

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041437**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.10.24**
- (21) Номер заявки  
**202191092**
- (22) Дата подачи заявки  
**2019.10.25**
- (51) Int. Cl. **B01F 13/10** (2006.01)  
**B01F 15/04** (2006.01)  
**B01F 15/00** (2006.01)  
**B01F 15/06** (2006.01)  
**B01F 3/22** (2006.01)  
**B01F 7/16** (2006.01)

---

(54) **МИНИАТЮРИЗИРОВАННОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО  
ИЗГОТОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ И СВЯЗАННЫЙ СПОСОБ**

---

- (31) **1859870**
- (32) **2018.10.25**
- (33) **FR**
- (43) **2021.07.19**
- (86) **PCT/EP2019/079311**
- (87) **WO 2020/084159 2020.04.30**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФЕРРИНГ Б.В. (NL)**
- (72) Изобретатель:  
**Реннбак Роберт, Сонье Жослен (CH)**
- (74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**
- (56) US-A1-2014150379  
US-A1-2015257974  
US-A1-2012241045  
US-A1-2018080952  
US-A1-2011168293

- 
- (57) Изобретение относится к устройству (60) для изготовления фармацевтических композиций, содержащему несущую конструкцию (62); смесительный контейнер (16); несколько резервуаров (18, 20), содержащих исходные материалы, используемые в композиции лекарственного средства; по меньшей мере одно дозирующее устройство (64, 66), выполненное с возможностью дозирования некоторого количества исходного продукта в смесительный контейнер, при этом дозирующее устройство прикреплено или выполнено с возможностью прикрепления с резервуаром; перемешивающее устройство (68), выполненное с возможностью перемешивания смесительного контейнера и/или содержимого смесительного контейнера; и электронный модуль (74) для управления по меньшей мере одним дозирующим устройством.

**В1**

**041437**

**041437**  
**В1**

Изобретение относится к устройству для изготовления фармацевтических композиций.

Изготовление фармацевтических композиций отличается от изготовления других продуктов. Более того, учитывая его важность для общества и риски, которые оно вероятно представляет для здравоохранения, оно регулируется специальными постановлениями. Например, в большинстве стран необходимо получить регистрационное удостоверение лекарственного средства (МА), до того как фармацевтическую композицию можно будет реализовать на рынке. Организации, такие как FDA в Соединенных Штатах или Европейское агентство лекарственных средств в Европейском союзе (которое сотрудничает с национальными агентствами, такими как ANSM во Франции), контролируют фармацевтические композиции. Изготовление последних должно соответствовать определенным требованиям. В частности, оно должно соответствовать так называемым GMP (нормам надлежащей производственной практики), которые описывают минимальные требования, соответствие которым должен обеспечивать изготовитель в своем процессе производства. Европейское агентство лекарственных средств утверждает требования, называемые EU-GMP (GMP Европейского союза), FDA утверждает требования, называемые CGMP (для текущих GMP) кодифицированные в разделе 21 Свода федеральных нормативных актов, и Всемирная организация здравоохранения также определяет GMP ("WHO GMP"), введенные в действие приблизительно 100 другими государствами. В последующем любая ссылка на соответствие GMP подразумевает соответствие по меньшей мере одним из следующих: WHO GMP, Европейских EU-GMP, CGMP США, GMP Австралии, GMP Канады и GMP Японии. Изготовление фармацевтических композиций в пределах смыслового значения настоящего изобретения должно соответствовать GMP.

В документе US 2018/0080952 A1 раскрыт автоматический дозатор для лабораторных растворов. Хотя он может быть использован области медицины, он не предназначен для изготовления фармацевтических композиций (очищающий раствор для хирургических инструментов принадлежит к области медицины, но он не является фармацевтической композицией). В документе US 2011/0168293 A1 раскрыт способ заполнения контейнеров.

Фармацевтические композиции, которые изготавливают промышленным способом, обычно готовят в больших количествах согласно способам, длящимся несколько дней. Условия приготовления, в стерильной среде и/или в регулируемой атмосфере, являются часто ограничительными.

Однако сейчас ведется исследование по автоматизированному мелкосерийному изготовлению промышленных серий, а также производству персонализированных лекарственных средств, позволяющих, в частности, подобрать дозировку для каждого пациента.

Следовательно, является преимуществом наличие средства для производства фармацевтических композиций в небольших количествах в течение короткого периода времени с соблюдением при этом условий гигиены/безопасности и качества фармацевтической области (в частности GMP).

Целью настоящего изобретения является предоставление такого средства производства (предпочтительно для жидкой фармацевтической композиции, которая не исключает присутствия твердых исходных материалов). Для этого целью изобретения является автоматизированное устройство для изготовления вышеуказанного типа, содержащее смесительный блок, при этом смесительный блок содержит: несущую конструкцию; по меньшей мере один смесительный контейнер, размещенный на несущей конструкции; несколько резервуаров, каждый из которых выполнен с возможностью вмещения некоторого количества исходного продукта, используемого в композиции лекарственного препарата; по меньшей мере одно дозирующее устройство, выполненное с возможностью дозирования некоторого количества исходного материала в смесительный контейнер, при этом дозирующее устройство объединено или выполнено с возможностью объединения с резервуаром; перемешивающее устройство, выполненное с возможностью перемешивания смесительного контейнера и/или перемешивания элементов содержимого смесительного контейнера. Устройство для изготовления дополнительно содержит электронный модуль для управления по меньшей мере одним дозирующим устройством.

Согласно другим преимущественным аспектам изобретения устройство для изготовления обладает одним или несколькими из следующих признаков, взятых отдельно или в любой технической возможной комбинации:

смесительный блок дополнительно содержит механический манипулятор, который выполнен с возможностью перемещения относительно несущей конструкции, при этом один конец механического манипулятора содержит соединительный элемент, причем механический манипулятор выполнен с возможностью перемещения по меньшей мере одного из нескольких резервуаров относительно смесительного контейнера или относительно по меньшей мере одного перемешивающего устройства;

смесительный блок содержит устройство для перемещения смесительного контейнера и выполнен с возможностью расположения контейнера в положении дозирования относительно по меньшей мере одного дозирующего устройства;

несколько резервуаров включают по меньшей мере один резервуар для твердых веществ и/или по меньшей мере один резервуар для жидкостей; при этом смесительный блок дополнительно содержит по меньшей мере одно распределительное устройство для твердых веществ, объединенное или выполненное с возможностью объединения с по меньшей мере одним резервуаром для твердых веществ, причем распределительное устройство для твердых веществ выполнено с возможностью дозирования некоторого

количества порошкообразной твердой композиции в смесительный контейнер; и/или по меньшей мере одно дозирующее устройство для жидкостей, объединенное или выполненное с возможностью объединения с по меньшей мере одним резервуаром для жидкостей, причем дозирующее устройство для жидкостей выполнено с возможностью дозирования некоторого количества жидкой композиции в смесительный контейнер;

перемешивающее устройство выбрано из центрифугирующего устройства, которое выполнено с возможностью размещения смесительного контейнера и вращения контейнера, магнитного перемешивающего устройства и механического перемешивающего устройства;

смесительный блок дополнительно содержит устройство взвешивания, которое выполнено с возможностью размещения смесительного контейнера, при этом устройство взвешивания соединено электронными средствами с электронным модулем управления;

смесительный блок дополнительно содержит по меньшей мере одно устройство для анализа, выполненное с возможностью анализа элементов содержимого смесительного контейнера;

устройство для изготовления содержит электронный модуль управления, который управляет работой на всех этапах способа изготовления;

устройство для изготовления дополнительно содержит блок обработки, при этом блок обработки выполнен с возможностью обработки элементов содержимого смесительного контейнера и предпочтительно содержит фильтр;

устройство для изготовления дополнительно содержит упаковочный узел, который выполнен с возможностью упаковки элементов содержимого смесительного контейнера в по меньшей мере один упаковочный контейнер.

Изобретение дополнительно относится к способу изготовления лекарственного препарата посредством устройства для изготовления, описанного выше, при этом способ включает следующие этапы: дозирование в смесительный контейнер некоторого количества исходного продукта, содержащегося в первом резервуаре; повторение предыдущего этапа для по меньшей мере второго резервуара; затем перемешивание элементов содержимого смесительного контейнера; и затем возможный анализ элементов содержимого смесительного контейнера.

Согласно другим преимущественным аспектам изобретения способ изготовления может обладать одним или несколькими из следующих признаков, взятых отдельно или в любой технической возможной комбинации:

смесительный контейнер расположен на устройстве взвешивания;

этап дозирования осуществляют посредством перемещения резервуара над смесительным контейнером или посредством перемещения смесительного контейнера под резервуаром или по меньшей мере одним дозирующим устройством;

затем активируют по меньшей мере одно дозирующее устройство для загрузки под действием силы тяжести в смесительный контейнер заданного количества исходного материала, содержащегося в первом резервуаре;

при этом заданное количество исходного материала имеет заданную массу, тогда как загрузкой заданной массы управляет устройство взвешивания;

смесительный контейнер расположен на перемешивающем устройстве; и

затем посредством активации перемешивающего устройства элементы содержимого смесительного контейнера перемешивают в течение заданного времени до их полной гомогенизации и/или растворения в конце перемешивания;

после этапа перемешивания элементы содержимого смесительного контейнера анализирует по меньшей мере одно устройство для анализа; и

если результат анализа отличен от ожидаемого результата, некоторое количество исходного материала добавляется в смесительный контейнер, и этапы перемешивания и анализа проводятся снова до получения результата анализа в соответствии с ожидаемыми характеристиками;

если необходимо получить раствор с объемом, который больше, чем емкость смесительного контейнера, элементы содержимого смесительного контейнера могут быть перемещены в другой смесительный контейнер большего объема;

по меньшей мере один исходный материал, загруженный в смесительный контейнер, является жидкой композицией; и после последнего этапа перемешивания, если результат анализа соответствует ожидаемому результату, элементы содержимого смесительного контейнера готовы к фильтрации;

после этапа перемешивания элементы содержимого смесительного контейнера упаковываются в по меньшей мере один упаковочный контейнер.

Содержимое для смешивания может также быть перемещено непосредственно, возможно в устройство для анализа или фильтрации.

Изобретение будет лучше понято при прочтении следующего описания, предусмотренного исключительно в качестве неограничивающего примера и со ссылкой на графические материалы, на которых

на фиг. 1 показан схематический вид устройства для изготовления согласно одному варианту осуществления изобретения, содержащего смесительный блок и упаковочный блок;

на фиг. 2 показан схематический вид смесительного блока устройства, изображенного на фиг. 1, согласно первому варианту осуществления изобретения;

на фиг. 3 показан схематический вид в сечении резервуара смесительного блока, изображенного на фиг. 2, согласно одному варианту осуществления изобретения; и

на фиг. 4 и 5 показаны схематические виды в сечении смесительного блока согласно второму варианту осуществления изобретения с каждой стороны одной и той же секущей плоскости.

На фиг. 1 показано устройство 100 для изготовления фармацевтических композиций согласно одному варианту осуществления изобретения.

Устройство 100 для изготовления содержит, в частности: узел 102 смешивания, устройство 104 обработки и упаковочный узел 106. Устройство 100 для изготовления дополнительно содержит электронный модуль 28 управления.

Узел 102 смешивания содержит: первый кожух 103 с регулируемой атмосферой и смесительный блок 10. Смесительный блок 10 показан отдельно на фиг. 2.

Этот первый кожух полезен тем, что он улучшает защиту от загрязнения, особенно микроорганизмами или частицами, которые могли иным образом присутствовать в атмосфере и могли загрязнить элементы содержимого смесительного блока (вследствие большего количества микроорганизмов или частиц в предыдущем процессе), таким образом способствуя соответствию GMP. На традиционном фармацевтическом предприятии целые помещения зданий, образующих предприятие, могут иметь регулируемую атмосферу, чтобы гарантировать производство в соответствии с GMP. Это подразумевает значительные ограничения для объекта недвижимости. С другой стороны, изобретение предлагает использовать устройство для изготовления, содержащее набор для смешивания, которое не зависит от объекта недвижимости. Более того, оно является типом "предметов обстановки", поскольку это оборудование (которое может иметь вид стеклянного шкафа), которое может быть размещено в здании (аптеке, больнице и т. д.) и может быть перемещено при необходимости. Регулируется атмосфера внутри этого "предмета обстановки", тогда как здание, в котором этот "предмет обстановки" установлен, может быть обычным зданием (без какой-либо особенной защиты его внутренней атмосферы).

Смесительный блок 10 содержит, в частности: несущую конструкцию 12; механический манипулятор 14, который выполнен с возможностью перемещения относительно несущей конструкции; смесительный контейнер 16; несколько резервуаров 18, 20; по меньшей мере одно устройство 22 для дозирования исходного продукта; устройство 23 взвешивания; перемешивающее устройство 24; и по меньшей мере одно устройство 25, 26 для анализа.

Несущая конструкция 12 содержит, например, платформу 30, стойки 32 и направляющую 34, расположенную на заданной высоте между стойками. Направляющая 34 проходит в основном горизонтальном направлении вдоль платформы 30.

Механический манипулятор 14 объединен с направляющей 34 и снабжен механическими средствами, скользящими вдоль направляющей. Механическими средствами, например колесами, предпочтительно управляет электронный модуль 28.

Механический манипулятор 14 содержит один или несколько соединительных элементов 36, 38. Первый соединительный элемент 36 является, например, механическим зажимным элементом. Как подробно описано далее, второй соединительный элемент 38 выполнен с возможностью взаимодействия с резервуаром 18.

Смесительный контейнер 16 является, например, контейнером в виде лабораторного стакана, содержащим верхнее отверстие 39. Предпочтительно смесительный контейнер 16 имеет емкость меньше чем 1 л и более предпочтительно от 10 мл до 500 мл.

Резервуары 18, 20 выполнены с возможностью перемещения относительно несущей конструкции 12 посредством механического манипулятора 14. Каждый резервуар 18, 20 выполнен с возможностью вмещения некоторого количества исходного продукта, используемого в композиции лекарственного препарата.

Несколько резервуаров 18, 20 содержат по меньшей мере один резервуар 18 для твердых веществ и/или по меньшей мере один резервуар 20 для жидкостей. Предпочтительно несколько резервуаров 18, 20 содержат по меньшей мере один резервуар 20 для жидкостей. В показанном варианте осуществления несколько резервуаров 18, 20 содержат несколько резервуаров 18 для твердых веществ и несколько резервуаров 20 для жидкостей.

Каждый резервуар 18 для твердых веществ выполнен с возможностью вмещения некоторого количества исходного материала в виде твердой порошкообразной композиции. Исходный материал, вмещаемый в резервуаре 18, является, например, фармацевтическим активным ингредиентом или вспомогательным веществом, используемым при изготовлении лекарственных препаратов.

В показанном варианте осуществления считается, что каждый резервуар 18 для твердых веществ смесительного блока 10 по существу идентичен резервуару 18, показанному в сечении на фиг. 3.

Резервуар 18 содержит флакон 40, вал-мешалку 42 и дозирующий механизм 44. Флакон 40, например, выполнен из металла или пластика, предпочтительно из материала USP класса VI (и таким образом биологически совместимого согласно нормам США) или подобного и образует закрытое внутреннее

пространство 46, которое выполнено с возможностью размещения твердой порошкообразной композиции.

Дозирующий механизм 44 составляет одно целое с флаконом 40 и предпочтительно образует нижнюю стенку внутреннего пространства 46. Дозирующий механизм 44 выполнен таким, что имеет отверстие 50, размер которого может быть обратимо регулируемым (в зависимости от степени его открытия или закрытия) снизу внутреннего пространства 46.

Согласно преимущественному варианту осуществления это отверстие 50 подобно по конструкции ирисовой диафрагме камеры. Таким образом, это отверстие может быть образовано с использованием набора металлических пластинок (например, от пяти до девяти пластинок), при этом края пластинок образуют, например, правильный многоугольник. Согласно возможному варианту осуществления открытие или закрытие отверстия осуществляется посредством штырей, размещенных на кольце ирисовой диафрагмы, которые обеспечивают возможность механического открытия или закрытия ирисовой диафрагмы посредством управляющего элемента, размещенного на краю ирисовой диафрагмы. Соответственно в предпочтительном варианте осуществления дозирующий механизм 44 содержит ирисовую диафрагму, обеспечивающую возможность непрерывного регулирования между полным открытием и максимальным закрытием. Открытие/закрытие диафрагмы предпочтительно регулируется электронным модулем 28.

Первый конец вала-мешалки 42 размещен во внутреннем пространстве 46. Второй конец 48 вала-мешалки выходит снаружи флакона 40, предпочтительно в верхней части флакона.

Второй соединительный элемент 38 механического манипулятора 14 выполнен с возможностью взаимодействия с резервуаром 18 для твердых веществ и, в частности, содержит привод, выполненный с возможностью перемещения вала-мешалки 42.

Каждый резервуар 20 для жидкостей содержит оболочку 52, например, выполненную из нержавеющей стали или в виде сменного пластикового баллона, предпочтительно выполненного из материала USP класса VI или подобного. Каждый резервуар 20 для жидкостей дополнительно содержит средства для объединения с дозирующим устройством 22. Резервуары 20 для жидкостей предназначены, в частности, для того, чтобы вмещать воду, или растворы вспомогательных веществ, или активный ингредиент.

Предпочтительно каждый резервуар 18, 20 содержит идентификатор, например, визуальный идентификатор типа QR-кода; при этом механический манипулятор 14 содержит считыватель, выполненный с возможностью распознавания идентификатора.

Дозирующее устройство 22 является, например, дозирующим клапаном, в частности, типа дросселирующий клапан или "пережимной клапан". Устройство типа "пережимной клапан" предусматривает наличие потока жидкости через гибкую трубку (выполненную, например, из синтетического полимера) и пережимание этой трубки снаружи (при помощи дросселирующего устройства, например, механически или посредством впуска сжатого воздуха, которое сжимает эту гибкую трубку со своей внешней поверхности) для управления потоком. Такое устройство является преимущественным по причине возможности обеспечения им высокой точности, особенно когда оно является устройством типа пропорциональный пережимной клапан (в отличие от бескомпромиссной системы). Такое устройство является также преимущественным в том, что оно изолирует дросселирующее устройство и жидкость (жидкость находится в контакте только с внутренней поверхностью гибкой трубки, и риски загрязнения, следовательно, уменьшены, таким образом, способствуя соответствию GMP). Оно является также преимущественным вследствие обеспечения им возможности очень плотного закрытия. Согласно первому варианту осуществления дозирующее устройство 22 может быть смещено относительно несущей конструкции 12. Согласно второму варианту осуществления дозирующее устройство 22 расположено над смесительным контейнером 16.

Устройство 23 взвешивания, принадлежащее к типу устройств точного взвешивания, размещает или выполнено с возможностью размещения смесительного контейнера 16. Предпочтительно устройство 23 взвешивания является электронным устройством взвешивания, соединенным с электронным модулем 28.

Перемешивающее устройство 24 выполнено с возможностью перемешивания элементов содержимого смесительного контейнера 16. Перемешивающее устройство 24 размещает или выполнено с возможностью размещения смесительного контейнера 16. Например, перемешивающее устройство 24, объединенное со смесительным контейнером 16, расположено на устройстве 23 взвешивания.

В показанном варианте осуществления перемешивающее устройство 24 является центрифугой. Альтернативно перемешивающее устройство может быть, например, ультразвуковой ванной, с механическим перемешиванием по типу перемешивающей лопасти или магнитным перемешиванием. Необязательно перемешивающее устройство 24 может быть оснащено элементом для охлаждения или нагрева смесительного контейнера 16.

По меньшей мере одно устройство 25, 26 для анализа, соединенное с электронным модулем 28, предназначено для управления элементами содержимого смесительного контейнера 16. В показанном варианте осуществления смесительный блок 10 содержит устройства для анализа, например, рН-метр 25 и спектрометр 26, контактный или бесконтактный, в частности, относящийся к типу УФ-излучения или комбинационного рассеяния. Это устройство является преимущественным, в частности, в том, что оно обеспечивает возможность углубленного анализа, относящегося к содержимому смесительного контей-

нера 16, и осуществляет это измерение почти мгновенным образом в отличие от методик известного уровня техники, например, так называемой методики HPLC (которая обычно занимает от 8 часов до 24 часов). Фармацевтическая композиция может обычно быть получена через приблизительно 2 часа, тогда как согласно предшествующему уровню техники это занимает почти день. Изобретение также исключает периоды хранения и приостановки (задержка аналитических результатов), которые встречаются в обычном производстве перед началом поздней стадии производства (критический анализ).

В качестве иллюстрации в традиционном промышленном производстве полный процесс изготовления обычно занимает приблизительно три месяца:

- изготовление насыпных продуктов (т. е. продукты не упаковываются и не имеют этикеток, буклетов или картонной упаковки): в принципе один день, но это может занять до двух или трех недель, когда удобное время для производства будет потеряно;

- валидация (обеспечение качества и контроль качества), после которой идет выпуск насыпных продуктов: от четырех до шести недель;

- поставка насыпных продуктов производителю фармацевтической композиции: два дня;

- хранение насыпных продуктов изготовителем фармацевтической композиции (на упаковочном участке): приблизительно один месяц (хотя предпринимаются попытки сведения к минимуму запасов, это, в общем, необходимо, чтобы иметь по меньшей мере запасы на один месяц, и эти запасы потребляют согласно принципу FIFO "первая партия на приход - первая в расход", т.е. изделие убирают из запасов до изделий, которые попали в запасы после него);

- вторичная упаковка: два дня;

- валидация (обеспечение качества и контроль качества), после которой следует выпуск упакованных фармацевтических композиций: приблизительно одна неделя;

- поставка упакованных фармацевтических композиций в распределительный центр: один день;

- хранение готовых продуктов распределительным центром: приблизительно месяц (обычно требуются запасы на один месяц, и это хранение, также реализующее принцип FIFO, является также неотъемлемой частью процесса изготовления);

- валидация (обеспечение качества), после которой следует выпуск упакованных фармацевтических композиций: приблизительно две недели.

С другой стороны, в производстве согласно изобретению полный процесс изготовления занимает максимум приблизительно три недели (изготовление небольшими партиями фармацевтических продуктов ускорено, и последующее упаковывание и стадии, связанные с обеспечением качества, также ускорены):

- производство по заказу небольшого количества фармацевтических продуктов: один день максимум;

- поставка фармацевтических продуктов на упаковочный участок фармацевтической композиции является не обязательной (но возможна в качестве опции), поскольку упаковочный блок (включенный во второй кожух) очень малой емкости и недорогостоящий может быть присоединен к устройству (или даже включен в него) для изготовления (например, посредством включения в первый кожух);

- вторичная упаковка упаковочным блоком согласно изобретению: хотя она занимает только приблизительно 2 часа, для безопасности считают, что она занимает один день;

- валидация (традиционные обеспечение качества и контроль качества), после которой следует выпуск упакованных продуктов: приблизительно две недели (методики для существенного сокращения этого периода времени возможны и включают автоматизированные измерения).

Предпочтительно рН-метр содержит: электронный считыватель, прикрепленный к несущей конструкции 12, и сменный датчик 29, такой как наклейка, прикрепленная внутри смесительного контейнера 16. Датчик 29 соединен со считывателем.

Первый кожух 103 узла 102 смешивания образует первую камеру 107, в которой первый кожух может поддерживать регулируемую атмосферу, например, класс чистоты воздуха ISO 7 (соответствующий классу С фармацевтической промышленности), как будет описано ниже. Этот класс чистоты воздуха (ISO 7) определен в стандарте ISO 14644. Он соответствует концентрации на м<sup>3</sup> воздуха не более 2930 частиц размером 5 мкм (или больше), 83200 частиц размером 1 мкм (или больше) и 352000 частиц размером 0,5 мкм (или больше). Согласно менее эффективному варианту класс ISO 8 является приемлемым. Более эффективный класс (ISO 6) является технически возможным, чтобы гарантировать менее загрязненную атмосферу. Но сопутствующие затраты будут выше и часто неоправданными с учетом получаемой выгоды. Класса ISO 5 (даже более эффективного) практически невозможно достичь, поскольку перемещения резервуара (резервуаров) для твердых веществ (при наличии), смесительного контейнера, иглы для переноса, а также их вибрации обычно генерируют частицы в количествах, превышающих предел, определенный для класса ISO 5. Дополнительно потоки воздуха, требуемые для установления среды класса ISO 5 (соответствующей классу А фармацевтической промышленности), приводят к такому воздухообмену, что операции микродозирования (например, используя ирисовую диафрагму) и микровзвешивания становятся недостаточно точными (вследствие воздушного потока).

Как можно видеть на фиг. 1, первая камера 107 предназначена для размещения смесительного блока 10, описанного ранее. Предпочтительно смесительный блок 10 и первый кожух 103 выполнены так, что

объем первой камеры 107 составляет меньше чем 1 м и более предпочтительно от 0,1 м<sup>3</sup> до 0,3 м<sup>3</sup>. Первая камера в этом случае значительно меньше, чем помещение на предприятии для производства фармацевтической композиции. Это обеспечивает возможность изготовления по заказу небольших партий фармацевтических композиций, например, от 1 до 100 флаконов. Это изготовление может быть выполнено на заказ, например, оно может быть персонализировано согласно профилю (возраст, пол, история болезни, другие текущие способы лечения и т. д.) пациента, который намерен принимать фармацевтическую композицию. Дополнительно производство только небольшого количества для предстоящего потребления позволяет уменьшить количество консервантов (следовательно, как с уменьшением производственных затрат, так и с уменьшением рисков для здоровья, связанных с консервантами). Более того, нестабильные продукты часто используют в композиции фармацевтических композиций, и увеличение срока хранения требует добавления большего количества консервантов. Благодаря изобретению нет необходимости гарантировать, чтобы период хранения мог быть таким же долгим, как и для массового производства, которое предназначено для намного более длинных каналов распределения.

Согласно одному варианту осуществления первый кожух 103 содержит по меньшей мере одно отверстие 108, для которого предусмотрены уплотнительные средства, как описано ниже. Смесительный блок 102 дополнительно содержит иглу 120, расположенную в первой камере 107 и непосредственно или опосредовано соединенную трубкой с отверстием 108.

Способ эксплуатации смесительного блока 102 и, в частности, смесительного блока 10 будет описан далее.

На фиг. 4 и 5 показан смесительный блок 60 согласно второму варианту осуществления изобретения.

Смесительный блок 60 содержит, в частности: несущую конструкцию 62; смесительный контейнер 16; несколько резервуаров 18, 20; первое устройство 64 и второе устройство 66 для дозирования исходного продукта; устройство 23 взвешивания; смещающее и перемешивающее устройство 68; по меньшей мере одно устройство 70, 72 для анализа; и электронный модуль 74 управления.

Смесительный контейнер 16, резервуары 18, 20 и устройство 23 взвешивания подобны описанным выше для смесительного блока 10, изображенного на фиг. 2.

Несущая конструкция 62 имеет вид оболочки, размещающей другие элементы блока 60. Предпочтительно оболочка 62 выполнена с возможностью образования закрытого бокса 76 с регулируемой атмосферой, например, с классом чистоты воздуха ISO 7, как будет описано ниже.

Смещающее и перемешивающее устройство 68, размещенное на устройстве 23 взвешивания, в частности, выполнено с возможностью перемешивания элементов содержимого смесительного контейнера 16.

В частности, в варианте осуществления, изображенном на фиг. 4 и 5, перемешивающее устройство 68 является центрифугой, имеющей ось 78 вращения, которая предусмотрена с вертикальным расположением. Альтернативно перемешивающее устройство может относиться к другому типу механического перемешивающего устройства или магнитным перемешивающим устройством, расположенным на смещающем устройстве со смесительным контейнером 16.

Предпочтительно перемешивающее устройство 68 содержит корпус 80, который выполнен с возможностью размещения смесительного контейнера 16. Корпус 80 смещен от центра относительно оси 78 вращения. Смещающее и перемешивающее устройство 68, таким образом, выполнено с возможностью перемещения смесительного контейнера 16 по горизонтальной круговой траектории, как будет описано далее.

Предпочтительно корпус 80 имеет шарниры, чтобы иметь возможность наклонять смесительный контейнер относительно горизонтальной поверхности, перпендикулярной оси вращения. Более предпочтительно наклон ограничен углом, который меньше чем или равен 45°.

В варианте осуществления, показанном на фиг. 4 и 5, несколько резервуаров 18, 20 содержат несколько резервуаров 18 для твердых веществ и несколько резервуаров 20 для жидкостей.

Резервуары 18 для твердых веществ прикреплены к первому распределительному устройству 64, которое само по себе прикреплено к внутренней стенке оболочки 62. В частности, резервуары 18 для твердых веществ расположены так, что отверстия 50 резервуаров образуют дугу круга, и расположены вертикально по круговой траектории смесительного контейнера 16.

Первое распределительное устройство 64 содержит несколько приводов, при этом каждый из приводов соединен с валом-мешалкой 42 одного из резервуаров 18 для твердых веществ.

Второе дозирующее устройство 66 содержит дозирующий клапан 81, подобный клапану 22, описанному выше для смесительного блока 10. Дозирующий клапан расположен над круговой траекторией смесительного контейнера 16.

Резервуары 20 для жидкостей прикреплены к внутренней стенке оболочки 62 над дозирующим клапаном 81.

Второе распределительное устройство 66 дополнительно содержит дозирующие трубы 82, при этом каждая труба соединяет один из резервуаров 20 для жидкостей с дозирующим клапаном 81. Дозирующий клапан 81 выполнен с возможностью прикладывания более или менее сильного давления к одному концу

каждой трубы 82 для управления потоком элементов содержимого соответствующего резервуара 20 для жидкостей.

В показанном варианте осуществления смесительный блок 60 содержит устройства для анализа, такие как рН-метр 70, при этом рН-метр содержит: зонд 84 и сменный датчик 29, который прикреплен внутри смесительного контейнера 16. Зонд 84 расположен вертикально относительно круговой траектории смесительного контейнера 16. рН-метр 70 соединен с устройством 86 для вертикального смещения относительно оболочки 62, при этом устройство позволяет погружать зонд 84 в датчик 29, который сам по себе находится в контакте с элементами содержимого смесительного контейнера 16.

Смесительный блок 60 дополнительно содержит спектрометр 72, контактный или бесконтактный, например, относящийся к типу УФ-излучения или комбинационного рассеяния. Спектрометр расположен вертикально относительно круговой траектории смесительного контейнера 16.

Электронный модуль 74 управления, в частности, выполнен с возможностью управления скоростью и работой смещающего и перемешивающего устройства 68 и положением корпуса 80 для перемещения верхнего отверстия 39 смесительного контейнера 16 под каждый из резервуаров 18, под дозирующий клапан 81, под рН-метр 70 или под спектрометр 72. Электронный модуль 74 управления также выполнен с возможностью наклона корпуса 80 и смесительного контейнера относительно горизонтали при перемешивании смеси.

Согласно варианту изобретения смесительный блок 60, описанный выше, заменяет узел 102 смешивания в устройстве для изготовления, подобном устройству 100, изображенному на фиг. 1. С этой целью оболочка 62 содержит отверстие 108, тогда как смесительный блок 60 содержит иглу 120, как описано выше.

Согласно такому варианту электронный модуль 74 управления смесительного блока 60 необязательно присоединен к электронному модулю 28 управления устройства для изготовления.

Способ эксплуатации смесительного блока 60 будет описан более точно далее в данном документе.

Блок 104 обработки устройства 100 для изготовления содержит трубопровод 110 для фильтрации, буферный пакет 112 для заполнения и трубопровод 114 для заполнения, например, сменный гамма-облученный. В показанном варианте осуществления блок 104 обработки дополнительно содержит буферный пакет 112 для заполнения.

Трубопровод 110 для фильтрации образован, в частности, первой гибкой трубкой 116 и второй гибкой трубкой 117. Первый конец первой трубки 116 соединен с иглой 120 узла 102 смешивания или смесительным блоком 60. В варианте осуществления, показанном на фиг. 1, первая трубка 116 проходит через отверстие 108, при этом первое уплотнение 118 расположено между первой трубкой 116 и стенками отверстия 108.

Трубопровод 110 для фильтрации дополнительно содержит: первый насос 122, например, перистальтический насос; фильтр 124 и возможно устройство 126 для анализа.

Первый насос 122 и устройство 126 для анализа расположены снаружи первого кожуха 103 и на пути первой трубки 116. Второй конец первой трубки соединен с фильтром 124. Необязательно фильтр 124 может быть стерилизующим фильтром. Вторая трубка 117 соединяет фильтр 124 с буферным пакетом 112 для заполнения.

Устройство 126 для анализа является, например, УФ-спектрометром или спектрометром комбинационного рассеяния для окончательного контроля продукта (например, содержимого активного ингредиента). В показанном варианте осуществления первый насос 122 и устройство 126 для анализа соединены с электронным модулем 28 устройства 100 для изготовления, описанного ранее. Альтернативно первый насос 122 и/или устройство 126 для анализа могут быть соединены с другим электронным модулем.

Буферный пакет 112 для заполнения, предпочтительно сменный, содержит, например, буферный раствор. Буферный пакет 112 для заполнения предпочтительно имеет емкость, которая меньше чем 5 л, и более предпочтительно от 100 мл до 500 мл.

Трубопровод 114 для заполнения образован, в частности, третьей гибкой трубкой 130, первый конец которой соединен с пакетом для разбавления. Трубопровод 114 для заполнения дополнительно содержит второй насос 132, расположенный на пути третьей трубки 130.

Согласно непоказанному варианту блок обработки не имеет буферного пакета 112 для заполнения, при этом вторая трубка 117 и третья трубка 130 непосредственно соединены друг с другом. В другом варианте вторая трубка 117 и третья трубка 130 образуют одну трубку (двумя частями которой они являются).

Упаковочный узел 106 содержит упаковочный блок 140 и предпочтительно второй кожух 138 с регулируемой атмосферой.

Как и первый кожух, этот второй кожух полезен тем, что он улучшает защиту от загрязнения, особенно микроорганизмами или частицами, которые иным образом могли присутствовать в атмосфере и могли загрязнить элементы содержимого смесительного блока. Регулируется атмосфера внутри предмета обстановки, который содержит этот второй кожух, при этом здание, в котором установлен этот предмет обстановки, может быть обычным зданием (без какой-либо особенной защиты его внутренней атмосферы). Согласно возможной реализации этот второй кожух расположен внутри первого кожуха. Для не-

больших объемов производства второй кожух способствует соответствию GMP, в то же время сводя к минимуму затраты и обеспечивая возможность большей гибкости.

Второй кожух 138 образует вторую камеру 142, в которой второй кожух может поддерживать регулируемую атмосферу ISO 5 (или подобную). Этот класс чистоты воздуха (ISO 5) определен в стандарте ISO 14644. Он соответствует концентрации на м<sup>3</sup> воздуха не более 100000 частиц размером 0,1 мкм (или больше), 23700 частиц размером 0,2 мкм (или больше), 10200 частиц размером 0,3 мкм (или больше), 3520 частиц размером 0,5 мкм (или больше), 832 частиц размером 1 мкм (или больше) и 29 частиц размером 5 мкм (или больше). Таким образом, это высокое требование, которое сложно выполнить для первого кожуха, содержащего много элементов, подвергающихся вибрации, но которое проще для второго кожуха, который также имеет более высокие требования, связанные с упаковкой.

Упаковочный блок 140 особенно подходит для упаковки элементов содержимого смесительного контейнера в по меньшей мере один упаковочный контейнер. Такие упаковочные блоки известны из известного уровня техники.

Далее описан способ применения устройства 100 для изготовления.

Сначала смесительный блок 10 расположен в первом кожухе 103 для образования узла 102 смешивания. Игла 120, которая может, например, быть предварительно стерилизованной, соединена с первой трубкой 116 посредством отверстия 108. Преимущественно первый кожух 103 имеет по меньшей мере одно отверстие (размер которого близок к размеру человеческой руки), уплотненное гибкой перчаткой, идущей внутрь первого кожуха, что позволяет оператору работать внутри первой камеры без обеспечения загрязнения (посредством вставки его рук в выбранные перчатки или по меньшей мере посредством вставки одной руки в перчатку, при этом поверхность каждой перчатки, которая расположена внутри первого кожуха, остается чистой). Затем камеру 107 дезинфицируют и/или стерилизуют, например, посредством пара, озона или пероксида водорода. Дезинфекция и стерилизация вместе способствуют соответствию GMP.

Параллельно упаковочный блок 140 расположен во втором кожухе 138 для образования упаковочного узла 106.

Блок 104 обработки предпочтительно установлен предварительно стерилизованным. Например, сменные элементы, такие как вторая трубка 117, возможный фильтр 124, возможный буферный пакет 112 для заполнения, третья трубка 130 и насос 132, могут быть предварительно стерилизованы.

Как только первая камера 107 была продезинфицирована и/или стерилизована и вторая камера 142 необязательно стерилизована, осуществляют соединения первой трубки 116, второй трубки 117 и третьей трубки 130 блока 104 обработки для окончательного завершения устройства 100 для изготовления, как показано на фиг. 1.

Способ эксплуатации устройства 100 для изготовления и, в частности, смесительного блока 10, затем реализуют посредством программы, записанной в электронный модуль 28. Согласно варианту изобретения, согласно которому способ изготовления устройства предусматривает смесительный блок 60, изображенный на фиг. 4 и 5, подобный способ эксплуатации смесительного блока 60 реализуют посредством программы, записанной в электронный модуль 74.

Для каждого резервуара 18, 20 смесительного блока 10 или 60 программа хранит количество, необходимое для производства заданной фармацевтической композиции. Согласно способу эксплуатации смесительного блока 10 или 60 необходимое количество активного ингредиента, содержащееся в каждом из резервуаров 18 и/или 20, дозируется в смесительный контейнер 16; и затем в смесительном контейнере осуществляют перемешивание.

Предпочтительно сначала осуществляют дозирование исходных материалов в жидкой форме.

В случае смесительного блока 10 первый соединительный элемент 36 захватывает первый резервуар 20 для жидкостей, и механический манипулятор 14 объединяет первый резервуар с дозирующим клапаном 22. Клапан 22, активируемый электронным модулем 28, обеспечивает возможность потока жидкости под действием силы тяжести в смесительный контейнер 16.

В случае смесительного блока 60 электронный модуль 74 активирует смещающее и перемешивающее устройство 68, чтобы расположить смесительный контейнер 16 под дозирующим клапаном 81. Клапан снижает давление в дозирующей трубке 82, соединенной с первым резервуаром 20 для жидкостей, обеспечивая возможность потока жидкости под действием силы тяжести в смесительный контейнер 16.

Для каждого смесительного блока 10, 60 массой жидкости, размещенной в контейнере, управляет устройство 23 взвешивания. Дозирующий клапан 22, 81 предпочтительно обеспечивает возможность максимальной скорости потока до достижения массой жидкости, измеренной устройством 23 взвешивания, заданной доли в процентах желаемого значения, при этом значение и доля в процентах хранятся в электронном модуле 28, 74. Доля в процентах составляет, например, примерно 95% или 97%. Скорость потока затем постепенно уменьшается до получения желаемого значения.

Этап дозирования, указанный выше, повторяется для каждого резервуара для жидкостей, требуемого для изготовления желаемой фармацевтической композиции.

Затем проводят дозирование исходных материалов в твердой форме.

В случае смесительного блока 10 механический манипулятор 14 перемещается относительно несущей

шей конструкции 12, и второй соединительный элемент 38 манипулятора объединяется с первым резервуаром 18 для твердых веществ и, в частности, на втором конце 48 вала-мешалки 42 (фиг. 2 и 3). Манипулятор 14 затем перемещает первый резервуар 18 над верхним отверстием 39 смесительного контейнера 16. Привод второго соединительного элемента 38 приводит в движение вал-мешалку 42. Дозирующий механизм 44 частично открывается для обеспечения возможности потока порошка под действием силы тяжести через отверстие 50, сформированное таким образом.

В случае смесительного блока 60 электронный модуль 74 активирует смещающее и перемешивающее устройство 68, чтобы расположить смесительный контейнер 16 под первым резервуаром 18 для твердых веществ. Привод первого дозирующего устройства 64, связанный с резервуаром 18, приводит вал-мешалку 42 в движение. Дозирующий механизм 44 частично открывается для обеспечения возможности потока порошка под действием силы тяжести через отверстие 50, сформированное таким образом.

Для каждого смесительного блока 10, 60 массой порошка, размещаемого в смесительном контейнере 16, управляет устройством 23 взвешивания. Размером отверстия 50 управляет программа во время технологического процесса. Например, отверстие 50 имеет максимальный размер до достижения массой порошка, измеряемой устройством 23 взвешивания, заданной доли в процентах желаемого значения, например 95% или 97% значения. Отверстие 50 затем постепенно уменьшается до получения желаемого значения.

Этап дозирования, указанный выше, повторяется для каждого резервуара 18 для твердых веществ, требуемого для изготовления желаемой фармацевтической композиции.

Для каждого смесительного блока 10, 60 перемешивающее устройство 24, 68 затем работает в течение определенного времени (например, нескольких минут) для смешивания элементов содержимого смесительного контейнера 16. По меньшей мере одно устройство для анализа затем активируется под управлением электронного модуля 28, 74. Если измеряемое значение отлично от значения, определенного программой, значение регулируется посредством добавления раствора, содержащегося в одном из резервуаров 20 для жидкостей, или твердого вещества, содержащегося в одном из резервуаров 18 для твердых веществ.

Например, pH содержимого смесительного контейнера 16 можно управлять с использованием рН-метра 25, 70, и/или концентрация содержимого измеряется спектрометром 26, 72.

Необязательно, если необходимо получить раствор с объемом, который больше, чем емкость смесительного контейнера, элементы содержимого смесительного контейнера перемещаются в другой смесительный контейнер большего объема. Последний оснащен, например, разными станциями добавления жидкости и другими устройствами для анализа и перемешивания.

Согласно первому варианту осуществления изобретения способ эксплуатации блока 104 обработки и упаковочного блока 106 затем реализуют посредством программы, записанной в электронный модуль 28.

На первом этапе игла 120 сначала вводится в смесительный контейнер 16, например, посредством механического манипулятора 14 или посредством вертикального перемещения. Затем активируется первый насос 122, при этом раствор, содержащийся в смесительном контейнере 16, затем всасывается в трубопровод 110 для фильтрации. Раствор предпочтительно анализирует устройство 126 для управления качеством раствора. Раствор затем необязательно фильтруется через фильтр 124. Раствор затем достигает буферного пакета 112 для заполнения.

На втором этапе второй насос 132 активируется и элементы содержимого пакета 112 для разбавления всасываются в трубопровод 114 для заполнения до упаковочного блока 140. Как известно, упаковочный блок 140 помещает раствор в по меньшей мере один упаковочный контейнер.

Согласно второму варианту осуществления изобретения блок 104 обработки не содержит буферный пакет 112 для заполнения; и способ эксплуатации блока 104 обработки и упаковочный узел 106 реализованы следующим образом:

Игла 120 сначала вводится в смесительный контейнер 16. Затем активируется первый насос 122, при этом раствор, содержащийся в смесительном контейнере 16, таким образом, всасывается в трубопровод 110 для фильтрации. Раствор предпочтительно анализирует устройство 126 и затем необязательно фильтрует фильтр 124 (например, стерилизующий фильтр), затем раствор перемещается в упаковочный блок 140. Как известно, и упаковочный блок 140 помещает раствор в по меньшей мере один упаковочный контейнер.

Указанные выше способы выполняют в стерильной среде, при этом этапы, реализуемые в первом кожухе 103 и втором кожухе 138, осуществляют в регулируемой атмосфере. Такой способ обеспечивает возможность быстрого приготовления и автоматической упаковки определенного количества доз, которые могут быть, например, индивидуализированными, с заданной фармацевтической композицией.

Этапы стерилизации являются, тем не менее, необязательными и зависят от получаемой композиции.

Между двумя циклами приготовления можно легко заменить или модифицировать резервуары 18, 20 и их элементы содержимого, а также сменное оборудование, которое обеспечивает возможность приготовления широкого диапазона фармацевтических композиций.

Устройство 100 для изготовления, описанное выше, было реализовано для и обеспечило возможность производства и выпуска в течение меньше чем двух часов доз фармацевтической композиции, предназначенных для одного или нескольких пациентов. Устройство 100 может быть произведено с низкими затратами, и, следовательно, им можно оборудовать большое количество больниц или аптек для обеспечения возможности локального доступа для пациентов.

Поскольку фармацевтические композиции производятся в небольших количествах, отсутствует необходимость обеспечения ограничивающих условий хранения для композиций, имеющих короткий срок хранения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство (100) для изготовления фармацевтических композиций, содержащее узел (102) смешивания, который содержит первый кожух (103) с регулируемой атмосферой и, в последнем, смесительный блок (10, 60), при этом смесительный блок содержит несущую конструкцию (12, 62); смесительный контейнер (16), размещенный на несущей конструкции; несколько резервуаров (18, 20), при этом каждый из резервуаров выполнен с возможностью вмещения некоторого количества исходного продукта, используемого в композиции лекарственного препарата; по меньшей мере одно дозирующее устройство (22, 44, 64, 66), которое выполнено с возможностью дозирования некоторого количества исходного материала в смесительный контейнер, при этом дозирующее устройство объединено или выполнено с возможностью объединения с резервуаром; и перемешивающее устройство (24, 68), которое выполнено с возможностью перемешивания смесительного контейнера и/или элементов содержимого смесительного контейнера; при этом устройство для изготовления дополнительно содержит электронный модуль (28, 74) для управления по меньшей мере одним дозирующим устройством и перемешивающим устройством; и дополнительно содержит упаковочный узел (106), который выполнен с возможностью упаковывания элементов содержимого смесительного контейнера (16) по меньшей мере в один упаковочный контейнер, при этом упаковочный узел (106) содержит второй кожух (138) с регулируемой атмосферой, в котором содержится упаковочный блок (140).

2. Устройство для изготовления по п.1, отличающееся тем, что первый кожух (103) узла (202) смешивания образует первую камеру (107), в которой первый кожух может поддерживать регулируемую атмосферу класса чистоты воздуха ISO 7.

3. Устройство для изготовления по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что смесительный блок (10) дополнительно содержит механический манипулятор (14), который выполнен с возможностью перемещения относительно несущей конструкции, при этом конец механического манипулятора содержит соединительный элемент (36, 38), причем механический манипулятор выполнен с возможностью перемещения по меньшей мере одного из нескольких резервуаров (18, 20) относительно смесительного контейнера (16).

4. Устройство для изготовления по п.1 или 2, отличающееся тем, что смесительный блок (60) содержит устройство (68) для перемещения смесительного контейнера и выполнен с возможностью расположения контейнера в положении дозирования относительно по меньшей мере одного дозирующего устройства (44, 64, 66).

5. Устройство для изготовления по одному из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что несколько резервуаров включают по меньшей мере один резервуар (18) для твердых веществ и/или по меньшей мере один резервуар (20) для жидкостей;

при этом смесительный блок дополнительно содержит по меньшей мере одно дозирующее устройство (44) для твердых веществ, объединенное или выполненное с возможностью объединения по меньшей мере с одним резервуаром (18) для твердых веществ, при этом дозирующее устройство для твердых веществ выполнено с возможностью дозирования некоторого количества порошкообразной твердой композиции в смесительный контейнер (16); и/или по меньшей мере одно дозирующее устройство (22, 66) для жидкостей, которое объединено или выполнено с возможностью объединения по меньшей мере с одним резервуаром (20) для жидкостей, при этом дозирующее устройство для жидкостей выполнено с возможностью дозирования некоторого количества жидкой композиции в смесительный контейнер.

6. Устройство для изготовления по одному из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что перемешивающее устройство (24, 68) выбрано из центрифугирующего устройства, которое выполнено с возможностью размещения смесительного контейнера (16) для вращения контейнера; магнитного перемешивающего устройства и механического перемешивающего устройства.

7. Устройство для изготовления по одному из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что смесительный блок дополнительно содержит устройство (23) взвешивания, выполненное с возможностью размещения смесительного контейнера (16), при этом устройство взвешивания соединено электронными средствами с электронным модулем (28, 74) управления.

8. Устройство для изготовления по одному из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что смесительный блок дополнительно содержит по меньшей мере одно устройство (25, 26, 70, 72) для анализа, которое выполнено с возможностью анализа элементов содержимого смесительного контейнера (16).

9. Устройство для изготовления по одному из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что дополнительно содержит блок (104) обработки, при этом блок обработки выполнен с возможностью обработки элементов содержимого смесительного контейнера (16) и содержит фильтр (124).

10. Устройство для изготовления по п.1, отличающееся тем, что второй кожух (138) образует вторую камеру (142), в которой второй кожух может поддерживать атмосферу, соответствующую ISO 5, или подобную регулируемую атмосферу.

11. Устройство для изготовления по любому из пп.2-10, отличающееся тем, что объем первой камеры (107) составляет меньше чем  $1 \text{ м}^3$ .

12. Способ изготовления лекарственного препарата посредством устройства (100) для изготовления по одному из предыдущих пунктов, при этом способ включает следующие этапы:

дозирование в смесительный контейнер (16) некоторого количества исходного материала, содержащегося в первом резервуаре (18, 20);

повторение предыдущего этапа по меньшей мере для одного второго резервуара (18, 20); затем перемешивание элементов содержимого смесительного контейнера (16).

13. Способ изготовления по п.12, отличающийся тем, что включает размещение смесительного контейнера на устройстве (23) взвешивания;

осуществление этапа дозирования посредством перемещения резервуара (18, 20) над смесительным контейнером (16) или посредством перемещения смесительного контейнера под резервуаром или по меньшей мере одним дозирующим устройством (44, 66); затем посредством активации по меньшей мере одного дозирующего устройства (22, 44, 81) загрузку под действием силы тяжести в смесительный контейнер заданной массы исходного материала, содержащегося в первом резервуаре; и управление загрузкой заданной массы посредством устройства взвешивания.

14. Способ изготовления по п.12 или 13, отличающийся тем, что включает

после этапа перемешивания анализ элементов содержимого смесительного контейнера посредством по меньшей мере одного устройства (25) для анализа; и

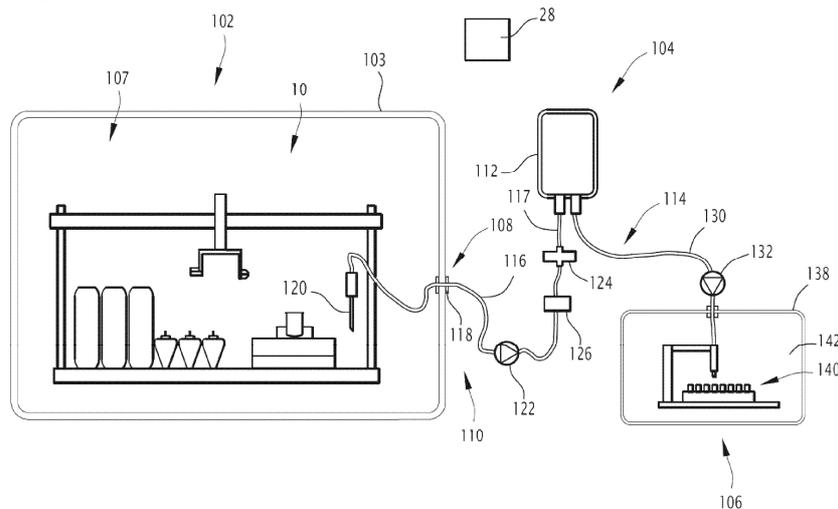
если результат анализа отличен от ожидаемого результата, добавление некоторого количества исходного материала в смесительный контейнер.

15. Способ изготовления по одному из пп.12-14, отличающийся тем, что включает

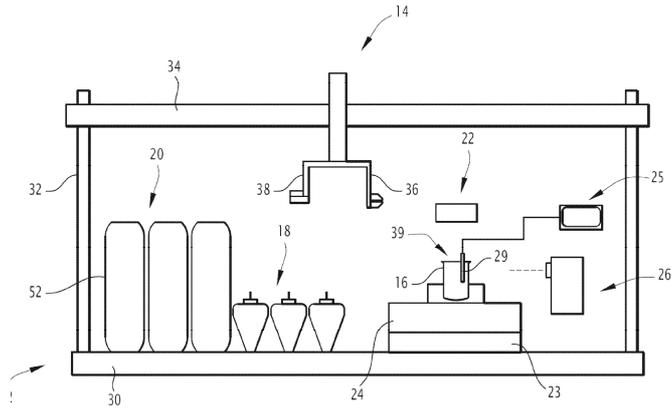
загрузку по меньшей мере одного исходного материала в смесительный контейнер (16) в виде жидкой композиции; и

после этапа перемешивания фильтрацию содержимого смесительного контейнера.

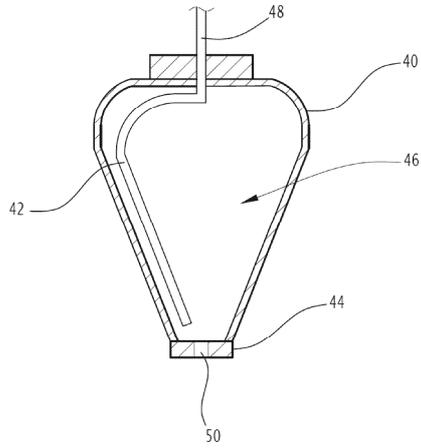
16. Способ изготовления по одному из пп.12-15, отличающийся тем, что включает после этапа перемешивания упаковку элементов содержимого смесительного контейнера по меньшей мере в один упаковочный контейнер.



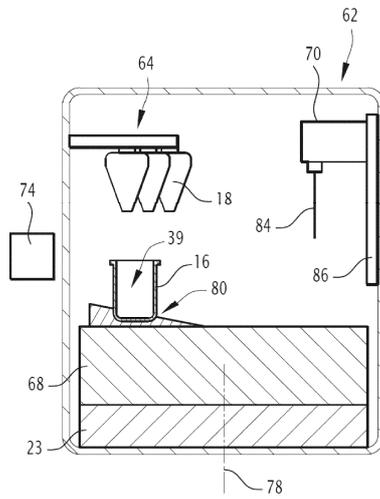
Фиг. 1



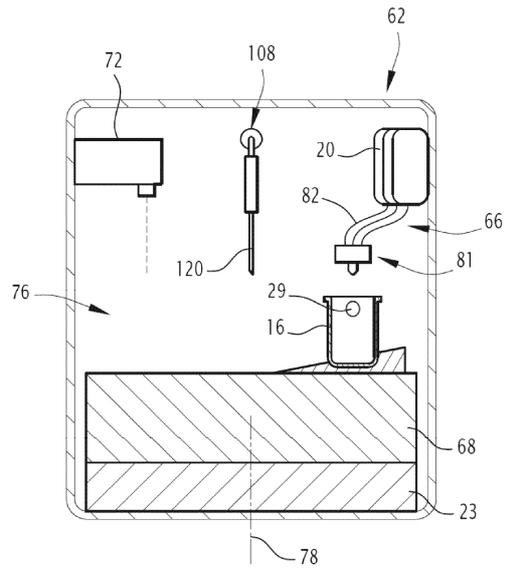
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5