

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491875 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.03.16

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

(31) 2203764.2

(32) 2022.03.18

(33) GB

(86) PCT/EP2023/056779

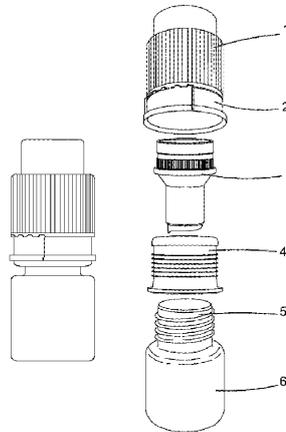
(87) WO 2023/175090 2023.09.21

(71) Заявитель:  
АЛКАЛОИД АД СКОПЬЕ (МК)

(72) Изобретатель:  
Ванова Накжинова Надика,  
Петрусевски Владо, Жаневска Ана  
(МК), Уиллис Эндрю (GB)

(74) Представитель:  
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к новому двухкомпонентному составу активного ингредиента, в частности ингибитору протонного насоса. Двухкомпонентный состав стабилен в течение длительного времени при хранении, а компоненты объединены для получения состава, подходящего для перорального введения, обладающего хорошими вкусовыми качествами и эффективностью.



202491875  
A1

202491875  
A1

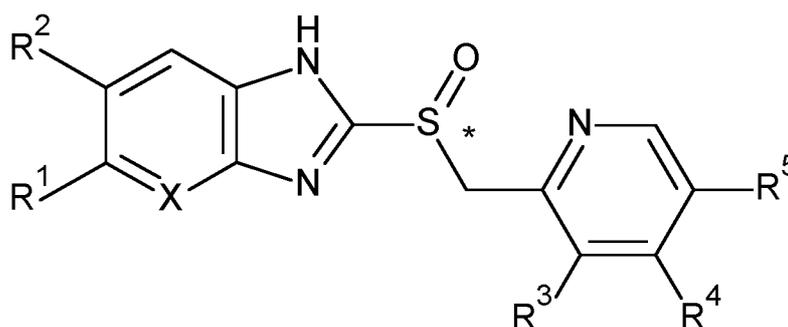
## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

### Область техники

Настоящее изобретение относится к двухкомпонентному фармацевтическому составу, содержащему замещенный бензимидазол, а точнее эзомепразол. Настоящее изобретение также относится к препаратам, таким как фармацевтические составы.

### Предпосылки изобретения

Ингибиторы протонного насоса представляют собой класс лекарственных препаратов, основным действием которых является выраженное и длительное снижение продукции желудочной кислоты. Они имеют общую структуру (I)

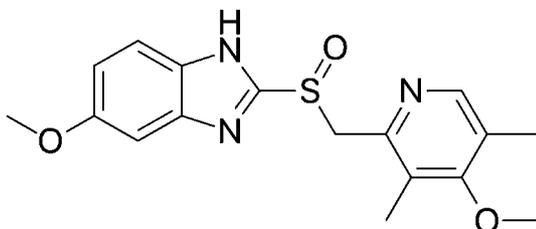


(I)

Название	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X
Тимопразол	H	H	H	H	H	CH
Омепразол	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH
Лансопразол	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	CH
Пантопразол	CF <sub>2</sub> HO	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH
Рабепразол	H	H	CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CH
Тенатопразол	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N
Пикопразол	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH

Кроме того, некоторые из соединений, показанных в таблице, используются в виде отдельных энантиомеров (в хиральном центре, обозначенном \* в формуле (I)). Эзомепразол является отдельным энантиомером омепразола. Деклансопразол является отдельным энантиомером лансопразола.

Омепразол является замещенным бензимидазолом, 6-метокси-2-[[[4-метокси-3, 5-диметил-2-пиридинил) метил] сульфинил]-1Н-бензимидазолом, который снижает выработку желудочной кислоты путем необратимого ингибирования  $H^+/K^+$  АТФазы (протонного насоса) на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Формула омепразола:



Протонный насос напрямую отвечает за секрецию ионов  $H^+$  в просвет желудка. Ингибируя протонный насос, омепразол регулирует конечный шаг образования ионов водорода в пути секреции желудочной кислоты в желудочно-кишечном тракте млекопитающих.

Омепразол и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН) используются при лечении ряда состояний, требующих снижения образования кислоты путем ингибирования протонного насоса, таких как гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), диспепсия, язвенная болезнь, гортанно-глоточный рефлюкс, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и синдром Золлингера-Эллисона.

Обычно омепразол выпускается в виде таблеток или капсул для перорального введения. Однако такие формы представляют проблемы для пациентов, которые могут быть неспособны и/или не хотят глотать капсулы или таблетки. Эта форма также нежелательна для использования в педиатрии.

Жидкая форма омепразола для перорального введения оказалась проблематичной из-за нестабильной природы активного ингредиента. Омепразол является кислотолабильным соединением и поэтому быстро разрушается в кислой среде, например в желудке. Известно, что омепразол распадается с периодом полураспада менее 10 минут в среде с рН ниже 4,0; при рН 6,5 период полураспада составляет 18 часов, а при рН 11 составляет приблизительно 300 дней.

Альтернативой вышеуказанным составам является предоставление омепразола в виде твердой суспензии, в которой гранулы омепразола смешиваются с подходящим носителем. Суспензию необходимо получать непосредственно перед использованием, и необходим строгий контроль за тем, как ее получать. В результате существует вероятность того, что лекарство может стать неэффективным, если оно получено неправильно. Некоторые пациенты также считают суспензию очень неприятной для употребления. В связи с очень коротким сроком годности омепразола, составленного в виде суспензии, также сложно производить его партиями.

Одним из решений является предоставление жидкой суспензии омепразола, которая не требует контролируемого получения. Однако такие суспензии должны иметь высокую вязкость, чтобы гарантировать, что микрогранулы омепразола полностью суспендированы в растворе. Эта высокая вязкость затрудняет измерение правильной дозировки. Кроме того, такие составы обеспечивают медленное высвобождение омепразола и, следовательно, ограничены в использовании.

Поэтому желательно обеспечить стабильный фармацевтический состав, содержащий омепразол или другие ИПН, который также решает проблемы, указанные выше.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему омепразол, эзомепразол или другие ингибиторы протонного насоса или их смесь, который обеспечивает экономически эффективные средства для лечения вышеупомянутых состояний и удобен в получении. Он также предоставляет альтернативу пациентам, которые не могут и/или не хотят принимать капсулы. Настоящий состав стабилен, легко растворяется и обеспечивает немедленное высвобождение и быстрое всасывание терапевтического агента без его разрушения желудочной кислотой.

US 2009/048322 относится к системе доставки лекарственных средств, включающей производное бензимидазола, масла, поверхностно-активного вещества, вспомогательного поверхностно-активного вещества и диполярного

апротонного растворителя в составе микроэмульсии. Составы, по-видимому, приспособлены для доставки в легкие.

WO 2003/086392 A2 относится к перорально доставляемым тонкоизмельченным самоэмульгирующимся фармацевтическим композициям, которые содержат лекарственное средство с низкой растворимостью в воде, т. е. лекарственное средство, ингибирующее циклооксигеназу-2, более конкретно к таким композициям, в которых лекарственное средство находится в растворенной форме, и к процессам получения таких композиций.

СА 2934538 А1 относится к способам получения медицинского раствора, содержащего терапевтический агент. Он также относится к сухим лекарственным композициям (например, сухим порошковым композициям), которые можно быстро растворять и/или восстанавливать для доставки пациенту.

Настоящее изобретение решает проблемы, связанные с предшествующим уровнем техники.

### **Сущность изобретения**

Согласно первому аспекту, в изобретении предоставлен фармацевтический состав, содержащий:

первую композицию, являющуюся неводной жидкостью, содержащей замещенный бензимидазол и полярный апротонный растворитель; и

вторую композицию, являющуюся водной жидкостью, содержащей основание;

причем первая и вторая композиции выполнены с возможностью объединения перед использованием для получения комбинированного жидкого лекарственного препарата, имеющего рН в диапазоне от 7,5 до 9,5.

Согласно другому аспекту, фармацевтический состав по настоящему изобретению предоставляется для использования в качестве лекарственного препарата для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, гортанно-глоточного рефлюкса, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки или синдрома Золлингера-Эллисона.

Согласно другому аспекту, предоставляется набор, содержащий: первый компартмент, содержащий первую композицию, как определено в данном документе; второй компартмент, содержащий вторую композицию, как определено в данном документе; причем первый и второй контейнеры приспособлены для обеспечения жидкостного сообщения между ними при приведении в действие с образованием комбинированного жидкого лекарственного препарата, как определено в данном документе.

Согласно другому аспекту, предоставляется способ лечения пациента, нуждающегося в этом, состояния, выбранного из группы, состоящей из гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, гортанно-глоточного рефлюкса, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки или синдрома Золлингера-Эллисона, включающий смешивание первой композиции, как определено в данном документе, и второй композиции, как определено в данном документе, и введение комбинированного жидкого лекарственного препарата пациенту.

### **Краткое описание графических материалов**

На Фигуре 1 показан двухкомпонентный контейнер, подходящий для хранения фармацевтического состава по изобретению.

### **Подробное описание изобретения**

В соответствии с настоящим изобретением предоставляется двухкомпонентный фармацевтический состав, содержащий первую и вторую композицию, причем первая композиция представляет собой неводную жидкость, содержащую замещенный бензимидазол и полярный апротонный растворитель, а вторая композиция представляет собой водную жидкость, содержащую основу, при этом две композиции объединяются для получения комбинированного жидкого лекарственного препарата для перорального применения.

В предпочтительном варианте осуществления замещенный бензимидазол выбирают из группы ингибиторов протонного насоса. Ингибитор протонного насоса предпочтительно является одним из тех, которые определены в формуле (I) выше, включая фармацевтически приемлемые соли, эфиры и их энантиомерные смеси. Более предпочтительно терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из омепразола, эзомепразола, лансопразола, декслансопразола, тимопразола, пикопразола, пантопразола, рабепразола и тенатопразола. Эти ингибиторы протонного насоса могут использоваться по отдельности или в сочетании друг с другом. Эти ингибиторы обеспечивают длительное снижение продукции желудочной кислоты путем блокирования системы ферментов водород/калий аденозинтрифосфат ( $H^+/K^+$  АТФаза) париетальных клеток желудка.

Предпочтительно терапевтический агент выбирают из омепразола, эзомепразола, пантопразола и их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, щелочных солей, энантиомеров, гидратов или производных. В предпочтительном варианте осуществления терапевтическим агентом является омепразол или фармацевтически приемлемая соль. Фармацевтически приемлемая соль терапевтического агента может включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия. Фармацевтически приемлемая соль терапевтического агента может также включать соли щелочноземельных и переходных металлов, такие как соли кальция и магния. Особенно предпочтительными являются металлические соли эзомепразола, в частности эзомепразол натрия.

Концентрация терапевтического агента, присутствующего в первой композиции, составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. Предпочтительно количество терапевтического агента в первой композиции может составлять от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. Более предпочтительно терапевтический агент находится в концентрации приблизительно 70 мг/мл. Было обнаружено, что этот терапевтический агент стабилен в полярном апротонном растворителе при этих концентрациях.

Предпочтительно, чтобы первая композиция присутствовала в количестве от 1 до 5 мл, предпочтительно приблизительно 2 мл. Предпочтительно, чтобы вторая

композиция присутствовала в количестве от 25 до 100 мл, предпочтительно приблизительно 68 мл.

Терапевтический агент может присутствовать в первой композиции в любой подходящей форме, например, в форме суспензии, жидкости, раствора, порошка, гранул, сухого порошка, сухих гранул или микрогранул. Терапевтический агент может быть дополнительно снабжен покрытием, например, энтеросолюбильным покрытием, которое будет устойчиво к деградации при контакте с кислой средой, например, присутствующей в желудке, но будет быстро разрушаться при более высоком рН, когда попадет в желудочно-кишечный тракт для абсорбции. В предпочтительном варианте осуществления терапевтический агент предоставляется в форме жидкости, предпочтительно раствора.

В данном документе термин «полярный апротонный растворитель» относится к растворителю, в котором отсутствует кислотный протон и который является полярным. Предпочтительно, чтобы полярный апротонный растворитель смешивался с водой. Предпочтительно, чтобы полярный апротонный растворитель представлял собой серосодержащий растворитель. Наиболее предпочтительно, чтобы полярный апротонный растворитель представлял собой диметилсульфоксид (ДМСО).

Вторая композиция по настоящему изобретению содержит разбавитель и основание. Разбавителем может быть любой подходящий жидкий водный разбавитель, например, вода или смесь одного или более растворителей, содержащих воду. Предпочтительно, разбавителем является вода. Количество разбавителя зависит от конечного объема состава, необходимого в зависимости от концентрации терапевтического агента.

Вторая композиция по настоящему изобретению может содержать один или более фармацевтических вспомогательных веществ и/или адъювантов. Таковые предпочтительно выбирают из одной или более групп, состоящих из определяющих вязкость агентов, диспергирующих агентов, эмульгаторов, стабилизаторов, консервантов, пеногасителей, ароматизаторов, антиоксидантов, секвестрирующих агентов и агентов, регулирующих тоничность.

## Определяющие вязкость агенты

Определяющие вязкость агенты (или загустители), служат для регулирования вязкости состава и уменьшения горечи активного фармацевтического ингредиента. Количество загустителей зависит от вязкости конечного состава и/или необходимого терапевтического агента. В настоящем изобретении для измерения кажущейся вязкости используется вискозиметр DV2T RV. В предпочтительном варианте осуществления вязкость конечного фармацевтического состава (комбинированного раствора) по настоящему изобретению может составлять от приблизительно 200 сантипуаз до приблизительно 600 сантипуаз. В предпочтительном варианте осуществления вязкость конечного фармацевтического состава составляет от приблизительно 300 сантипуаз до приблизительно 400 сантипуаз. Вязкость первой композиции может составлять от приблизительно 150 сантипуаз до приблизительно 450 сантипуаз или от приблизительно 200 сантипуаз до приблизительно 300 сантипуаз. Вязкость второй композиции может составлять от приблизительно 350 сантипуаз до приблизительно 650 сантипуаз или от приблизительно 400 сантипуаз до приблизительно 550 сантипуаз. Загуститель может быть выбран из каррагинанов, порошкообразной целлюлозы, альгината натрия, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, смесей натрийкарбоксиметилцеллюлозы/микрористаллической целлюлозы, ионообменных сшитых полиакриловых полимеров, полисахаридов, крахмалов, карбомеров или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления загуститель представляет собой комбинацию полисахарида и натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Предпочтительной является ксантановая камедь.

## Эмульгаторы

Эмульгаторы служат для поддержания второй композиции в форме стабильной эмульсии. Эмульгаторы предпочтительно выбирают из полиглицериновых эфиров, полисорбатов, моно- и диглицеридов эфиров жирных кислот, фосфатидилхолина (лецитина) и полиоксиэтиленовых производных сорбитановых эфиров жирных кислот. Предпочтительные эмульгаторы имеют гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) более 8 в случае разбавителя на водной основе/второй композиции и менее 8 в случае разбавителя эмульсии/второй

композиции. Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) можно оценить методом Davies Proceedings of the International Congress of Surface Activity, 1957, стр. 426–38, включенным в данный документ посредством ссылки. Предпочтительные эмульгаторы выбирают из полиоксиэтиленсорбитановых эфиров жирных кислот, полиоксиэтиленовых производных касторового масла, полиоксилглицеридов сорбитанмоноолеата, фосфатидилхолина, полиглицерил-3 олеата и их смесей.

### Стабилизаторы

Стабилизаторы включаются во вторую композицию для предотвращения агрегации. Стабилизаторы предпочитают выбирать из PVP (повидона), PVA (поливинилового спирта), PEG (полиэтиленгликоля), НРМС (гипромеллозы), НРС (гидроксипропилцеллюлозы), НЕС (гидроксиэтилцеллюлозы), NaСМС (карбоксиметилцеллюлозы натрия), SD (докузата натрия), SLS (лаурилсульфат натрия), PEI (полиэтиленimina), TPGS (D- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликольсукцината), PEO (полиэтиленоксида) и PPO (полипропиленоксида), аминокислот (предпочтительно аргинина, цистеина и/или глицина), полуксамеров и их смеси. Предпочтительные стабилизаторы выбирают из аминокислот (предпочтительно аргинина, цистеина и/или глицина), полуксамеров и их смеси. Особенно предпочтителен Полуксамер 407 (торговое наименование BASF Kolliphor P 407®).

### Консерванты

Консерванты сохраняют вторую композицию, предотвращая разложение и рост микроорганизмов. Консерванты могут быть четвертичными аммониевыми соединениями (такими как хлорид бензалкония (BAC), хлорид дидецилдиметиламмония (DDAC)), парабенами, бутилированным гидрокситолуолом, бутилированным гидроксианизолом, трет-бутилгидрохиноном ЭДТА, динатриевой солью ЭДТА или ее солью; сахарным спиртом, таким как глицерин и сорбит; полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеатом, таким как полисорбат 80, полиоксиэтилен 20 сорбитан монолауратом, таким как полисорбат 20; динатрийфосфатом; или их смесью.

Предпочтительные консерванты выбирают из четвертичных аммониевых соединений, парабенов, бутилированного гидрокситолуола, бутилированного

гидроксианизола, трет-бутилгидрохинона и их смесей. Консерванты могут составлять от приблизительно 0,01% (мас./об.) до приблизительно 2% (мас./об.), более предпочтительно приблизительно 0,1% (мас./об.).

#### Пеногасители

Пеногаситель предотвращает образование любых пузырьков или пены. Подходящие пеногасители могут быть выбраны из пеногасителей на основе силикона, таких как симетикон или его эмульсия или суспензия, и пеногасителей на основе несиликона, таких как дисперсии полиэфиров на основе полипропилена, касторовое масло, эфиры жирных спиртов, глицериды и их смеси. Предпочтительным пеногасителем является симетикон. Пеногаситель предпочтительно присутствует в количестве от 0,05 до 0,5% (мас./об.).

#### Ароматизаторы

Для маскировки горького вкуса активного фармацевтического ингредиента используются подсластители и ароматизаторы, и, таким образом, обеспечивается состав с хорошими вкусовыми качествами и переносимостью. Подходящие подсластители для использования в настоящем изобретении представляют собой сахара, сахарные спирты, сахарид натрия, аспартам, ацесульфам калия, стевию, цикламат натрия, пропиленгликоль, экстракт солодки, глицирризин, экстракт клена и экстракт плодов рожкового дерева. Подходящие ароматизаторы могут быть выбраны из сладкого на вкус маскировщика вкуса, сукралозы, ментола (мяты), лимона, апельсина, персика, корицы, черной смородины, вишни и шоколада. Подсластители и ароматизаторы могут присутствовать в количестве от приблизительно 1,0% (мас./об.) до приблизительно 0,01% (мас./об.). Более предпочтительно, эти агенты могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,25% (мас./об.), 0,2% (мас./об.), 0,15% (мас./об.) или 0,015% (мас./об.).

#### Антиоксиданты

Подходящие антиоксиданты для использования во второй композиции выбирают из производных аскорбиновой кислоты, производных тиолов, сульфитов,

сульфатов натрия, синтетических пространственно-затрудненных фенолов, таких как пропилгаллат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), природных пространственно-затрудненных фенолов, таких как токоферолы, или их смеси. Антиоксидант придает стабильность терапевтическому агенту и предотвращает окислительную деградацию. Количество антиоксиданта в композиции может составлять от приблизительно 0,05% (мас./об.) до приблизительно 0,5% (мас./об.), предпочтительно от приблизительно 0,1% (мас./об.) до приблизительно 0,3% (мас./об.) первой композиции. Однако предпочтительно, чтобы антиоксидант не присутствовал.

#### Агенты, регулирующие тоничность

Целью агента, регулирующего тоничность (осмотических агентов), используемого в данном изобретении, является придание комбинированному составу осмоляльности в диапазоне от приблизительно 1000 до приблизительно 3000 мОсмоль/кг. В предпочтительном варианте осуществления осмоляльность может составлять от приблизительно 1000 до приблизительно 1500 мОсмоль/кг, или от приблизительно 1500 до приблизительно 2500 мОсмоль/кг, или от приблизительно 1500 до приблизительно 2200 мОсмоль/кг. Присутствие осмотических агентов в этом диапазоне гарантирует, что полученный фармацевтический состав имеет приемлемую гипертоничность, чтобы его можно было употреблять в неразбавленном виде. Осмотические агенты могут быть выбраны из декстрозы, маннита, сорбита, глицерина, хлорида натрия и сульфата натрия или их комбинации.

В контексте настоящего изобретения основание служит для регулирования рН состава. Таким образом, основание способно изменять рН конечного (т. е. объединенной первой и второй композиции) состава для получения желаемого рН, который предотвращает распад формы терапевтического агента под воздействием кислого желудочного сока и подходит для перорального введения. В предпочтительном варианте осуществления рН конечного состава (комбинированного раствора) составляет от 7,5 до 9,5. В более предпочтительном варианте осуществления рН конечного состава составляет от 8 до 9. В более предпочтительном варианте осуществления рН комбинированного раствора составляет от рН 8,5 до 9. В более предпочтительном варианте осуществления рН

комбинированного раствора составляет приблизительно 9,5. Основание может быть выбрано из карбонатов или бикарбонатов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, гидроксидов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, оксидов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, фосфатов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, цитратов, ацетатов и их смесей. Предпочтительно, основание представляет собой бикарбонат калия.

При смешивании первой и второй композиций, основание обеспечивает возвращение комбинированного лекарственного препарата в приемлемый диапазон, и, следовательно, рН комбинированного жидкого лекарственного препарата является постоянным и стабильным при введении.

Терапевтический агент, используемый в данном изобретении, предпочтительно умеренно растворим в воде при рН 7. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция содержит соразтворители в этом изобретении для улучшения растворимости активного фармацевтического ингредиента в комбинированном препарате. Растворители и соразтворители могут быть выбраны из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, спирта, полиэтиленгликолей или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления растворители и соразтворители могут представлять собой сахарный спирт. Растворители и соразтворители могут присутствовать в количестве от приблизительно 5% (мас./об.) до приблизительно 20% (мас./об.), более предпочтительно от приблизительно 10% (мас./об.) до приблизительно 15% (мас./об.).

Функция диспергирующих агентов заключается в том, чтобы помочь труднорастворимым компонентам раствориться должным образом. Подходящими диспергирующими агентами для использования в этом изобретении являются глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, спирт и их комбинации.

Предпочтительно, чтобы первая и вторая композиция были представлены в форме раствора. В более предпочтительном варианте осуществления комбинированный жидкий лекарственный препарат является однородным.

Первая композиция и вторая композиция представлены в таких объемах, что при объединении объем комбинированного жидкого лекарственного препарата является приемлемым для нескольких отдельных пероральных доз. Обычно объем комбинированного жидкого лекарственного препарата составляет от 1 до 150 мл, предпочтительно от 20 до 100 мл, более предпочтительно от 50 до 90 мл, например, приблизительно 70 мл. Соответственно, объемы первой и второй композиций выбирают для обеспечения такого общего объема комбинированного жидкого лекарственного препарата. Объем комбинированного лекарственного препарата подходит для обеспечения от 1 до 50 индивидуальных доз, например, от 5 до 20 индивидуальных доз. Индивидуальные дозы составляют от 5 до 50 мг, предпочтительно от 10 до 40 мг. Как будет очевидно специалисту в данной области техники, врач отмерит соответствующую дозу комбинированного жидкого лекарственного препарата и введет ее нуждающемуся в этом пациенту.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предоставлен набор, который включает первую и вторую композиции, так что обе композиции хранятся отдельно и объединяются для образования комбинированной жидкости непосредственно перед использованием. Получающийся комбинированный жидкий лекарственный препарат предпочтительно имеет рН от 7,5 до 9,5, и эта стабильность рН сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней.

Первая и вторая композиции, хранящиеся отдельно, могут храниться в течение по меньшей мере 12 месяцев, а активный фармацевтический агент сохраняет свою активность в течение по меньшей мере 12 месяцев.

Набор может включать съемный барьер между двумя композициями. Съемный барьер выполнен с возможностью предотвращения контакта между двумя композициями, при этом удаление съемного барьера позволяет объединить две композиции непосредственно перед употреблением для получения объединенного раствора. В предпочтительном варианте осуществления барьер представляет собой разрушаемую мембрану.

Необязательно съемный барьер может быть многоразовым, если он может разделять две композиции и сниматься, чтобы обеспечить смешивание двух композиций. Например, съемный барьер может представлять собой два отдельных

контейнера для двух композиций, имеющих съемные отверстия, такие как колпачки или крышки. В качестве альтернативы съемный барьер может иметь особенность одного контейнера, содержащего две композиции, разделенные съемным барьером. Предпочтительно, чтобы съемный барьер был изготовлен из пластика или стекла. Более предпочтительно, чтобы съемный барьер был изготовлен из полиэтилена высокой плотности янтарного цвета.

Фармацевтический состав по настоящему изобретению предназначен для использования при лечении ряда состояний, таких как гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс гортани и глотки, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и синдром Золлингера-Эллисона, при этом состояние лечится путем ингибирования протонного насоса. Фармацевтический состав по настоящему изобретению подходит для взрослых и детей.

При использовании врач или пациент смешивают первую и вторую композиции для образования комбинированной жидкости, которая затем непосредственно вводится пациенту перорально.

Составы и наборы по изобретению сочетают в себе длительный срок хранения с минимальным распадом активного вещества, а также удобную и приятную на вкус лекарственную форму для введения.

Со ссылкой на Фигуру 1, подходящая двухкамерная многодозовая упаковка для хранения и смешивания композиций по изобретению содержит следующее.

Колпачок с разрывной полосой контроля вскрытия.

Колпачок (1) над первой камерой, содержащий средство для оказания давления на плунжер (3) таким образом, чтобы частично разорвать разрываемую полимерную мембрану (4) пробки и доставить раствор в контейнер (6) со второй жидкой композицией, разбавителем для раствора эзомепразола в количестве 68 мл.

Разрывную полосу (2) контроля вскрытия.

Разрывная полоса (2) контроля вскрытия обеспечивает общую целостность продукта до момента введения.

Первая камера содержит следующее.

Плунжер (3) - первый контейнер.

Плунжер (3), приспособлен для установки в пробку (4), имеющую верхнюю плоскую поверхность, содержащую первую композицию перорального раствора эзомепразола в количестве 2 мл.

Пробку (4).

Пробка (4) с разрывной полимерной мембраной, приспособленная для установки во вкладыш открывающегося флакона (5) с нижнего конца в колпачок (1) с верхнего конца.

Вторая камера, содержащая следующее.

Вкладыш открывающегося флакона (5)

Контейнер - второй контейнер (6)

Вторую камеру в виде контейнера (6), снабженного вкладышем открывающегося флакона (5) на верхнем конце, включающим жидкий разбавитель для перорального раствора эзомепразола в количестве 68 мл. В контейнере (6) две жидкие композиции смешиваются во время введения.

## **Примеры**

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение.

**Пример 1** (эмульсия) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0,140 г или 0,149 г в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера (68 мл).

<b>Составляющая</b>	<b>Функция</b>	<b>Количество (мас./об.)</b>
Гидрокарбонат калия	Основа, буферный агент	2,8%
Карбонат натрия	Основа, буферный агент	0,7%
Сукралоза	Подсластитель	0,3%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,4%
Полисорбат 80	Эмульгатор, поверхностно-активное вещество	3%
Эмульсия симетикона	Пеногаситель	0,08%
Вода очищенная	Гидрофильная фаза	25%
Фосфатидилхолин	Эмульгатор, поверхностно-активное вещество	5%
Метилпарабен	Консервант	0,2%
Бутилированный гидрокситолуол	Антиоксидант	0,01%
Ароматизатор лимон	Ароматизатор	0,12%
Ароматизатор Мята	Ароматизатор	0,02%
Оливковое масло	Липофильная фаза	Баланс

Способ.

Гидрофильную и гидрофобную фазы получали отдельно при нагревании до 65°.

Эмульсию гидрокарбоната калия, карбоната натрия, сукралозы, полисорбата 80 и симетикона растворяли в воде и нагревали до 65°С (гидрофильная фаза).

Фосфатидилхолин, метилпарабен и бутилированный гидрокситолуол растворяли в нагретом до 75°С оливковом масле (липофильная фаза), после чего диспергировали натрийкарбоксиметилцеллюлозу.

Гидрофильную фазу диспергировали в липофильной фазе при высокоскоростной гомогенизации при 1500-4000 об./мин. в течение 15 минут.

Смешивание с охлаждением проводили в течение минимум 1 часа при 80 об./мин. с использованием пропеллерной мешалки и отрицательном давлении 0,3 бар.

При 30°C добавляли ароматизаторы и перемешивали еще 1 час. Была получена стабильная эмульсия.

Две композиции хранились в двухкамерной системе, где АФИ в ДМСО содержался в первой камере (изготовленной из HDPE/PE/PP), а 68 мл разбавителя во второй камере. Вторая камера была изготовлена из пластика HDPE или PET объемом 100 мл.

Непосредственно перед первым использованием две композиции объединяли и встряхивали. Соответствующий объем комбинированного состава отмеряют, например, шприцем или дозировочной ложкой и вводят нуждающемуся в этом пациенту.

**Пример 2** (эмульсия) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0 140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество (мас./об.)
Гидрокарбонат калия	Основа, буферный агент	2,8%
Карбонат натрия	Основа, буферный агент	0,7%
Сукралоза	Подсластитель	0,3%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,4%
PEG 40 гидрогенизированное касторовое масло	Эмульгатор, поверхностно-активное вещество	2%
Эмульсия симетикона	Пенегаситель	0,08%
Вода очищенная	Гидрофильная фаза	25%
Фосфатидилхолин	Эмульгатор, поверхностно-	5%

	активное вещество	
Полиглицерил-3 олеат	Эмульгатор, поверхностно-активное вещество	1,5%
Метилпарабен	Консервант	0,2%
Бутилированный гидрокситолуол	Антиоксидант	0,01%
Ароматизатор лимон	Ароматизатор	0,12%
Ароматизатор Мята	Ароматизатор	0,02%
Оливковое масло	Липофильная фаза	Баланс

Эмульсию получали способом, аналогичным Примеру 1, – гидрокарбонат калия, карбонат натрия, сукралоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидрогенизированное касторовое масло PEG 40 и эмульсия симетикона образовывали гидрофильную фазу, а фосфатидилхолин, полиглицерил-3 олеат, метилпарабен и бутилированный гидрокситолуол образовывали липофильную фазу.

**Пример 3** (раствор на водной основе) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0,140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество (мас./об.)
Гидрокарбонат калия	Основа, буферный агент	4%
Карбонат натрия	Основа, буферный агент	1%
Сукралоза	Подсластитель	0,4%
Полиакриловый кислотный полимер	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,25%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Стабилизатор, модификатор вязкости	1%
Гидроксипропил бета-циклодекстрин	Маскирующий вкус агент	0,5%
Мальтодекстрин	Маскирующий вкус агент	2%
Хлорид натрия	Маскирующий вкус агент	0,5%
Полисорбат 80	Смачивающий агент, поверхностно-активное вещество	0,25%
Эмульсия симетикона	Пенегаситель	0,08%

Ароматизатор лимон	Ароматизатор	0,12%
Ароматизатор Мята	Ароматизатор	0,02%
Бензалкония хлорид	Консервант	0,02%
Вода очищенная	Растворитель	Баланс
Гидрид натрия	Основание	в достаточном количестве рН 9,0-9,5

Способ.

Соли гидрокарбоната калия и карбоната натрия растворяли в 2/3 воды. Затем растворяли хлорид бензалкония со временем перемешивания 15 минут в пропеллерном миксере при 80 об./мин.

Хлорид натрия, мальтодекстрин и эмульсию симетикона растворяли последовательно с промежуточным временем перемешивания 15 минут в пропеллерном миксере при 80 об./мин.

После полного растворения циклодекстрин и подсластитель растворяли последовательно с промежуточным временем перемешивания 15 минут. Полимер добавляли тремя порциями при более высокой скорости мешалки (не менее 100 об./мин.) в пропеллерном миксере.

Полимер гидратировали в течение 1 часа, а после полной гидратации добавляли оставшиеся ароматизаторы и перемешивали еще 30 минут пропеллерным миксером, работающим при минимальной скорости 100 об./мин.

рН доводили до 9,0–9,5 с помощью 1 М раствора NaOH, а объем доводили до 68 мл водой.

Две композиции хранились в двухкамерной системе, где АФИ в ДМСО содержался в первой камере (изготовленной из HDPE/PE/PP), а 68 мл разбавителя во второй камере (водный раствор). Вторая камера была изготовлена из пластика HDPE, PET или (предпочтительно) янтарного стекла объемом 120-130 мл.

Непосредственно перед первым использованием две композиции объединяли и встряхивали. Соответствующий объем комбинированного состава отмеряют,

например, шприцем или дозировочной чашкой и вводят нуждающемуся в этом пациенту.

**Пример 4** (раствор на водной основе) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0 140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

<b>Составляющая</b>	<b>Функция</b>	<b>Количество (мас./об.)</b>
Гидрокарбонат калия	Основа, буферный агент	4%
Карбонат натрия	Основа, буферный агент	1%
Сукралоза	Подсластитель	0,4%
Полиакриловый кислотный полимер	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,25%
Поливиниловый спирт	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,5%
Гидроксипропил бета-циклодекстрин	Маскирующий вкус агент	0,5%
Мальтодекстрин	Маскирующий вкус агент	2%
Хлорид натрия	Маскирующий вкус агент	0,5%
Полисорбат 80	Смачивающий агент, поверхностно-активное вещество	0,25%
Фосфатидилхолин	Смачивающий агент, поверхностно-активное вещество	0,25%
Эмульсия симетикона	Пенегаситель	0,08%
Ароматизатор лимон	Ароматизатор	0,12%
Ароматизатор Мята	Ароматизатор	0,02%
Бензалкония хлорид	Консервант	0,02%
Вода очищенная	Растворитель	Баланс
Гидрид натрия	Основание	в достаточном количестве рН 9,0-9,5

Раствор был приготовлен по аналогичному способу, как в Примере 4.

**Пример 5** (раствор на водной основе) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0 140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество (мас./об.)
Гидрокарбонат калия	Основа, буферный агент	2,8%
Карбонат натрия	Основа, буферный агент	0,7%
Сукралоза	Подсластитель	0,4%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Стабилизатор, модификатор вязкости	1%
Поливиниловый спирт	Стабилизатор, модификатор вязкости	0,5%
Глицерин	Соразтворитель	10%
Гидроксипропил бета-циклодекстрин	Маскирующий вкус агент	0,5%
Мальтодекстрин	Маскирующий вкус агент	2%
Хлорид натрия	Маскирующий вкус агент	0,5%
Полисорбат 80	Смачивающий агент, поверхностно-активное вещество	0,2%
Эмульсия симетикона	Пенוגаситель	0,08%
Ароматизатор лимон	Ароматизатор	0,12%
Ароматизатор Мята	Ароматизатор	0,02%
Бензалкония хлорид	Консервант	0,02%
Вода очищенная	Растворитель	Баланс
Гидрид натрия	Основание	в достаточном количестве рН 9,0-9,5

Раствор был приготовлен аналогичным способом, как в Примере 4.

**Пример 6** (раствор на водной основе) 20 мг/10 мл, 70 мл.

Первая камера.

Эзомепразол 0 140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество мг/мл
Гидрокарбонат калия <sup>1</sup>	модификатор pH	28,82 мг
Карбонат натрия <sup>1</sup>	модификатор pH	7,21 мг
Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло <sup>1</sup>	смачивающий агент	2,50 мг
Полоксамер 407 <sup>1</sup>	солюбилизатор, стабилизатор	1,03 мг
Сукралоза <sup>1</sup>	подсластитель	4,12 мг
Эмульсия симетикона 30% <sup>2</sup>	Пеногаситель	0,44 мг
Альгинат натрия <sup>1</sup>	определяющий вязкость агент, маскирующий вкус агент	7,20 мг
Эдетат динатрия <sup>1</sup>	секвестрирующий агент, консервирующий синергетический агент	0,44 мг
Мальтодекстрин <sup>1</sup>	стабилизатор, маскирующий вкус агент	14,41 мг
Гидрогипропил бета циклодекстрин <sup>1</sup>	маскирующий вкус агент	5,15 мг
Метилпарабен/пропилп арабен <sup>1</sup> Или хлорид бензалкония <sup>1</sup> Или бензиловый спирт <sup>1</sup>	антимикробный консервант	2,00-6,62 мг 0,15-0,46 мг 10,00-22,06 мг
Ароматизатор лимон <sup>3</sup>	ароматизатор	1,20 мг
Ароматизатор виноград <sup>3</sup>	ароматизатор	1,50 мг
Маскирующая вкус композиция	ароматизатор	1,00 мг
Вода очищенная <sup>1</sup>	растворитель	доб. 1,00 мл

1: Ph.Eur. текущее издание Европейской Фармакопеи;

2: USP текущее издание Фармакопеи США

3: Regulation (EC) N° 1334/2008

**Пример 7** (пероральная эмульсия масло в воде) 20 мг/10 мл, 70 мл

Первая камера.

Эзомепразол 0,140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество мг/мл
Гидрокарбонат калия <sup>1</sup>	модификатор pH	28,82 мг
Карбонат натрия <sup>1</sup>	модификатор pH	7,21 мг
Ксантановая камедь <sup>1</sup>	определяющий вязкость агент	4,12 мг
Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло <sup>1</sup>	эмульгатор	10,29 мг
Полоксамер 407 <sup>1</sup>	солюбилизатор, стабилизатор	10,29 мг
Сукралоза <sup>1</sup>	подсластитель	4,12 мг
Эмульсия симетикона 30% <sup>2</sup>	Пеногаситель	0,44 мг
Фосфатидилхолин (лецитин) <sup>2</sup>	эмульгатор	30,88 мг
Глицерилмоностеарат Или цетостеариловый спирт <sup>1</sup>	структурирующий агент	57,73 мг 82,21 мг
Триглицерид средней цепи <sup>1</sup>	масляная (дисперсная) фаза	150,00 мг
Метилпарабен/пропилпарабен <sup>1</sup> Или хлорид бензалкония <sup>1</sup> Или бензиловый спирт <sup>1</sup>	антимикробный консервант	2,00-6,62 мг 0,15-0,46 мг 10,00-22,06 мг
Ароматизатор лимон <sup>3</sup>	ароматизатор	1,20 мг
Ароматизатор виноград <sup>3</sup>	ароматизатор	1,50 мг
Маскирующая композиция вкус	ароматизатор	1,00 мг
Вода очищенная <sup>1</sup>	непрерывная фаза	доб. 1,00 мл

1: Ph.Eur. текущее издание Европейской Фармакопеи;

2: USP текущее издание Фармакопеи США

3: Regulation (EC) N° 1334/2008

**Пример 8** (пероральная эмульсия масло в воде) 20 мг/10 мл, 70 мл

Первая камера.

Эзомепразол 0,140 г или 0,149 г, используемый в виде натриевой соли в 2 мл растворителя ДМСО.

Вторая камера. (68 мл)

Составляющая	Функция	Количество мг/мл
Гидрокарбонат калия <sup>1</sup>	модификатор pH	28,82 мг
Карбонат натрия <sup>1</sup>	модификатор pH	7,21 мг
Ксантановая камедь <sup>1</sup>	определяющий вязкость агент	4,12 мг
Полисорбат 80 (полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеат) <sup>1</sup>	эмульгатор	24,00 мг
Span 80 (сорбитан моноолеат) <sup>1</sup>	эмульгатор	16,00 мг
Глицерилмоностеарат Или цетостеариловый спирт <sup>1</sup>	структурирующий агент	30,60 мг 43,75 мг
Полоксамер 407 <sup>1</sup>	солюбилизатор, стабилизатор	8,00 мг
Сукралоза <sup>1</sup>	подсластитель	4,12 мг
Эмульсия симетикона 30% <sup>2</sup>	Пеногаситель	0,44 мг
Оливковое масло, рафинированное <sup>1</sup>	масляная (дисперсная) фаза	100,00 мг
Метилпарабен <sup>1</sup> /пропилпарабен <sup>1</sup> Или хлорид бензалкония <sup>1</sup> Или бензиловый спирт <sup>1</sup>	антимикробный консервант	2,00-6,62 мг 0,15-0,46 мг 10,00-22,06 мг
Ароматизатор лимон <sup>3</sup>	ароматизатор	1,20 мг
Ароматизатор виноград <sup>3</sup>	ароматизатор	1,50 мг
Маскирующая композиция вкус	ароматизатор	1,00 мг
Вода очищенная <sup>1</sup>	непрерывная фаза	доб. 1,00 мл

1: Ph.Eur. текущее издание Европейской Фармакопеи;

2: USP текущее издание Фармакопеи США

3: Regulation (EC) N° 1334/2008

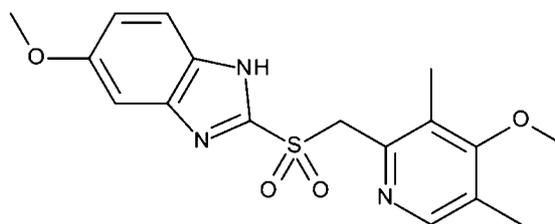
### Пример 9. – Исследование стабильности

Результаты стабильности эзомепразола натрия, растворенного в ДМСО, хранящегося при 25°C.

Исходный	1,5 месяца	5 месяцев
Прим. D = 0,03% ОВУ 1,19 = 0,02% ОВУ 1,23 = 0,03% Всего = 0,12%	Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03% Всего = 0,14%	ОВУ 0,57 = 0,02% Прим. D = 0,03% ОВУ 1,14 = 0,02% ОВУ 1,17 = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,02% Всего = 0,15%

	<b>Исходный</b>	<b>1,5 месяца</b>	<b>3 месяца</b>	<b>5 месяцев</b>	<b>9 месяцев</b>	<b>13 месяцев</b>
Прим.-s > 0,02%	Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03%	Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03%	Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03%	Прим. D = 0,03% ОВУ 1,17 = 0,03%	ОВУ 0,53 = 0,03% Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03% ОВУ 1,31 = 0,03%	ОВУ 0,54 = 0,04% ОВУ 0,90 = 0,04% Прим. D = 0,03% ОВУ 1,23 = 0,03% ОВУ 1,31 = 0,04% ОВУ 1,32 = 0,03%
Всего примесей	0,12%	0,14%	0,17%	0,16%	0,25%	0,36%

Ключ.



Прим. D: примесь омепразола D:

ОВУ: относительное время удерживания.

### Пример 10. – Исследование вкусовой привлекательности

Водная эмульсия и комбинированный лекарственный препарат из Примера 2 были оценены группой добровольцев как приятные на вкус.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий:  
первую композицию, являющуюся неводной жидкостью, содержащей бензимидазол, выбранный из омепразола, эзомепразола и их фармацевтически приемлемых солей, и полярный апротонный растворитель; и  
вторую композицию, являющуюся водной жидкостью, содержащей основание;  
причем первая и вторая композиции выполнены с возможностью объединения перед использованием для получения комбинированного жидкого лекарственного препарата, имеющего рН в диапазоне от 7,5 до 9,5.
2. Фармацевтический состав по п. 1, в котором вторая композиция содержит один или более фармацевтических вспомогательных веществ и/или адъювантов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из определяющих вязкость агентов, диспергирующих агентов, эмульгаторов, стабилизаторов, консервантов, пеногасителей, ароматизаторов, антиоксидантов, секвестрирующих агентов и агентов, регулирующих тоничность.
3. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором замещенный бензимидазол имеет концентрацию от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл после объединения первой и второй композиций.
4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором замещенный бензимидазол растворен в полярном апротонном растворителе.
5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором полярный апротонный растворитель представляет собой сероорганическое соединение, предпочтительно диметилсульфоксид.
6. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию или раствор.
7. Фармацевтический состав по п. 6, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию типа «вода в масле» (w/o), дополнительно содержащую систему эмульгатора и липофильную фазу.

8. Фармацевтический состав по п. 6, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию типа «масло в воде» (o/w), дополнительно содержащую систему эмульгатора и липофильную фазу.
9. Фармацевтический состав по п. 7 или п. 8, в котором система эмульгатора включает эмульгатор с  $HLB < 8$ , предпочтительно сорбитанмоноолеат, фосфатидилхолин, полиглицерил-3-олеат или их комбинацию.
10. Фармацевтический состав по п. 8 или п. 9, в котором система эмульгатора включает эмульгатор с  $HLB > 8$ , предпочтительно полисорбат 80, полиоксил 40, гидрогенизированное касторовое масло или их комбинацию.
11. Фармацевтический состав по любому из пп. 7-10, в котором липофильная фаза выбрана из триглицеридов со средней и длинной цепью, предпочтительно оливкового масла или каприловых каприновых триглицеридов.
12. Фармацевтический состав по любому из пп. 7-11, в котором липофильная фаза присутствует в количестве менее 20% мас./мас. в расчете на массу второй композиции.
13. Фармацевтический состав по любому из пп. 7-12, в котором эмульсия дополнительно включает воскообразное соединение, предпочтительно моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, дибегенат глицерина или их комбинацию.
14. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором основание выбрано из карбонатов металлов и бикарбонатов металлов или их комбинации, предпочтительно карбоната натрия, бикарбоната натрия или калия или их комбинации.
15. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий маскирующий вкус агент, предпочтительно выбранный из циклодекстрина, мальтодекстрина и хлорида натрия или их комбинации.

16. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий определяющий вязкость агент, предпочтительно выбранный из полимеров на основе целлюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия и акрилового полимера или их комбинации.

17. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором первая и/или вторая композиция содержит один или более дополнительных компонентов, выбранных из группы стабилизаторов, смачивающих агентов, пеногасителей, консервантов, противомикробных агентов, ароматизаторов и подсластителей.

18. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав представляет собой многодозовый состав.

19. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав стабилен при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 25°C в течение недели после объединения первой и второй композиции.

20. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении состояния, выбранного из гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, гортанно-глоточного рефлюкса, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и синдрома Золлингера-Эллисона.

21. Набор, содержащий первый компартмент, содержащий первую композицию, как определено в любом из пп. 1-19;  
второй компартмент, содержащий вторую композицию, как определено в любом из пп. 1-19; и  
причем первый и второй контейнеры приспособлены для обеспечения жидкостного сообщения между ними при приведении в действие с образованием комбинированного жидкого лекарственного препарата, как определено в любом из пп. 1-19.

22. Набор, как определено в п. 21, в котором первая композиция присутствует в количестве от 1 до 5 мл, предпочтительно приблизительно 2 мл.

23. Набор, как определено в п. 21 или п. 22, в котором вторая композиция присутствует в количестве от 25 до 100 мл, предпочтительно приблизительно 68 мл.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий:  
первую композицию, являющуюся неводной жидкостью, содержащей бензимидазол, выбранный из омепразола, эзомепразола и их фармацевтически приемлемых солей, в виде раствора в диметилсульфоксиде; и  
вторую композицию, являющуюся водной жидкостью, содержащей основание;  
причем первая и вторая композиции сконфигурированы для объединения перед использованием для получения комбинированного жидкого лекарственного средства, имеющего рН в диапазоне от 7,5 до 9,5.
2. Фармацевтический состав по п. 1, в котором вторая композиция содержит один или более фармацевтических вспомогательных веществ и/или адъювантов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из определяющих вязкость агентов, диспергирующих агентов, эмульгаторов, стабилизаторов, консервантов, пеногасителей, ароматизаторов, антиоксидантов, секвестрирующих агентов и агентов, регулирующих тоничность.
3. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором замещенный бензимидазол имеет концентрацию от 0,5 мг/мл до 5 мг/мл после объединения первой и второй композиций.
4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию или раствор.
5. Фармацевтический состав по п. 4, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию типа «вода в масле» (w/o), дополнительно содержащую систему эмульгатора и липофильную фазу.
6. Фармацевтический состав по п. 5, в котором вторая композиция представляет собой эмульсию типа «масло в воде» (o/w), дополнительно содержащую систему эмульгатора и липофильную фазу.

7. Фармацевтический состав по п. 5 или п. 6, в котором система эмульгатора включает эмульгатор с  $HLB < 8$ , предпочтительно сорбитанмоноолеат, фосфатидилхолин, полиглицерил-3-олеат или их комбинацию.
8. Фармацевтический состав по п. 6 или п. 7, в котором система эмульгатора включает эмульгатор с  $HLB > 8$ , предпочтительно полисорбат 80, полиоксил 40, гидрогенизированное касторовое масло или их комбинацию.
9. Фармацевтический состав по любому из пп. 5-8, в котором липофильная фаза выбрана из триглицеридов со средней и длинной цепью, предпочтительно оливкового масла или каприловых каприновых триглицеридов.
10. Фармацевтический состав по любому из пп. 5-9, в котором липофильная фаза присутствует в количестве менее 20% мас./мас. в расчете на массу второй композиции.
11. Фармацевтический состав по любому из пп. 5-10, в котором эмульсия дополнительно включает воскообразное соединение, предпочтительно моностеарат глицерина, цетостеариловый спирт, дибегенат глицерина или их комбинацию.
12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором основание выбрано из карбонатов металлов и бикарбонатов металлов или их комбинации, предпочтительно карбоната натрия, бикарбоната натрия или калия или их комбинации.
13. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий маскирующий вкус агент, предпочтительно выбранный из циклодекстрина, мальтодекстрина и хлорида натрия или их комбинации.
14. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий определяющий вязкость агент, предпочтительно выбранный из полимеров на основе целлюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия и акрилового полимера или их комбинации.

15. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором первая и/или вторая композиция содержит один или более дополнительных компонентов, выбранных из группы стабилизаторов, смачивающих агентов, пеногасителей, консервантов, противомикробных агентов, ароматизаторов и подсластителей.

16. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав представляет собой многодозовый состав.

17. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав стабилен при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 25°C в течение недели после объединения первой и второй композиции.

18. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении состояния, выбранного из гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, гортанно-глоточного рефлюкса, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и синдрома Золлингера-Эллисона.

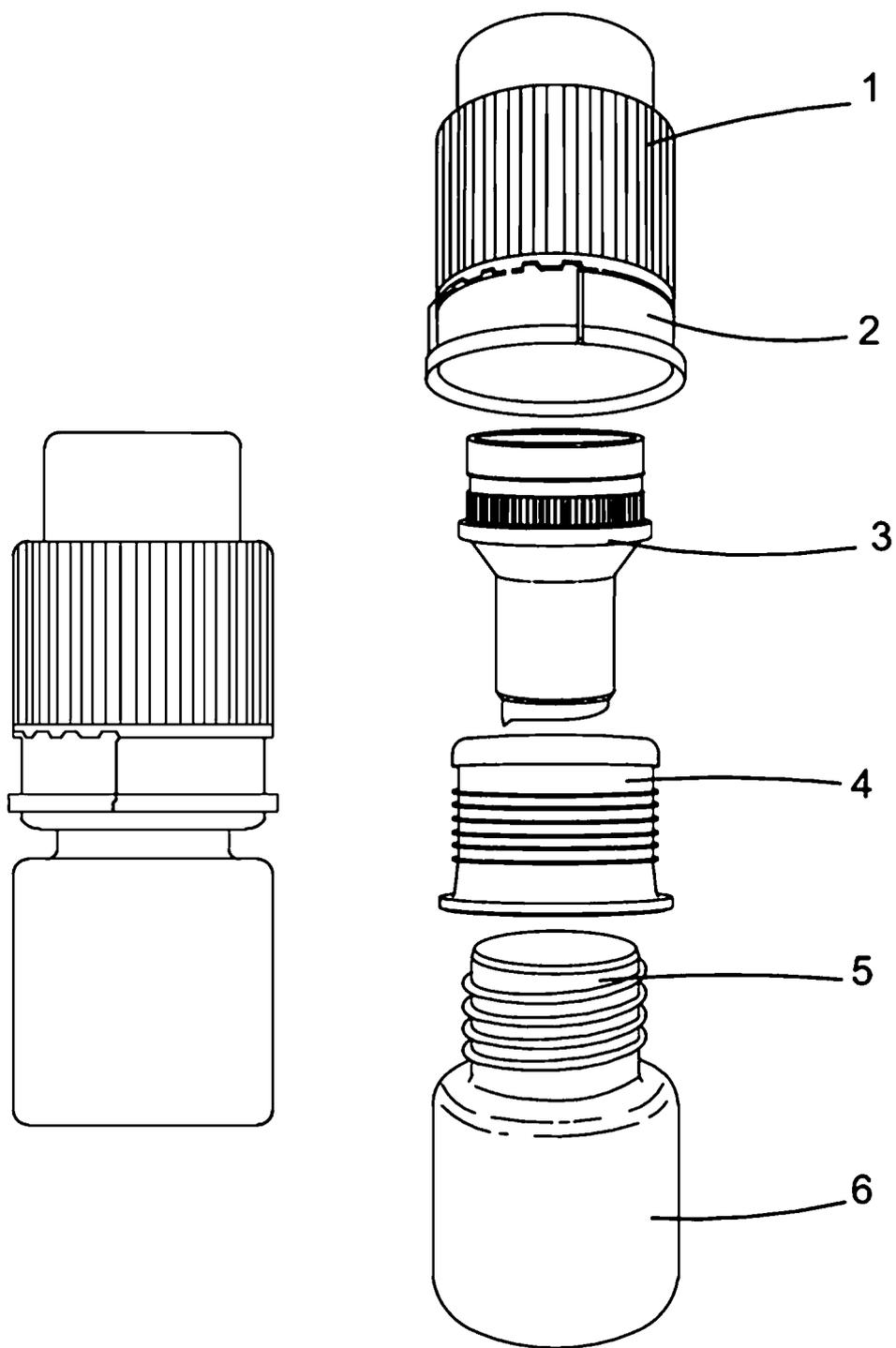
19. Набор, содержащий первый компартмент, содержащий первую композицию, как определено в любом из пп. 1-18;

второй компартмент, содержащий вторую композицию, как определено в любом из пп. 1-18; и

причем первый и второй контейнеры приспособлены для обеспечения жидкостного сообщения между ними при приведении в действие с образованием комбинированного жидкого лекарственного препарата, как определено в любом из пп. 1-18.

20. Набор, как определено в п. 19, в котором первая композиция присутствует в количестве от 1 до 5 мл, предпочтительно приблизительно 2 мл.

21. Набор, как определено в п. 19 или п. 20, в котором вторая композиция присутствует в количестве от 25 до 100 мл, предпочтительно приблизительно 68 мл.



ФИГУРА 1