7,5 г PVP K29-32 при перемешивании, которое продолжалось до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем к смеси медленно добавляли 7,5 г гемфибозила и смесь перемешивали до тех пор, пока гемфибозил полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

20

25

Пример 14

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 13:

	% мас/мас
Гемфибозил	15,0
Полиэтиленгликоль 400	70,0
PVP K29-32	15,0
	100,0%

30

Пример 15

35 Получение жидкой композиции, содержащей диклофенак

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 43,7 мг полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К смеси медленно добавляли 3,15 г PVP K29-32 при перемешивании, которое продолжалось до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем к смеси медленно добавляли 3,15 г диклофенака и смесь перемешивали до тех пор, пока диклофенак полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

40

45

Пример 16

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 15:

	% мас/мас
Диклофенак	6,3
Полиэтиленгликоль 400	87,4
PVP K29-32	6,3
	100,0%

50

## Пример 17

Получение жидкой композиции, содержащей кромолин натрия

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 46 мг полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К смеси медленно добавляли 2,0 г PVP K29-32 при перемешивании, которое продолжалось до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем к смеси медленно добавляли 2,0 г кромолина натрия и смесь перемешивали до тех пор, пока кромолин натрия полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

## Пример 18

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 17:

	% мас/мас.
Кромолин натрия	4,0
Полиэтиленгликоль 400	92,0
PVP K29-32	4,0
	100,0%

## Пример 19

Получение жидкой композиции, содержащей сулиндак

В стеклянный химический стакан объемом 100 мл добавляли 40 мг полиэтиленгликоля 400 (PEG 400) и PEG 400 перемешивали с помощью магнитной мешалки с подогревом, поддерживая температуру между приблизительно 45-55°C. К смеси медленно добавляли 5,0 г PVP K29-32 при перемешивании, которое продолжалось до тех пор, пока PVP K29-32 полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Затем к смеси медленно добавляли 5,0 г сулиндака и смесь перемешивали до тех пор, пока сулиндак полностью не растворялся (визуальное наблюдение). Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Полученную композицию вводят как пероральный раствор или применяют для наполнения мягких желатиновых капсул, используя стандартные методики.

## Пример 20

Следующая композиция была получена с использованием способа приготовления композиции из примера 19:

	% мас/мас
Сулиндак	10,0
Полиэтиленгликоль 400	80,0
PVP K29-32	10,0
	100,0%

## Примеры 21-37

Следующий способ использовали для получения композиций из примеров 21-37:

В подходящий контейнер из нержавеющей стали добавляли полиэтиленгликоль (PEG) и, где необходимо, этанол. Смесь перемешивали с помощью мешалки Lightnin с низкой скоростью в течение 3 минут. К полученной смеси, которую поддерживали при постоянной температуре (от 40°C до 50°C), используя нагреваемую плиту, добавляли поливинилпирролидон и перемешивали с помощью мешалки Lightnin в течение, по крайней мере, 30 минут. К полученному раствору добавляли выбранный активный ингредиент и смесь перемешивали в течение, по крайней мере, 20 минут с помощью мешалки Lightnin, в то же время поддерживая постоянную температуру, но не более 50 °C, до тех пор, пока такой активный ингредиент полностью не растворялся. К такому раствору добавляли неионное поверхностно-активное вещество, когда это было необходимо, и раствор перемешивали с помощью мешалки Lightnin в течение приблизительно 10 минут.

Полученные жидкие композиции согласно настоящему изобретению вводят по методике, описанной в данном тексте, или далее получают для помещения их в нетоксичные, фармацевтически приемлемые капсулы.

Во второй подходящий контейнер из нержавеющей стали добавляли избыток PEG 4600, который нагревали при температуре приблизительно от 55°C до 60°C. Как только PEG 4600 расплавлялся, его расплав оставляли перемешиваться с помощью мешалки Lightnin. К первому контейнеру из нержавеющей стали добавляли соответствующее количество PEG 4600 из второго контейнера из нержавеющей стали. Раствор из первого контейнера из нержавеющей стали поддерживали при температуре приблизительно от 45°C до 50°C до добавления и в течение добавления PEG 4600. Полученную смесь перемешивали в течение, по крайней мере, 30 минут.

Композиции, содержащие индометацин: ингредиенты даны в процентах от целой композиции (мас/мас).

15

	Номер примера			
	21	22	23	24
Индометацин	8,9	5,0	8,7	8,3
PEG 400	25,0	24,0	24,3	23,3
PEG 4600	50,0	56,0	48,7	46,8
PVP K29-32	1,8	1,7	4,3	8,3
Твин 80	10,7	10,0	10,4	10,0
Этанол, крепость 190	3,6	3,3	3,6	3,3
	100,0	100,0	100,0	100,0

20

25

	Номер примера		
	25	26	27
Индометацин	9,0	8,9	8,9
PEG 400	25,2	41,1	82,2
PEG 4600	50,5	41,1	0,0
PVP K29-32	10,8	8,9	8,9
Твин 80	0,9	0,0	0,0
Этанол, Крепость 190	3,6	0,0	0,0
	100	100	100

30

35

\*PEG 4600 был заменен на PEG 3350

Композиции, содержащие вальпроновую кислоту: ингредиенты даны в процентах от целой композиции (мас/мас)

40

	Номер примера			
	28	29	30	31
Вальпроновая кислота	40,3	25,3	25,8	23,2
PEG 400	0,0	0,0	0,0	0,0
PEG 4600	45,2	56,6	57,7	51,9
PVP K29-32	1/6	2,0	0,0	0,0
Твин 80	9,7	12,1	12,4	11,1
Этанол, крепость 190	3,2	4,0	4,1	3,8
	100,0	100,0	100,0	100,0

45

50

	Номер примера		
	32	33	34
Вальпроновая кислота	20,6	12,5	12,5
PEG 400	0,0	37,5	75,0
PEG 4600	46,2	37,5*	0,0

PVP K29-32	20,0	12,5	12,5
Твин 80	9,9	0,0	0,0
Этанол,			
крепость 190	3,3	0,0	0,0
	100,0	100,0	100,0

5

\*PEG 4600 был заменен на PEG 3350

Композиции, содержащие диклофенак натрия: ингредиенты даны в процентах от целой композиции (мас/мас)

10

	Номер примера		
	35	36	37
Диклофенак			
натрия	5,1	5,1	5,1
PEG 400	24,4	44,9	89,8
PEG 4600	57,0	49,9*	0,0
PVP K29-32	0,0	5,1	5,1
Твин 80	10,2	0,0	0,0
Этанол,			
крепость 190	3,3	0,0	0,0
	100,0	100,0	100,0

15

20

\*PEG 4600 был заменен на PEG 3350

Пример 38

Для композиций, перечисленных выше, следует заменить установленный активный ингредиент на фексофенадин.

Пример 39

25

Способ получения композиции, в которой омепразол является активным ингредиентом  
Приготовление раствора

30

В подходящий первый сосуд добавляли 264,0 г полиэтиленгликоля (PEG) 400, NF и 38,0 г этанола, крепость 190, USP. К полученному раствору, который непрерывно-перемешивали с помощью мешалки Lightnin, добавляли 19,0 г PVP K29-32. Наполнители перемешивали в течение, по крайней мере, 30 минут и для поддержания постоянной температуры между 40°C и 50°C использовали водяную баню. pH полученного раствора доводили до pH 13,5 с помощью 8 М гидроокиси натрия. К полученному раствору, содержащему буфер, медленно и периодически добавляли 38,0 г омепразола, в то же время постоянно контролировали и регулировали pH, чтобы поддержать pH, по крайней мере, при 9,0 посредством добавления по каплям 8 М гидроокиси натрия. К полученному раствору добавляли 113,0 г полисорбата 80, NF и полученный раствор умеренно перемешивали в течение 10 минут с помощью мешалки Lightnin.

35

Изготовление капсулы

40

В подходящий второй сосуд добавляли избыток (600 г) от требуемого количества PEG 3350. PEG 3350 нагревали на водяной бане для поддержания температуры приблизительно от 55°C до 60°C и перемешивали с помощью мешалки Lightnin до тех пор, пока PEG 3350 не расплавлялся. В первый сосуд добавляли 528,0 г PEG 3350 из второго сосуда, и температуру смеси в первом сосуде поддерживали при температуре от 40°C до 50°C, в то же время перемешивая смесь в течение, по крайней мере, 30 минут. pH образовавшегося раствора поддерживали приблизительно при pH 10,0 (pH 9,8-10,2) посредством добавления 8 М раствора гидроокиси натрия. Тела капсул номер один наполняли, в то же время раствор постоянно перемешивали и поддерживали при температуре от 45°C до 55°C в течение процесса наполнения. После закупоривания полученные капсулы весили от 575 г до 635 г (брутто-масса). Затем каждую капсулу размера один помещали в капсулу нулевого размера для покрытия.

45

50

Кроме того, указанные препараты были изготовлены с использованием 1,9 г омепразола, 15,4 г PEG 400, 30,8 г PEG 3350 и 1,9 г PVP K29-32 вместо тех количеств, которые приведены для активного ингредиента и наполнителей, описанных в данном

примере 39.

Покрытие капсул

В первый стеклянный сосуд добавляли 440,0 г ацетона, NF, который перемешивали для поддержания умеренного перемешивания с помощью мешалки Lightnin. К ацетону добавляли 10,0 г триэтилцитрата, NF, и перемешивали в течение 2 минут с последующим медленным добавлением 50,0 г Eudragit® L100 при постоянном перемешивании в течение 10 минут или до тех пор, пока не образуется однородная дисперсия. Во второй стеклянный сосуд добавляли аликвоту смеси из первого стеклянного сосуда.

При умеренном перемешивании с помощью магнитной мешалки капсулы нулевого размера затем вручную частично окунали, оставляли сушиться и непокрытую часть такой капсулы затем вручную окунали и оставляли сушиться. На каждую капсулу наносили 3 законченные покрытия с помощью процедуры, описанной выше. Иначе применяют другие покрытия, известные специалистам в данной области, включающие, например, покрытие путем погружения, покрытие распылением и тому подобное.

15

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая пероральная жидкая композиция, содержащая один или более фармацевтически активный агент, выбранный из группы, состоящей из указанных агентов, где,

по крайней мере, один из указанных агентов имеет, по крайней мере, один кислый фрагмент, и, по крайней мере, один из указанных агентов имеет, по крайней мере, один сложноэфирный или другой химически активный фрагмент, где концевой фрагмент к указанному сложноэфирному или другому химически активному фрагменту гидролизуеться или иначе удаляется *in situ* или *in vivo*, образуя, по крайней мере, один кислый фрагмент; и где указанный фармацевтически активный агент растворим в кислоте при соотношении приблизительно от 3:1 (кислота к растворенному веществу) до 10000:1 (кислота к растворенному веществу), или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанный один или более фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, хинаприла, флувастатина, ловастатина, правастатина, цервистатина, аторвастатина, симвастатина, фексофенадина, кромолина, омепразола, гемфиброзила, ципрофибрата, ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, карбидопа, леводопа, ретиноевой кислоты, карбопроста, пенициллинов, бета-лактамов, цефалоспоринов, лиотрионина и пробенецида, и

по крайней мере, один диспергирующий агент; и по крайней мере, один солюбилизующий агент; и, необязательно, по крайней мере, одно поверхностно-активное вещество; и, кроме того, необязательно, по крайней мере, один пластифицирующий агент.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой вышеуказанный диспергирующий агент выбирают из группы, состоящей из диспергирующих агентов, основанных на полимере, и диспергирующих агентов, основанных на углеводе.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой соотношение вышеуказанного одного или более фармацевтического агента к вышеуказанному одному или более диспергирующему агенту, основанному на полимере, составляет приблизительно от 3:1 (мас./мас.) до 1:50 (мас./мас.).

4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой вышеуказанным одним или более диспергирующим агентом, основанным на полимере, является поливинилпирролидон.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой вышеуказанным поливинилпирролидоном является поливинилпирролидон, имеющий молекулярный вес 32000.

6. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой соотношение вышеуказанного одного или более фармацевтически активного агента к вышеуказанному одному или более диспергирующему агенту, основанному на углеводе, составляет приблизительно от 3:1

(мас./мас.) до 1:20 (мас./мас.).

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой вышеуказанный один или более диспергирующий агент, основанный на углеводе, выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и циклодекстрина.

5 8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой концентрация вышеуказанного одного или более солюбилизующего агента составляет приблизительно до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой вышеуказанный один или более солюбилизующий агент выбирают из группы, состоящей из воды и полиэтиленгликоля.

10 10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой молекулярный вес вышеуказанного полиэтиленгликоля составляет приблизительно от 200 до 8000.

11. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой концентрация вышеуказанного полиэтиленгликоля составляет приблизительно от 20 до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

15 12. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой концентрация указанной выше воды составляет приблизительно до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

13. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой концентрация вышеуказанного одного или более солюбилизующего агента составляет приблизительно до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

20 14. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой концентрация вышеуказанного одного или более солюбилизующего агента составляет приблизительно до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

25 15. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой вышеуказанные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства выбирают из группы, состоящей из аралкилкарбоновых кислот и арилкарбоновых кислот.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой аралкилкарбоновые кислоты выбирают из группы, состоящей из диклофенака, фенопрофена, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, кеторолака, напроксена, сулиндака, этодолака и тометина.

30 17. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой вышеуказанные арилкарбоновые кислоты выбирают из группы, состоящей из дифлунизала, мефенамовой кислоты, меклофенамовой кислоты и флуфенамовой кислоты.

18. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой вышеуказанные пенициллины выбирают из группы, состоящей из амоксициллинов и ампициллинов.

35 19. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой вышеуказанный один или более фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, хинаприла, флувастатина, ловастатина, правастатина, цервистатина, аторвастатина, симвастатина, фексофенадина, кромолина, омепразола, гемфиброзила, ципрофибрата, ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, карбидопа, леводопа, ретиноевой кислоты, карбопроста, пенициллинов, бета-лактамов, цефалоспоринов, лиотрионина и пробенецида.

40 20. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой вышеуказанный один или более фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, хинаприла, флувастатина, ловастатина, правастатина, цервистатина, аторвастатина, симвастатина, фексофенадина, кромолина, омепразола, гемфиброзила, ципрофибрата, ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, карбидопа, леводопа, ретиноевой кислоты, карбопроста, пенициллинов, бета-лактамов, цефалоспоринов, лиотрионина и пробенецида.

50 21. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой концентрация вышеуказанного возможного, по крайней мере, одного пластифицирующего агента составляет приблизительно до 75% (мас./мас.) от всей композиции.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, в которой вышеуказанный пластифицирующий агент выбирают из группы, состоящей из глицерина, пропиленгликоля

и сорбита.

23. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой концентрация вышеуказанного возможного, по крайней мере, одного или более пластифицирующего агента составляет приблизительно до 75% (мас./мас.) от всей композиции.

5 24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой вышеуказанный пластифицирующий агент выбирают из группы, состоящей из глицерина, пропиленгликоля и сорбита.

25. Фармацевтическая композиция по п.21, в которой концентрация вышеуказанного необязательного, по крайней мере, одного поверхностно-активного вещества составляет приблизительно до 10% (мас./мас.) от всей композиции.

10 26. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой концентрация вышеуказанного необязательного, по крайней мере, одного поверхностно-активного вещества составляет приблизительно до 10% (мас./мас.) от всей композиции.

27. Фармацевтическая лекарственная форма, представляющая собой капсулу, наполненную композицией по п.1.

28. Фармацевтическая лекарственная форма по п.27, где вышеуказанную капсулу выбирают из группы, состоящей из мягких желатиновых капсул и твердых желатиновых капсул.

29. Фармацевтическая лекарственная форма, представляющая собой капсулу, наполненную композицией по п.25 или 26, и необязательно покрытую оболочкой.

30. Фармацевтическая лекарственная форма по п.29, где вышеуказанную капсулу выбирают из группы, состоящей из мягких желатиновых капсул и твердых желатиновых капсул.

31. Фармацевтическая лекарственная форма по п.29, в которой вышеуказанный один или более фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, хинаприла, флувастатина, ловастатина, правастатина, цервистатина, аторвастатина, симвастатина, фексофенадина, кромолина, омепразола, гемфиброзила, ципрофибрата, ципрофлоксацина, ломефлоксацина, офлоксацина, карбидопа, леводопа, ретиноевой кислоты, карбопроста, пенициллинов, бета-лактамов, цефалоспоринов, лиотрионина и пробенецида.

32. Способ повышения скорости всасывания одного или более фармацевтически активного агента у млекопитающих, в котором вышеуказанный фармацевтически активный агент выбирают из группы, состоящей из вышеуказанного агента, где

35 по крайней мере, один из вышеуказанных агентов имеет, по крайней мере, один кислый фрагмент, и

по крайней мере, один из вышеуказанных агентов имеет, по крайней мере, один сложноэфирный или другой химически активный фрагмент, где концевой фрагмент к указанной эфирной группе или другому химически активному фрагменту гидролизуеться или иначе удаляется *in situ* или *in vivo*, образуя, по крайней мере, один кислый фрагмент;

40 и где вышеуказанный фармацевтически активный агент растворим в кислоте при соотношении приблизительно от 3:1 (кислота к растворенному веществу) до 10000:1 (кислота к растворенному веществу), или его фармацевтически приемлемой соли, заключающийся во введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении таким фармацевтически активным агентом, эффективного количества композиции по п.1 при

45 условию, что такая композиция содержит вышеуказанное возможное поверхностно-активное вещество.

33. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, в котором указанный, по крайней мере, один или более кислый фрагмент указанного одного или более фармацевтически активного агента является кислотолabileм, включающий

50 образование раствора, по крайней мере, из одного диспергирующего агента и, по крайней мере, одного солюбилизующего агента и, необязательно, одного или более низшего (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканола; добавление достаточного основания для установления pH раствора, по крайней мере, 9,0; и

добавление указанного одного или более фармацевтически активного агента, в то же время поддерживая рН указанного раствора, по крайней мере, 9,0; и, необязательно, одного или более поверхностно-активных веществ; и, кроме того, необязательно, одного или более пластифицирующих агентов.

5 34. Способ по п.33, в котором указанный диспергирующий агент выбирают из группы, состоящей из диспергирующих агентов, основанных на полимере, и диспергирующих агентов, основанных на углеводе.

35. Способ по п.34, в котором соотношение указанного одного или более фармацевтически активного агента к диспергирующему агенту выбирают из группы, состоящей из соотношений приблизительно от 3:1 (мас./мас.) до 1:50 (мас./мас.) для указанных диспергирующих агентов, основанных на полимере, и приблизительно от 3:1 (мас./мас.) до 1:20 (мас./мас.) для указанных диспергирующих агентов, основанных на углеводе, и концентрация указанного одного или более солюбилизующего агента составляет приблизительно до 99% (мас./мас.) от всей композиции.

15 36. Способ по п.35, в котором указанный, по крайней мере, один диспергирующий агент, основанный на полимере, представляет собой поливинилпирролидон, указанный, по крайней мере, один диспергирующий агент, основанный на углеводе, выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и циклодекстрина, и указанный, по крайней мере, один или более солюбилизующий агент выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля и воды.

37. Способ по п.33 или 36, включающий в себя дополнительную стадию наполнения капсулы фармацевтической композицией.

38. Способ по п.37, в котором указанную капсулу выбирают из группы, состоящей из мягких желатиновых капсул и твердых желатиновых капсул.

25 39. Способ по п.33 или 38, в котором указанный один или более фармацевтически активный агент представляет собой ингибитор протонного насоса.

40. Способ по п.39, в котором указанным ингибитором протонного насоса является омепразол.

30 41. Способ по п.37 или 40, включающий в себя дополнительную стадию покрытия указанной капсулы нетоксичным, фармацевтически приемлемым покровным слоем.

42. Способ по п.41, в котором указанным покрытием является энтеросолюбильный покровный слой.

35

40

45

50