

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390502** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.02

(22) Дата подачи заявки
2021.08.30

(51) Int. Cl. **B01F 13/02** (2006.01)
B01F 5/10 (2006.01)
B01F 3/18 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ

(31) **63/073,049; 63/167,988**

(32) **2020.09.01; 2021.03.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/048222**

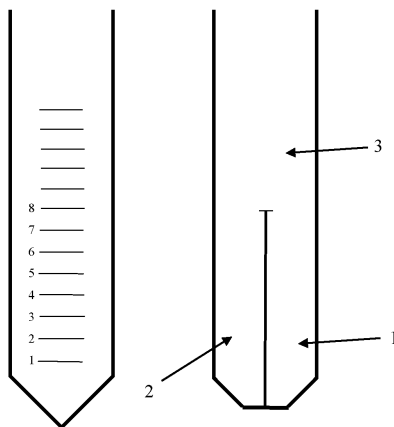
(87) **WO 2022/051224 2022.03.10**

(71) Заявитель:
**ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Танеджа Раджниш, Скарим Джозеф
Энтони (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены способы получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы в определенных условиях, в том числе в месте оказания помощи субъекту. Способы включают получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат, добавление твердой лекарственной формы в контейнер, имеющий по меньшей мере одну гибкую секцию, добавление в контейнер жидкости, смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой лекарственной формы с получением в результате гомогенной смеси. Также предложены контейнеры и устройства для применения согласно предложенным способам.



A1

202390502

202390502

A1

СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке США №
5 63/073,049, поданной 1 сентября 2020 года, и предварительной заявке США № 63/167,988,
поданной 30 марта 2021 года, содержание каждой из которых полностью включено в
настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится, например, к способам превращения твердых
10 лекарственных форм в гомогенные смеси в месте оказания помощи субъекту и других
условиях.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Твердые лекарственные формы являются широко используемой стандартной формой
фармацевтического лекарственного препарата, несмотря на то, что значительной части
15 населения приходится принимать неполные дозы твердых лекарственных форм, и/или они
испытывают затруднения при проглатывании таблеток и капсул. Настоящее изобретение
относится к способам устранения недостатков твердых лекарственных форм в этих
случаях.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Предложен способ получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы,
включающий:

- а) получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат,
- б) добавление твердой лекарственной формы в контейнер,
- 25 в) добавление в контейнер жидкости,
- д) смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой лекарственной формы с образованием в результате гомогенной смеси;

при этом контейнер содержит по меньшей мере одну гибкую секцию, и указанный способ осуществляют в месте оказания помощи субъекту.

Также предложен способ получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы, включающий

- 5 а) получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат,
 - б) добавление твердой лекарственной формы в контейнер,
 - с) добавление в контейнер жидкости,
 - 10 д) смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой лекарственной формы с образованием в результате гомогенной смеси;
- при этом контейнер содержит по меньшей мере одну гибкую секцию, и указанная гомогенная смесь предназначена для введения субъекту,
- 15 причем (а) субъект представляет собой отличное от человека животное или человека, или (б) количество вводимого или подлежащего введению субъекту лекарственного препарата определяется характеристиками субъекта, или (с) в контейнер добавляют одну или более дополнительных твердых лекарственных форм, или (д) субъект принимает участие в клиническом исследовании, или (е) субъект является субъектом детского возраста, или (f)
 - 20 субъект является субъектом пожилого возраста.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Чертежи, описанные ниже, предназначены только для иллюстративных целей и не ограничивают объем настоящего изобретения.

- 25 На фиг. 1, 2 и 3 показаны одноразовые пакеты, которые могут применяться в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 4А показан контейнер, который можно применять в способах согласно настоящему изобретению. На фиг. 4В и 4С показаны опорные трубки, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 5 показан контейнер, который можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 6А показан контейнер, который можно применять в способах согласно настоящему изобретению. На фиг. 6В и 6С показан контейнер, не отличающийся от
5 приведенного на фиг. 6А, соединенный с флаконом из желтого стекла для рецептурного препарата.

На фиг. 7 и 8 показаны контейнеры, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 9 показаны контейнер и переходная канюля шприца, которые можно применять в
10 способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 10 показаны контейнеры со съемными частями, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 11 показаны контейнер и таблетка, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

15 На фиг. 12 показаны контейнер и вибрационное устройство, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 13 показаны контейнер и устройство, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению.

На фиг. 14 показан контейнер с электронным устройством, который можно применять в
20 способах согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания конкретных вариантов реализации и не ограничивает объем изобретения. Кроме того, хотя любые способы, устройства и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем изобретении, могут быть использованы на практике или для тестирования изобретения, в настоящем изобретении предложены некоторые способы, устройства и материалы.

Для вышеуказанных вариантов реализации (включая элементы, перечисленные в пронумерованных абзацах) каждый вариант реализации, раскрытый в настоящем изобретении, рассматривается как применимый к каждому из других раскрытых вариантов реализации. Кроме того, элементы, указанные в вариантах реализации способа, можно применять в вариантах реализации контейнера, порошковой смеси или системы, описанных в настоящем изобретении.

Определения

Формы единственного числа используются в настоящем изобретении для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта.

«Субъект» может представлять собой человека или отличное от человека животное.

Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Термин «лечение» в отношении субъекта включает, например, индуцирование ингибирования, регрессии или остановки заболевания или расстройства; или излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение расстройства; или облегчение, уменьшение, подавление, ингибирование, снижение тяжести, устранение или по существу устранение или облегчение симптома заболевания или расстройства. «Ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предотвращение или снижение скорости прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

«Симптом», связанный с заболеванием или расстройством, включает любое клиническое или лабораторное проявление, связанное с заболеванием или расстройством, и не ограничивается тем, что субъект может чувствовать или наблюдать.

5 «Введение субъекту» или «введение пациенту» означает предоставление, дозирование или применение лекарственных средств, препаратов или лекарств субъекту/пациенту для облегчения, излечения или уменьшения симптомов, связанных с состоянием, например, патологическим состоянием. Введение препаратов может быть периодическим введением.

Используемый в настоящем изобретении термин «эффективный» или «терапевтически эффективный», когда речь идет о количестве вещества, например, лекарственного средства, относится к количеству вещества, которое является достаточным для достижения желаемого терапевтического ответа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического эффекта. Терапевтически эффективное количество лекарственного средства согласно настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела индивидуума, а также способность лекарственного средства вызывать желаемый ответ у индивидуума.

10
15

Терапевтически эффективное количество означает количество, при котором терапевтически полезные эффекты перевешивают любые токсические или негативные эффекты лекарственного средства.

20

Под любым диапазоном, раскрытым в настоящем изобретении, подразумевают, что все сотые, десятые и целые единицы в пределах диапазона указаны прямо в рамках изобретения. Таким образом, например, диапазон от 0,01% до 50 % означает, что единичные значения 0,02, 0,03, ... 0,09; 0,1; 0,2, ... 0,9; и 1, 2, ... 49 % включены в качестве вариантов реализации настоящего изобретения.

25

В рамках настоящего изобретения «гомогенная смесь» представляет собой смесь, состав которой является приблизительно однородным по всей смеси. Например, гомогенная смесь, состоящая из воды и лекарственного препарата, после разделения на две части одинакового объема или массы, может содержать одинаковое количество лекарственного

- препарата или примерно одинаковое количество лекарственного препарата. Обе части могут содержать примерно одинаковое количество лекарственного препарата, если, например, разница составляет 1 % или менее (гомогенность по меньшей мере 99 %), 1,5 % или менее (гомогенность по меньшей мере 98,5 %), 2 % или менее (гомогенность по
- 5 меньшей мере 98 %), 5 % или менее (гомогенность по меньшей мере 95 %) или 10 % или менее (гомогенность по меньшей мере 90 %). Таким образом, в вариантах реализации изобретения гомогенная смесь является по меньшей мере на 90% гомогенной, по меньшей мере на 95% гомогенной, по меньшей мере на 98% гомогенной, по меньшей мере на 98,5% гомогенной или по меньшей мере на 99% гомогенной.
- 10 Гомогенные смеси могут стать гетерогенными через определенный период времени. Гомогенная смесь является гомогенной сразу после стадии смешивания. В вариантах реализации смесь является гомогенной в течение по меньшей мере: 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 30 минут или 1 часа после стадии смешивания. Кроме того, смесь или суспензию можно считать гомогенной в некоторых вариантах реализации настоящего
- 15 изобретения, если она была гомогенной в более ранний момент времени и может стать гомогенной при кратковременном перемешивании или встряхивании смеси или суспензии.
- Следует понимать, что твердое вещество может одновременно растворяться, диспергироваться, суспендироваться и/или распадаться в жидкости, так что некоторые
- 20 части твердого вещества растворяются в жидкости, некоторые части диспергируются в жидкости, некоторые части суспендируются в жидкости и некоторые части распадаются в жидкости. Например, твердое вещество, которое диспергировано в жидкости, также может иметь некоторую часть твердого вещества, растворенного и/или распавшегося в жидкости.
- 25 Используемый в настоящем описании термин «гомогенная смесь, предназначенная для введения субъекту» означает, что гомогенная смесь предназначена для введения или может быть введена субъекту в более поздний момент времени или в несколько моментов времени в будущем. Это определение обозначает гомогенную смесь, приготовленную с

возможностью введения, которая фактически не вводится. Согласно некоторым вариантам реализации способ дополнительно включает введение субъекту гомогенной смеси.

Согласно вариантам реализации гомогенная смесь представляет собой гомогенную суспензию.

- 5 Термин «контейнер» используется в настоящем изобретении в широком понимании. Таким образом, контейнер включает, но без ограничения, пакеты, мешки, сосуды, корпуса, трубки, емкости, дозаторы, устройства и т.п.

- В некоторых вариантах реализации контейнер может быть установлен вертикально. В одном из таких вариантов реализации в дно контейнера встроена присоска. Эта присоска
10 обеспечивает поддержку.

- В некоторых вариантах реализации изобретения дно внутренней части контейнера является полукруглым, суживающимся или коническим. Полукруглое, суживающееся или коническое дно предотвращает или сводит к минимуму накопление твердых частиц в нижней части контейнера. Например, у контейнера с углами будет наблюдаться
15 накопление твердых частиц в углах. Кроме того, полукруглое, суживающееся или коническое дно обеспечивает достаточный контакт с таблеткой на стадии смешивания. При таком контакте происходит более быстрый распад твердой лекарственной формы.

- Согласно вариантам реализации настоящего изобретения контейнер содержит средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера. Средство для обратимого закрытия
20 и герметизации контейнера может представлять собой колпачок. Такой отличительный признак позволяет хранить приготовленную суспензию до последующего использования. Средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера предпочтительно является герметичным или минимизирует утечки. Хранение контейнера и гомогенной смеси или суспензии при низких температурах, например, в морозильной камере или холодильнике,
25 поддерживается средствами для обратимого закрытия и герметизации контейнера. Средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера может иметь функцию защиты от детей.

Примерные неограничивающие варианты реализации показаны на фиг. 7. Контейнер может иметь форму, обеспечивающую максимальную привлекательность для определенной категории пользователей. Например, внешняя часть контейнера может быть выполнена в виде животного, например, в виде персонажа из мультфильма, для обеспечения привлекательности для детей. Внутренняя конструкция может оставаться неизменной по сравнению с другими вариантами реализации, описанными в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ включает введение или обеспечение введения гомогенной смеси субъекту непосредственно из отверстия контейнера в полость рта пациента.

Контейнер может содержать удлиненную сужающуюся горловину. Горловина может иметь градуировку для обозначения отбираемого объема. Контейнер можно переворачивать и сжимать для дозирования необходимого количества непосредственно пациенту.

В некоторых вариантах реализации средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера, например, колпачок, содержит ложку для полости рта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера содержит переходную канюлю шприца или предназначено для размещения переходной канюли шприца. Такая переходная канюля шприца позволяет соединять наконечник шприца для полости рта с контейнером и обеспечивает точное извлечение гомогенной смеси из контейнера. Таким образом, устраняются сложности, связанные с заливкой жидкости или погружением шприца в контейнер.

В некоторых вариантах реализации контейнер содержит внешнюю ручку. Такая ручка позволяет одной рукой удерживать контейнер и манипулировать им, что обеспечивает возможность использования другой руки для удерживания другого устройства, например, мерного стаканчика или мерной ложки.

В вариантах реализации контейнер содержит внутреннюю сторону и внешнюю сторону, причем внутренняя сторона и/или внешняя сторона имеет выпуклости, грубую текстуру,

выступы, кольца, спирали, точки, рельефные поверхности и/или борозды. Такие признаки обеспечивают возможность надежно удерживать контейнер (например, для предотвращения выскальзывания контейнера) или облегчают распад твердой лекарственной формы. Внутренняя сторона, как правило, является стороной, которая контактирует с жидкой или гомогенной смесью.

В некоторых вариантах реализации контейнер содержит по меньшей мере две части, при этом первая часть имеет первую камеру, первое отверстие и второе отверстие, и вторая часть имеет вторую камеру и третье отверстие, причем второе отверстие выполнено с возможностью присоединения к третьему отверстию и формирования с ним герметичного соединения таким образом, что первая и вторая камеры образуют общую камеру большего размера. Например, контейнер может иметь нижнюю секцию и верхнюю секцию, которые являются обратимо прикрепляемыми и отсоединяемыми. Такие признаки обеспечивают преимущества, связанные со смешиванием твердых лекарственных форм и извлечением гомогенных смесей.

Согласно вариантам реализации в контейнере находится пакет, который размещают внутри. Этот пакет (например, второй контейнер) может быть утилизирован после приготовления и введения дозы. Таким образом, данный контейнер можно использовать без мытья и очистки.

В вариантах реализации устройство или контейнер имеет цвет, включенный в его корпус, или обернут цветным или непрозрачным материалом, например, этикеткой. Это может повысить стабильность фотолabileльных лекарственных препаратов во время хранения.

Контейнер или устройство можно стерилизовать с помощью газа, излучения или любыми другими стандартными методами.

В некоторых вариантах реализации контейнер является тонким, пластичным и гибким и содержит пластиковую пленку, нетканый материал или пластиковый текстиль или изготовлен из них. Пластиковая пленка, нетканый материал или пластиковый текстиль могут представлять собой полиэтилен, например, полиэтилен высокой плотности (ПЭВП), полиэтилен низкой плотности (ПЭНП) или линейный полиэтилен низкой плотности

(ЛПЭНП), полиэтилентерефталат (ПЭТ) или полипропилен или другие гибкие полимеры или их сочетания.

В некоторых вариантах реализации контейнер содержит или изготовлен из силикона, поликарбоната или полистирола.

- 5 В вариантах реализации контейнер можно использовать одновременно с корпусом или вторым контейнером, имеющим жесткий корпус. Контейнер может быть помещен в жесткий корпус или второй контейнер. В качестве альтернативы жесткий корпус или второй контейнер можно установить в контейнер в качестве опорной вставной трубки. Контейнер может быть утилизирован после однократного использования, тогда как
- 10 жесткий корпус или второй контейнер могут быть промыты или очищены и использованы повторно.

- В некоторых вариантах реализации изобретения отверстие контейнера образовано противоположными боковыми краями, выполненными с возможностью обратимого соединения друг с другом. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего
- 15 изобретения отверстие состоит из пары комплементарно расположенных гребней уплотнения, при этом один гребень содержит лопасть, а второй гребень содержит канал, а при зацеплении такие гребни образуют непроницаемый для жидкости барьер. Одним из таких примеров является контейнер с открываемым верхом. Контейнер может включать в себя сдавливаемую открытую горловину для легкого размещения твердой лекарственной
- 20 формы и лекарственного препарата в контейнере без установки твердой подложки. Сдавливаемая открытая горловина может быть изготовлена из более жесткого материала или полимера для отверстия. Например, можно использовать ПЭВП.

- Согласно вариантам реализации настоящего изобретения твердую лекарственную форму смешивают, диспергируют, подвергают распаду, суспендируют и/или растворяют под
- 25 действием силы. Термин «сила» используется в настоящем изобретении в широком понимании. Поэтому сила включает, но без ограничения перечисленным, перемешивание, вибрацию, встряхивание, трение, механическое воздействие, давление или сжатие, сдвиг, удар, продольные вибрации, истирание и/или эрозию. Приведенный выше перечень может

включать термины с перекрывающимися определениями. Например, некоторые вибрационные силы также будут считаться встряхивающими силами и наоборот.

В вариантах реализации изобретения перемешивание включает приложение силы к контейнеру. В вариантах реализации сила может представлять собой вибрационную силу, 5 встряхивающую силу, механическую силу, силу трения и/или механическое давление на гибкую секцию контейнера. Сила может быть приложена человеком. В качестве альтернативы сила может быть приложена машиной. В вариантах реализации настоящего изобретения машина содержит встряхивающий механизм, вибрирующий механизм, механизм для обеспечения механической силы, механизм для обеспечения силы трения 10 или механизм для обеспечения механического давления.

Также предложена система, содержащая контейнер, описанный в настоящем изобретении, и машину, способную прилагать к контейнеру силу, достаточную для распада твердой лекарственной формы. Машина может представлять собой электронное устройство.

Согласно вариантам реализации настоящего изобретения контейнер помещают в камеру 15 машины. В вариантах реализации изобретения машина прикладывает механическую силу к контейнеру с помощью одного или более роликов или поршней. Указанная сила может быть в форме колебательного движения и/или качательного движения.

В одном из вариантов реализации устройство или машина содержит один или более роликов, способных прикладывать силу к контейнеру (и содержащейся в нем твердой 20 лекарственной форме) для содействия распаду твердой лекарственной формы. В одном из вариантов реализации устройство или машина содержит два ролика, способных прикладывать силу к контейнеру (и содержащейся в нем твердой лекарственной форме) для содействия распаду твердой лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации устройство или машина содержит средство для увеличения или уменьшения 25 расстояния между роликами. В некоторых вариантах реализации ролики перемещаются, а контейнер является неподвижным. В других вариантах реализации контейнер перемещается, а ролики неподвижны, но при этом могут вращаться. Вращением ролика(ов) можно управлять с помощью электродвигателя или вручную с помощью механических средств, например, с помощью рычага, который может вращаться

человеком, который, в свою очередь, вращает ролик(и). Вращение ролика(ов) также может быть вызвано перемещением контейнера.

К контейнеру (и содержащейся в нем твердой лекарственной форме) могут прикладываться различные силы. Рассматриваются все комбинации раскрытых сил.

- 5 Например, может быть применена следующая комбинация сил:
- a) вибрационные и механические силы;
 - b) вибрационные, встряхивающие и механические силы;
 - c) вибрационные, встряхивающие, трения и механические силы;
 - d) вибрационные, встряхивающие, трения, давления и механические силы;
 - 10 e) встряхивающие и механические силы;
 - f) вибрационные, встряхивающие и механические силы;
 - g) встряхивающие и механические силы;
 - h) трения и механические силы;
 - i) трения, встряхивающие и механические силы;
 - 15 j) давления и механические силы;
 - k) давления, встряхивающие и механические силы;
 - l) давления, встряхивающие, трения и механические силы;
 - m) встряхивающие и вибрационные силы;
 - n) встряхивающие, трения и вибрационные силы; и
 - 20 o) встряхивающие, трения, давления и вибрационные силы.

В вариантах реализации прикладываются силы, описанные в любом из подразделов a) - o) выше. Согласно другому варианту реализации в дополнение к любой из сил согласно подразделам a) - o) прикладывается сила качения. В другом варианте реализации прикладывается сила сжатия в дополнение к любой из сил согласно подразделам a) -o).

- 25 Механическая сила может быть обеспечена любыми подходящими средствами, например, руками человека, роликами или поршнями.

Различные силы могут прикладываться одновременно или последовательно или в любом порядке, подходящем для растворения, диспергирования, суспендирования и/или распада твердой лекарственной формы. В вариантах реализации настоящего изобретения

контейнер имеет горизонтальную конфигурацию. Это облегчает перемещение контейнера по твердой поверхности для обеспечения трения и других сил для распада таблетки.

Согласно некоторым вариантам реализации контейнер включает секцию с более тонкой толщиной стенки и второй участок с более толстой толщиной стенки. Например, нижняя
5 секция контейнера может иметь толщину 1-1,5 мм, а верхняя секция может иметь толщину 2 мм или больше. Это обеспечивает секцию контейнера, который позволяет человеку с большей легкостью растирать и обеспечивать распад лекарственной формы.

В некоторых вариантах реализации вода представляет собой деионизированную воду или дистиллированную воду.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения субъектом является человек, отличное от человека животное, участник клинического исследования, субъект детского возраста и/или субъект пожилого возраста.

В некоторых вариантах реализации в способах согласно настоящему изобретению, например, в порошковых смесях, используют консервант. В контейнер, содержащий
15 лекарственный препарат и жидкость, можно добавить один или более консервантов. Консервант может снижать или уменьшать окисление указанных активных ингредиентов или вспомогательных веществ и снижать распространение микроорганизмов. Некоторые типичные консерванты включают антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, противомикробные агенты, микростатические агенты, микробицидные агенты, феноловый
20 спирт, бензиловый спирт, феноксизтанол, бутилпарабен, хлорбутанол, метакрезол, хлоркрезол, метилпарабен, фенилэтиловый спирт, пропилпарабен, фенол, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, метилпарабен, бензоат натрия, бренидол и пропиленгликоль.

В некоторых вариантах реализации изобретения в способах согласно настоящему
25 изобретению, например, в порошковых смесях, используют модификатор вязкости или загуститель. В контейнер, содержащий лекарственный препарат и жидкость, можно добавить один или более модификаторов вязкости. Некоторые типовые модификаторы вязкости включают гуаровую камедь, целлюлозный гель, повидон, бензиловый спирт,

полиэтиленгликоль, смесь сложных эфиров бегеновой кислоты и глицерина, глицерид, смесь этиленгликоля пальмитостеарата и диэтиленгликоля пальмитостеарата, гидроксипропилцеллюлозу, мальтодекстрины и сухие глюкозные сиропы, натрий-крахмалгликолят, прежелатинизированный кукурузный крахмал и гидроколлоиды.

- 5 В некоторых вариантах реализации в способах согласно настоящему изобретению, например, в порошковых смесях, может быть использован пеногаситель. В контейнер, содержащий лекарственный препарат и жидкость, можно добавить один или более пеногасителей. Некоторые типичные пеногасители включают бисфенилгексаметикон, диметикон, гексаметилдисилоксан, диметиконол, гексиловый спирт, изопропиловый
- 10 спирт, тетраметилдещинедиол, симетикон (смесь около 90% диметикона и 10% диоксида кремния (масс./масс.)), фенэтилдисилоксан, фенилтриметикон, нефтяные дистилляты, полисиликон-7, пропиловый спирт, диметилсилилат диоксида кремния, силилат диоксида кремния и триметилсилоксисиликат. В вариантах реализации настоящего изобретения пеногаситель представляет собой спирт (например, цетостеариловый спирт),
- 15 нерастворимые масла (например, касторовое масло), стеараты, полидиметилсилоксаны и другие производные силиконов, простой эфир или гликоли.

- Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лекарственный препарат может представлять собой, например, метоклопрамид, золпидем, ондансетрон, амлодипин, аторвастатин, венлафаксин, карведилол, сальбутамол сульфат,
- 20 фексофенадин, метопролол, метформин, цефиксим, ирбесартан, дивалпрокс, ацикловир, розувастатин, альмотриптан, циннаризин, дименгидринат, репаглинид, телмисартан, левоноргестрел, бисопролол, фексофенадин, арипипразол, амфетамин, лоратадин, донепезил, дифенгидрамин, парацетамол, эсциталопрам, дезлоратадин, десмопрессин, этизолам, клозапин, н-ацетилцистеин, ацетаминофен, баклофен, клоназепам,
- 25 ламотриджин, ризатриптан, мелоксикам, алпразолам, гиосциамин, ибупрофен, преднизолон, карбидопа, леводопа, фамотидин, лансопразол, цизаприд, миртазапин, рисперидон, трамадол, азенарин, варденафил, тестостерон, бупренорфин налоксон, фентермин, дифенгидрамин, домперидон, селегилин, золмитриптан, оланзапин, цетиризин, моксифлоксацин, доксициклин, триметоприм, парацетамол, амикацин,
- 30 капреомицин, циклосерин, этионамид, канамицин, левофлоксацин, линезолид, п-

аминосалициловую кислоту или стрептомицин. Другие примеры лекарственных препаратов можно найти в Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для детей (апрель 2015 г.), размещенном по адресу:

www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf?ua=1,

5 включённом в настоящую заявку посредством ссылки.

Лекарственное средство в лекарственном препарате может находиться в любой подходящей форме, включая, но без ограничения, фармацевтически приемлемую соль лекарственного средства или производное лекарственного средства. При этом термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислоты или основания к лекарственному средству. Например, одним из способов получения такой соли является обработка лекарственного средства неорганическим основанием.

10

В некоторых вариантах реализации указанный способ включает добавление второго лекарственного препарата в контейнер, необязательно на стадии b) указанного способа.

15 Второй лекарственный препарат может представлять собой вторую твердую лекарственную форму, или второе лекарственное средство может быть в той же твердой лекарственной форме, что и первое лекарственное средство. В других вариантах реализации в контейнер добавляют более двух лекарственных препаратов, необязательно на стадии b) указанного способа.

20 В способах и составах согласно настоящему изобретению, например, в порошковых смесях, можно использовать любой загуститель на основе метилцеллюлозы средней молекулярной массы в том числе Methocel™ A4C Premium.

В некоторых вариантах реализации контейнер стерилизуют. Контейнер может быть представлен в пакете для стерилизации.

25 Раскрытие предмета изобретения допускает дозирование через питающие трубки, например, в условиях стационара. Изобретение также обеспечивает точное дозирование неполных доз из твердой лекарственной формы. Такие неполные дозы могут храниться при наличии удовлетворительных данных о стабильности.

Проблема введения определенных пероральных лекарственных форм пациентам с затруднениями при проглатывании остается актуальной уже много десятилетий. В данной области техники известны многочисленные устройства. Однако раскрытые в настоящем изобретении способы представляют собой уникальное решение, которое в настоящее время еще не используется, например, специалистами в области здравоохранения или в других областях, таких как ветеринарная медицина, точная медицина, комплаентность пациентов и клинические исследования.

В настоящем документе описаны порошковые смеси, которые при контакте с водой загущаются с обеспечением нужной вязкости. Это позволяет получать и сохранять гомогенную суспензию. В предложенном способе требуется контроль загущения и вязкости, при этом составы, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают надлежащий контроль. Составы, описанные в настоящем документе, также обеспечивают приятный вкус для пациентов и хорошие органолептические свойства.

Большинство таблеток для приема внутрь обычно проглатывают вместе с 240 мл воды для обеспечения их распада и последующего растворения в желудочно-кишечном тракте. Во время испытания на растворение этих таблеток требуется 900 мл водной среды.

Настоящий способ обеспечивает равномерный распад и диспергирование этих таблеток в 5-15 мл воды или другой жидкости. Используют устройство, которое позволяет смешивать и обеспечивать образование гомогенной дисперсии. В данном устройстве реализован принцип взбалтывания и смешивания для имитации желудка во время пищеварения. При использовании этого устройства вязкость суспензии постепенно увеличивается, что обеспечивает проникновение воды в таблетку.

Раскрытое изобретение имеет множество различных областей применений, включая, но без ограничения, применение в месте оказания помощи субъекту, ветеринарию, точную медицину, улучшение комплаентности и клинические исследования. Таким образом, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ применим или осуществляется в месте оказания помощи субъекту, в ветеринарии, точной медицине, для повышения комплаентности или в клинических исследованиях.

Применение твердых лекарственных форм для домашних животных и домашнего скота может быть облегчено с использованием способов и устройств, описанных в настоящем изобретении. Таблетки могут быть превращены в суспензию. В эти суспензии могут быть добавлены ароматизаторы со вкусом мяса и рыбы или суспензии могут быть смешаны с кормом для домашних животных. Различные животные и виды имеют разные массы тела и другие характеристики и, таким образом, требуют различного количества активных ингредиентов. Способы и устройства, описанные в настоящем изобретении, позволяют использовать подходящие дозы. Устройства большего размера и большие количества жидкости (например, 1 литр, 500 мл или 100 мл) позволяют готовить дозы большего количества. Например, для лечения туберкулеза слонам нужно давать ряд лекарств в больших дозах.

Существует несоответствие между разработкой лекарств и клинической медициной в отношении контроля вариабельности ответа на лекарства. При разработке лекарств применяется принцип «одна доза подходит всем», поскольку нецелесообразным и дорогостоящим считается изучать большое количество разных доз и слишком много разных типов пациентов. Точное дозирование стало более технологичным. Доступные постгеномные технологии (например, геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика) привели к совершенствованию медицинской визуализации, позволили быстро изучать патологию и оценить микробиом кишечника, обеспечили возможность проведения эффективного анализа биологических образцов и предоставили мощные вычислительные инструменты для анализа «больших данных». Все это является важными факторами развития точного дозирования. В настоящее время понимание межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности ответа на лекарственное средство выходит за рамки простых ковариат пациента (например, возраста, пола, массы тела и т.д.) и теперь включает «скрытые» физиологические и молекулярные детерминанты фармакокинетики и фармакодинамики – размеры органов, кровотоки, активность DMET, воспалительный статус, микробиом кишечника, генетику молекулярных мишеней и т.д.

Для точной медицины важно, чтобы пероральная доза подбиралась с учетом нескольких факторов. При этом пероральные лекарственные формы, такие как таблетки для приема внутрь, доступны только в нескольких выбранных дозировках. Способы и устройства,

раскрытые в настоящем изобретении, обеспечивают точный и гибкий подбор дозы.

Например, количество лекарственного препарата, которое вводится или будет вводиться субъекту, можно определить с учетом характеристик пациента. Такие характеристики могут включать генетический статус субъекта, окружающую среду и образ жизни, а также

5 возраст, пол, ранее имевшиеся состояния и другие релевантные характеристики. В таких применениях количество вводимого лекарственного препарата обычно будет отличаться от количества лекарственного препарата в твердой лекарственной форме, чтобы обеспечить точное количество лекарственного препарата.

Пациентам часто приходится принимать несколько лекарств. Эти лекарства в

10 большинстве случаев необходимо принимать по одному за раз, чтобы преодолеть трудности, с которыми сталкиваются пациенты при проглатывании пероральных лекарственных форм, таких как пилюли или таблетки. Эта проблема наблюдается и у детей. Способы и устройства, раскрытые в настоящем изобретении, обеспечивают возможность одновременного превращения нескольких таблеток в одну суспензию или

15 смесь. Эту суспензию или смесь можно вводить таким образом, чтобы избежать многократных введений отдельных лекарственных средств. В результате улучшается соблюдение пациентом протокола лечения. Объединение нескольких лекарств, лекарственных препаратов или активных ингредиентов также целесообразно и в месте оказания помощи субъекту. Например, медсестры могут использовать раскрытые способы

20 и устройства для более эффективного введения нескольких лекарств или введения точной дозы.

Поставка активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), как правило, очень затруднена на этапе ранних клинических исследований. Тем не менее, в исследованиях действия однократных нарастающих доз (SAD) и исследованиях действия многократных

25 нарастающих доз (MAD) требуются различные дозировки лекарственного средства. Современная практика включает следующее: (1) изготовление нескольких дозировок твердых лекарственных форм, (2) «порошок во флаконе» в разных дозировках (восстанавливают перед введением) и (3) «порошок в капсуле» в разных дозировках для удовлетворения потребностей исследования. Каждый из этих вариантов требует

30 проведения исследований стабильности в течение по меньшей мере 3-6 месяцев. Каждая

дозировка таблеток должна демонстрировать удовлетворительные характеристики стабильности и растворения в течение срока хранения, что является дорогостоящим и трудоемким. Кроме того, для порошка во флаконе важно продемонстрировать тщательное смешивание порошка и разбавителя.

- 5 Способы и устройства, описанные в настоящем изобретении, позволяют получить одну дозировку таблеток, а различные аликвоты можно использовать для удовлетворения потребностей в различных дозах, необходимых в исследовании. В альтернативном варианте способы и устройства, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть использованы, например, при добавлении необходимого количества порошка АФИ и
- 10 смешивании с разбавителем. Данные о долгосрочной стабильности не требуются, поскольку подготовка дозы происходит непосредственно перед введением дозы. Препарат также можно хранить в устройствах, описанных в данном изобретении, и применять на следующий день.

- Как правило, клинические исследования проводят с участием субъекта, принимающего
- 15 внутрь твердую лекарственную форму, запиваемую 8 унциями (примерно 226,8 г) воды. Указанное количество воды гарантирует, что твердая лекарственная форма распадается и диспергируется в желудочной среде. Это обеспечивает максимальную возможность всасывания лекарственного средства. Наибольшее всасывание АФИ происходит в тонком кишечнике (двенадцатиперстной кишке, тощей кишке и подвздошной кишке). Тонкий
- 20 кишечник имеет максимальную площадь поверхности благодаря наличию микроворсинок для всасывания питательных веществ и лекарственных средств. Эмульгаторы, такие как соли желчных кислот, также присутствуют в тонком кишечнике. Эти эмульгаторы способствуют растворению и последующему всасыванию в тонком кишечнике.

- В обычной домашней обстановке пациенты не всегда могут принимать лекарства с 8
- 25 унциями (примерно 226,8 г) воды. Вариабельность времени приема внутрь и вариабельность содержимого желудка также могут влиять на распадаемость и растворение принятой таблетки. Способы и устройства, описанные в настоящем изобретении, превращают твердую лекарственную форму в гомогенную смесь или суспензию, то есть распад и диспергирование завершены и на них не влияет

вариабельность желудка. Поэтому общая доза является доступной для всасывания при переходе содержимого из желудка в тонкий кишечник. Это имеет особое значение для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном. В результате удастся избежать любой вариабельности по причине физиологических изменений желудка. Также
5 возможно, что общую принимаемую дозу снижают по причине эффективности такой доставки дозы, что приводит к экономии затрат.

Для многих твердых лекарственных форм имеются указания для пациента или лица, осуществляющего уход, измельчать таблетку и смешивать ее с полутвердой пищей или посыпать содержимым капсул полутвердую пищу и перемешивать. Способы и устройства,
10 раскрытые в настоящем изобретении, позволяют смешивать суспендированные лекарственные средства с полутвердой пищей. В некоторых вариантах реализации устройство содержит съемную нижнюю половину. Это позволяет использовать ложку для переноса содержимого из устройства в полость рта. Полутвердая пища включает, но без ограничения, детские смеси, яблочное пюре, авокадо, бананы и консервированные
15 фрукты.

Способы и устройства, описанные в настоящем изобретении, позволяют пациенту или лицу, осуществляющему уход, имитировать волнообразное движение желудка человека, но с большей силой и частотой. Это обеспечивает более быстрый и тесный контакт между жидкой фазой и суперразрыхлителями, присутствующими в таблетке, что приводит к
20 быстрому распаду таблетки с образованием суспензии.

Как правило, заявки на регистрацию нового лекарственного препарата, поданные в регуляторные органы, должны включать план педиатрических исследований. Для реализации такого плана требуется безвредный для детей состав с целью проведения ранних исследований по разработке препарата. Способы и устройства, раскрытые в
25 настоящем изобретении, обеспечивают идеальное решение для проведения этих ранних исследований.

На фиг. 2 изображен цилиндрический пакет с линиями градуировки (справа) и двухкамерный пакет (слева). Суспензию можно перемешивать, затем равномерно распределять между камерой 1 и камерой 2. Двухкамерный пакет имеет шов ниже метки в

середине пакета. Смесительная камера 3 над меткой не имеет центрального шва и может быть использована для смешивания суспензии и содействия равномерному распределению суспензии между камерой 1 и камерой 2. Нижняя часть пакета может быть срезана с правой стороны для высвобождения содержимого камеры 1 (т.е. половины суспензии) или с левой стороны для высвобождения содержимого камеры 2 (т.е. другой половины суспензии).

На фиг. 3 изображен двухкамерный пакет, аналогичный пакету на фиг. 1 и 2. Показана линия, указывающая на уровень суспензии в двух нижних камерах.

На фиг. 4А изображен контейнер. На фиг. 4В и 4С показан более прочный второй контейнер или опорная вставная трубка для использования с раскрытыми в настоящем изобретении контейнерами. Указанная опорная трубка обеспечивает жесткость корпуса контейнера. Эти опорные трубки облегчают введение таблетки и жидкой среды в контейнер. Опорная трубка предпочтительно может иметь конический конец, обеспечивающий гладкую установку. Опорная трубка может содержать колпачок или переходную канюлю шприца. Опорная трубка может иметь закрытое дно (фиг. 4В) или открытое дно (фиг. 4С). Опорная трубка также может быть использована для облегчения выливания содержимого контейнера.

На фиг. 5 изображена сжимаемая открытая горловина контейнера.

На фиг. 6А показан контейнер, имеющий плоское дно, горловину с резьбой и градуировочные деления на гибком силиконовом корпусе. Резьба на этом контейнере может быть соединена с флаконом с рецептурным препаратом (например, флаконом с рецептурным препаратом из желтого стекла, 18 мм), как показано на фиг. 6В и 6С.

На фиг. 7А показан контейнер со средней плоской частью и прямым отверстием. На фиг. 7В показан контейнер со средней изогнутой частью и прямым отверстием. На фиг. 7С показан контейнер со средней плоской частью и прямым отверстием. На фиг. 7D показан контейнер с прямым отверстием.

На фиг. 9 изображены переходная канюля шприца и этапы способа извлечения гомогенной смеси или суспензии из контейнера.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее изобретение по 5 объему или сущности конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов реализации и что тем самым не предполагается ограничение объема настоящего изобретения. Кроме того, нужно понимать, что можно прибегать к различным другим 10 вариантам реализации, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1

Твердые лекарственные формы не подходят многим пациентам, особенно детям, по причине большого размера таблеток или капсул, неприятного вкуса и неподходящей 15 дозировки. Результатом лечения зачастую являются отсутствие приверженности пациента режиму приема препарата и неэффективность лечения. Затруднения при проглатывании наблюдаются не только у пациентов детского возраста. В других субпопуляциях пациентов, например, у пожилых людей или лиц с нарушениями после инсульта, также могут быть полезны лекарственные формы, разработанные специально для детей.

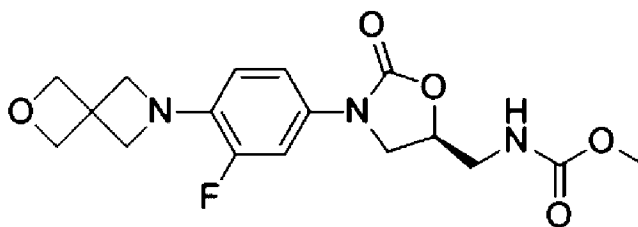
20 В настоящее время для размалывания, дробления или измельчения твердых лекарственных форм используют несколько методов. Например, для этого используются устройства для дробления, деления, истирания и измельчения в порошок, каждое из которых имеет свои недостатки.

Проблемы способов, широко используемых для дробления, размалывания или 25 измельчения твердых лекарственных форм, включают, но без ограничения: (1) измельченные таблетки хранятся бестарно, а операция измельчения таблеток сопровождается рассыпанием/потерей препарата; (2) в большинстве случаев порошок, полученный при измельчении таблеток, не является однородным и имеет значительные

различия в размере частиц; (3) при введении части (аликвоты) этого порошка нельзя гарантировать введение нужной дозы; (4) применяются несколько этапов, включая промывку различных частей оборудования; и (5) указанные способы являются слишком трудоемкими для ежедневного повторения. Кроме того, активный ингредиент может быть
5 неравномерно распределен по таблетке (Wagner-Hattler 2020).

В одном исследовании 94 здоровых добровольца разделили по десять таблеток гидрохлоротиазида с дозировкой 25 мг. В общей сложности вручную разделили 1752 таблетки, при этом в 41,3 % случаев наблюдалось отклонение от идеальной массы более чем на 10 %, а в 12,4 % случаев отклонение составило более 20 % (McDevitt 1998).

- 10 В другом исследовании изучали манипуляции с лекарственными формами медсестрами в больничных условиях. Были получены следующие результаты: (1) в 40 манипуляциях с таблетками 25 (62,5 %) таблеток были разделены, 12 (30 %) диспергированы, одна (2,5 %) измельчена, одна (2,5 %) разломлена вручную, и также была выполнена одна (2,5%) манипуляция, в которой таблетку сначала разделили пополам, а затем диспергировали; (2)
- 15 манипуляцию повторяли в трех (11,5%) из 25 манипуляций с таблетками, в которых таблетку разделяли, (3) в двух случаях таблетка раскрошилась при разделении, а в третьем случае таблетка была разделена неравномерно; и (4) в ходе еще девяти (34,6%) манипуляций также получали визуально различимый порошок при разделении таблетки (Richey 2013).
- 20 В следующем примере применяли коммерчески доступный делитель таблеток (Walgreens) для деления таблеток TBI-223 с немедленным высвобождением (IR) с дозировкой 600 мг на четыре части для изучения точности такого способа.



TBI-223

Результаты:

Целую таблетку первоначально разделили на две половины, затем разделили первую половину и вторую половину с получением четырех частей. При делении первой половины получали части неравного размера и при этом наблюдалось значительное
5 раздробление материала таблеток. Деление второй половины привело к меньшему раздроблению, но получаемые части также были неравны по размеру. Четыре полученные части взвешивали, а затем количественно определяли ТВИ-223 спектрофотометрическим методом по УФ поглощению. Масса разделенных частей приведена ниже в таблице 1.

Кроме того, полностью интактную таблетку растворяли и разбавляли 0,1 н НСl, а
10 полученный раствор фильтровали через полиэфирсульфоновые (ПЭС) шприцевые фильтры и анализировали методом УФ-спектроскопии. Результат для интактной таблетки составил 99,8 % от теоретического значения (теоретическое значение = 600 мг). Это свидетельствует о том, что данный способ подходит для рассматриваемого препарата. Ту же процедуру выполняли для четырех частей разделенной таблетки, и полученные данные
15 приведены в таблице 1, которые демонстрируют очень плохую воспроизводимость как в весовых испытаниях, так и при анализе методом УФ-спектроскопии. Четыре части таблетки сильно различались по размеру, массе и содержанию ТВИ-223, что подтверждалось результатами визуального наблюдения, анализа массы частей таблетки и анализа методом УФ-спектроскопии. Относительное стандартное отклонение (RSD) для
20 четырех частей таблетки составило 33,5. Данный способ деления и дозирования был неприемлемым из-за различий в количестве активного ингредиента в образцах.

Таблица 1

	Масса	Процент от теоретического значения
Интактная таблетка	0,75127 г	99,8
Часть 1 разделенной таблетки	0,12903 г	66,9
Часть 2 разделенной таблетки	0,27129 г	141,8
Часть 3 разделенной таблетки	0,19327 г	101,0

Часть 4 разделенной таблетки	0,15267 г	80,6
------------------------------	-----------	------

Пример 2

Таблетку TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 10 мл воды смешивали в силиконовой пробирке, и таблетку подвергали полному распаду. Затем добавляли 14 мл сиропа НФ.

- 5 Это не объемный способ приготовления, при этом конечный объем составляет приблизительно 25 мл.

Также готовили плацебо, состоящее из 10 мл воды и 14 мл сиропа НФ.

- Четыре аликвоты суспензии по 4 мл отбирали с помощью пероральных шприцев-дозаторов Ваха объемом 5 мл и проводили анализ аликвот на содержание активного ингредиента с помощью ВЭЖХ. Полученные данные приведены в таблице 2.
- 10

- Было установлено, что пик консерванта сиропа НФ (метилпарабен) не разделился с пиком TBI-223 при анализе указанным методом. Поэтому из результата анализа образца вычитали результат анализа плацебо (интерференция). При использовании данного метода анализа результаты были незначительно высокими (106 %, вероятно, потому что суспензию готовили необъемным методом), но при этом относительное стандартное отклонение (RSD) для четырех исследованных аликвот было очень хорошим (1,1 %).
- 15

- Таким образом, авторы изобретения продемонстрировали, что доставка суспензии, приготовленной из таблеток TBI-223 IR, является хорошим способом доставки неполной дозы в сравнении с простым делением таблеток, описанным в примере 1. Неполные дозы, доставляемые в форме суспензии, имеют RSD, равное 1,1 %, в сравнении с неполными дозами разделенной таблетки, которые имели RSD, равное 33 %, согласно примеру 1.
- 20
- Таким образом, воспроизводимость образца неполных доз, доставляемых в форме суспензии, была очень хорошей.

Таблица 2

	Объем	Процент от теоретического значения
Часть 1 диспергированной таблетки	4 мл	107,0

Часть 2 диспергированной таблетки	4 мл	105,5
Часть 3 диспергированной таблетки	4 мл	105,1
Часть 4 диспергированной таблетки	4 мл	107,3

Пример 3

Таблетку претоманида с дозировкой 200 мг разделяли согласно описанию из примера 1. Затем каждую часть испытывали на содержание претоманида с помощью ВЭЖХ.

5 Результаты:

Четыре части таблетки сильно различались по размеру, массе и содержанию претоманида, о чем свидетельствует визуальное наблюдение, масса частей и анализ с помощью ВЭЖХ. Данные представлены в таблице 3. Данный способ разделения и дозирования является неподходящим для пациентов из-за различий, наблюдаемых между пациентами.

10 Результаты были аналогичны результатам, полученным для таблетки ТВІ-223 в примере 1.

Таблица 3

	Масса	Процент от теоретического значения
Часть 1 разделенной таблетки	92,5 г	90,0
Часть 2 разделенной таблетки	106,5 г	102,8
Часть 3 разделенной таблетки	131,4 г	128,9
Часть 4 разделенной таблетки	79,5 г	77,1

Пример 4

Готовили следующие препараты. Порошковая смесь, используемая в препаратах А, В и С, содержала 0,55 г загустителя на основе метилцеллюлозы средней молекулярной массы (Methocel™ А4С), 2 г тростникового сахара и 2 г смеси для приготовления напитков с искусственными ароматизаторами (Tang®), которая включает следующие ингредиенты: сахар, фруктозу, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, мальтодекстрин, фосфат кальция, гуаровую и ксантановую камеди, пирофосфорнокислый натрий и

20 бутилированный гидроксианизол (ВНА)).

Препарат А:

1. Порошковую смесь переносили в силиконовый пакет с колпачком с резьбой с таблеткой TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды.
2. Пакет закрывали колпачком, при этом незначительно сдавливая пакет для удаления
5 некоторой части воздуха из свободного пространства.
3. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых частиц.
4. Таблетку непрерывно перемешивали и сжимали вручную до полного распада материала таблетки и получения однородной суспензии. Материал таблетки полностью
10 распадался в течение примерно 14 минут.

Препарат В:

1. Порошковую смесь переносили в силиконовый пакет с колпачком с резьбой с таблеткой TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды.
- 15 2. Пакет закрывали колпачком, при этом незначительно сдавливая пакет для удаления некоторой части воздуха из свободного пространства.
3. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых частиц.
4. С помощью ложки (можно использовать любой твердый предмет) таблетку
20 измельчали воздействием направленного сверху вниз измельчающего усилия на пакет.
5. Полученную смесь перемешивали и сжимали вручную до получения однородной суспензии, что произошло примерно через 6-7 минут.

Препарат С:

- 25 1. Порошковую смесь переносили в силиконовый пакет с колпачком с резьбой с таблеткой TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды.
2. Пакет закрывали колпачком, при этом незначительно сдавливая пакет для удаления некоторой части воздуха из свободного пространства.
3. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых
30 частиц.
4. Смесь выдерживали в течение 15 минут.

5. Оставшуюся таблетку измельчали ложкой воздействием направленного сверху вниз измельчающего усилия на пакет.
6. Полученную смесь перемешивали и сжимали вручную до получения однородной суспензии в течение примерно 4-5 минут.
- 5 Наиболее быстрый способ приготовления препаратов А, В и С включал измельчение таблеток через силиконовый пакет с помощью ложки или другого твердого предмета, который выполнялся менее чем за 10 минут.

Порошковая смесь, используемая в препаратах D, E, F и H, содержала 0,27 г загустителя на основе метилцеллюлозы средней молекулярной массы (MethocelTM A4C), 2 г тростникового сахара и 2 г смеси для приготовления напитков с искусственным ароматизатором (Tang[®]).

10

Препарат D:

1. Порошковую смесь переносили в силиконовый пакет с колпачком с резьбой с таблеткой TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды.
- 15 2. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых частиц.
3. Смесь выдерживали в течение около 4-5 минут, затем таблетку кратковременно перемешивали и сжимали вручную, при этом таблетка не распадалась. После выдерживания в течение еще 4-5 минут таблетка все еще не распадалась. Только примерно через 23 минуты таблетка полностью распадалась.

20

Препарат E:

1. Таблетку TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды добавляли в силиконовый пакет с колпачком с резьбой.
2. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых
- 25 частиц.
3. Смесь выдерживали в течение примерно 4-5 минут.
4. Таблетку перемешивали и сжимали вручную до полного распада материала таблетки и получения однородной суспензии. Материал таблетки полностью распадался менее чем за 30 секунд.

5. Добавляли порошковую смесь и перемешивали, и сдавливая части таблеток вручную до получения однородной суспензии в течение около 1 минуты.

Препарат F:

1. Порошковую смесь переносили в силиконовый пакет с колпачком с резьбой с
5 таблеткой TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды.
2. Содержимое пакета перемешивали и сжимали для смачивания всех твердых частиц.
3. Смесь выдерживали в течение примерно 30 минут после кратковременного перемешивания и сжимания частей таблеток вручную, таблетка полностью распадалась.

10 Препарат G:

1. Таблетку хлорталидона Фарм. США с дозировкой 25 мг и 8 мл воды добавляли в продолговатую трубку и перемешивали. Почти сразу же получали смесь из распавшейся таблетки.

15 Препарат H:

1. Таблетку TBI-223 IR с дозировкой 600 мг и 20 мл воды добавляли в силиконовый пакет с колпачком с резьбой.
2. Смесь выдерживали в течение примерно 3 минут, а затем части таблетки
кратковременно перемешивали и сжимали вручную в течение 30 секунд, и смесь
20 выдерживали в течение еще 2 минут. После кратковременного перемешивания и
сдавливания таблетка полностью распадалась и получали однородную суспензию
примерно через 5 минут.
3. Добавляли порошковую смесь и содержимое перемешивали и сдавливали вручную
до получения однородной суспензии в течение около 2 минут.

25

В каждом из вышеуказанных препаратов доза смешанной суспензии могла быть удалена с помощью дозирующей ложки или шприца.

Приведенные выше результаты демонстрируют, что диспергирование твердой
30 лекарственной формы с образованием в результате гомогенной суспензии перед

добавлением порошковой смеси, как показано для препарата Е, предпочтительнее добавления порошковой смеси до диспергирования твердой лекарственной формы, как показано для препарата D.

5 **Пример 5**

В одноразовый пакет, показанный слева на фиг. 1 или фиг. 2, добавляли таблетку и 10 мл воды. Содержимое одноразового пакета механически перемешивали вручную, например, путем сдавливания лекарственной формы, чтобы измельчить таблетку. Для того, чтобы отмерить аликвоту половины гомогенной суспензии (около 5 мл), которую можно ввести пациенту, использовали градуировочные линии. В альтернативном варианте определенное количество воды могло быть добавлено таким образом, чтобы общий объем содержимого, добавляемого в пакет, составлял 10 мл, при этом 5 мл гомогенной суспензии могло быть введено пациенту.

Пример 6

В одноразовый пакет, показанный слева на фиг. 1 или фиг. 2, добавляли таблетку и порошковую смесь, состоящую из загустителя на основе метилцеллюлозы и сахара и искусственный ароматизатор, и 10 мл воды. Содержимое одноразового пакета механически перемешивали вручную, например, путем сдавливания лекарственной формы, чтобы измельчить лекарственную форму с получением однородной суспензии. Для того, чтобы отмерить аликвоту половины гомогенной суспензии (около 5 мл), которую можно ввести пациенту, использовали градуировочные линии. В альтернативном варианте определенное количество воды могло быть добавлено таким образом, чтобы общий объем содержимого, добавляемого в пакет, составлял 10 мл, при этом 5 мл гомогенной суспензии могло быть введено пациенту.

25 **Пример 7**

В одноразовый пакет, показанный справа на фиг. 1 или фиг. 2, добавляли таблетку и 10 мл воды. Содержимое одноразового пакета механически перемешивали вручную, например, путем сдавливания лекарственной формы, чтобы измельчить таблетку. Нижняя часть пакета имеет две идентичные камеры. Суспензию распределяли так, что в каждой камере

содержался один и тот же объем суспензии, в результате чего доставка с одной стороны представляет собой половину от общего объема. Часть гомогенной суспензии в одной камере может быть введена пациенту.

Пример 8

- 5 В одноразовый пакет, показанный справа на фиг. 1 или фиг. 2, добавляли таблетку и порошковую смесь, состоящую из загустителя на основе метилцеллюлозы и сахара и искусственный ароматизатор, и 10 мл воды. Содержимое одноразового пакета механически перемешивали вручную, например, путем сдавливания лекарственной формы, чтобы измельчить лекарственную форму с образованием гомогенной суспензии.
- 10 Нижняя часть пакета имеет две идентичные камеры. Суспензию распределяли так, что в каждой камере содержался один и тот же объем, в результате чего доставка с одной стороны представляет собой половину от общего объема. Часть гомогенной суспензии в одной камере может быть введена пациенту.

Пример 9

- 15 Использовали дозатор, который содержал тонкий, мягкий, гибкий пакет с круглым дном, имеющий сверху отверстие. Также использовали жесткую коническую трубку, имеющую по меньшей мере 2 отверстия. Жесткую коническую трубку вставляли в дозатор. Затем в отверстие жесткой конической трубки вносили лекарственный препарат и жидкость. Жесткая коническая трубка имеет отверстие сверху и снизу аналогично корпусу,
- 20 показанному на фиг. 4C. Поэтому, когда жесткую коническую трубку удаляли из дозатора, практически весь лекарственный препарат и жидкость оставались в дозаторе. Лекарственный препарат и жидкость смешивали в дозаторе с получением гомогенной суспензии.

Пример 10

- 25 Определенные группы пациентов могут испытывать трудности с распадом и диспергированием таблеток при физических манипуляциях без помощи электронного устройства. Поэтому выполнена оценка электронных устройств, ускоряющих этот процесс. Количество времени, необходимое для распада и диспергирования таблетки в

жидкой среде с использованием ручных физических манипуляций и физических манипуляций с применением механизма, рассчитывали и сравнивали, как указано ниже.

А. Ручной процесс в контейнере.

В контейнер, изображенный на фиг. 11, добавляли таблетку претоманида с дозировкой 200 мг, а затем 10 мл воды. Контейнер изготовлен из гибкого материала и по форме похож на контейнер, изображенный на фиг. 7D. Таблетку и воду в устройстве перемешивали путем встряхивания, сдавливания, растирания и сжатия таблетки между большим пальцем и остальными пальцами человека. Таблетка распадалась и однородно диспергировалась в воде примерно через 2 минуты.

10 В. Вибрационное устройство

Для обеспечения вибрационной силы для диспергирования таблетки использовали электронный вибратор Vombombda, номер модели S10100-50. В тот же контейнер, показанный для препарата А, добавляли таблетку претоманида с дозировкой 200 мг, а затем 10 мл воды. Контейнер помещали в вибратор, как показано на фиг. 12, и включали вибратор. Частота вибраций была намного выше, чем при ручном встряхивании.

Неожиданно было обнаружено, что таблетки не распадалась и не диспергировались даже после 3 минут перемешивания в вибраторе.

С. Вихревой встряхиватель

В тот же контейнер, показанный для препарата А выше, добавляли таблетку претоманида с дозировкой 200 мг и 10 мл воды. Контейнер устанавливали на вихревой встряхиватель (Thermolyne Maxi Mix, Thermo Fisher Scientific). Принципами перемешивания вихревого встряхивателя являются вибрации, встряхивание, поверхностная эрозия, сдвиг, встряхивание и растирание таблетки в воде. Гомогенную суспензию получали через 2,5 минуты. Неожиданно было обнаружено, что эффективное устройство для диспергирования таблеток требует сочетания нескольких принципов смешивания.

Пример 11

Использовали устройство, содержащее два ролика, как показано на фиг. 13. Эти ролики вращаются одновременно, но в противоположных направлениях. Для приложения механической силы к контейнеру, рычаг можно поворачивать по часовой стрелке и против часовой стрелки. Это обеспечивает однородное перемешивание таблетки.

Пример 12

В контейнер добавляли таблетку и порошковую смесь, состоящую из загустителя метилцеллюлозы и сахара с искусственным ароматизатором и 10 мл воды. Контейнер прикрепляли к электрической машине, которая обеспечивает одно или более из следующих сил: вибрационная сила, сила встряхивания, механическая сила, сила трения и/или механическое давление на гибкую секцию контейнера. Пример контейнера и электрической машины показан на фиг. 14. Эта машина содержит колпачок, силиконовую камеру для диспергирования таблеток, вибрационный узел и подставку.

Пример 13

Порошковые смеси получали, как описано в таблице 4.

Таблица 4															
	Концентрация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Суспендирующий агент/загуститель															
T1 (комбинация камеди: гуаровая камедь, гуммиарабик, ксантановая камедь) (растворимо в холодной воде)	0,1-0,5 %							x							x
T2 (микрокристаллическая целлюлоза)	2 %	x												x	
T3 (гуммиарабик)	0,2 %		x										x		
T4 (гуаровая камедь) (растворимо в холодной воде)	0,1-0,5 %			x								x			
T5 (ксантановая камедь)	5 %				x						x				
T6 (модифицированный кукурузный крахмал)	2,5 %					x				x					
T7 (мальтодекстрин)	4 %						x		x						
Блокатор горького вкуса															
B1 (ClearTaste)	0,01-1 %	x				x						x			
B2 (TruClear)	5 %		x				x				x		x		
B3 (Bitterend)	0,002 – 0,02 %			x				x		x				x	
B4 (блокатор горького вкуса N)	0,002 – 0,02 %				x				x						x
Ароматизатор															
F0 (без ароматизатора)															
F1 (ананас)	0,06 %	x					x								x
F2 (апельсин)	0,2 %		x					x						x	
F3 (карамель)	1 %			x					x				x		
F4 (яблоко)	0,5 %				x					x		x			
F5 (жевательная резинка)	0,05-0,4 %					x					x				
Подсластитель															
S1 (сахар или сахароза)	50 %	x				x						x			
S2 (сахарин)	0,07 %		x				x				x		x		
S3 (сукралоза)	0,01 %			x				x		x				x	
S4 (аспартам)	0,015 %				x				x						x
Противомикробная система															

Таблица 4															
	Концентрация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
A1 (метилпарабен и сорбат калия)	0,04 % парабена и 0,08 % сорбата	x		x		x		x		x		x		x	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):193-197.

5 Richey, Roberta H et al. "Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to pediatric practice but is not supported by guidelines or evidence." *BMC pediatrics* vol. 13 81. 21 May 2013.

Sharma N, Pahuja S and Sharma N: Immediate release tablets: a review. *Int J Pharm Sci & Res* 2019; 10(8): 3607-18. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3607-18.

10 Wagner-Hattler L, Québatte G, Keiser J, et al. Study of drug particle distributions within mini-tablets using synchrotron X-ray microtomography and superpixel image clustering. *Int J Pharm*. 2020;573:118827.

Департамент здравоохранения и социальных служб США Центр оценки и исследований лекарственных препаратов (CDER) «Отраслевое руководство в отношении таблеток, растворяющихся во рту», декабрь 2008 г.

15 * * *

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными вариантами реализации настоящего изобретения, описанными выше, поскольку возможны вариации конкретных вариантов реализации, которые все еще включены в объем прилагаемых пунктов формулы изобретения.

20 Настоящее изобретение будет дополнительно описано, без ограничения, следующими пронумерованными параграфами:

1) Способ получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы, включающий

- 25 а) получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат,
- б) добавление твердой лекарственной формы в контейнер,

- с) добавление в контейнер жидкости,
d) смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой лекарственной формы с образованием в результате гомогенной смеси;
- 5 причем
контейнер содержит по меньшей мере одну гибкую секцию, и
 способ осуществляют в месте оказания помощи субъекту и/или
 в контейнер добавляют одну или более дополнительных твердых
лекарственных форм, и/или
- 10 при этом гомогенная смесь предназначена для введения субъекту и
 (i) субъект представляет собой человека или отличное от человека
 животное,
 (ii) количество лекарственного препарата, вводимого или
 подлежащего введению субъекту, определяется характеристиками субъекта,
- 15 (iii) субъект принимает участие в клиническом исследовании,
 (iv) субъект является субъектом детского возраста, или
 (v) субъект является субъектом пожилого возраста.
- 2) Способ по параграфу 1, отличающийся тем, что указанная гомогенная смесь
представляет собой гомогенную суспензию.
- 20 3) Способ по параграфу 1 или 2, отличающийся тем, что на стадии d) обеспечивают
диспергирование указанной твердой лекарственной формы.
- 4) Способ по любому из параграфов 1-3, отличающийся тем, что жидкость
представляет собой воду, необязательно 1-50 мл, 1-20 мл, 1-10 мл или 1-5 мл воды.
- 5) Способ по любому из параграфов 1 - 4, отличающийся тем, что указанный
25 лекарственный препарат представляет собой таблетку с немедленным
высвобождением (IR), таблетку, растворяющуюся в полости рта (ODT), или
диспергируемую таблетку (DT).
- 6) Способ по любому из параграфов 1-5, отличающийся тем, что указанная твердая
лекарственная форма содержит разрыхлитель.
- 30 7) Способ по любому из параграфов 1-6, отличающийся тем, что перемешивание
включает приложение силы к контейнеру.

- 8) Способ по параграфу 7, отличающийся тем, что указанная сила представляет собой вибрационную силу, встряхивающую силу, механическую силу, силу трения и/или механическое давление.
- 5 9) Способ по параграфу 7 или 8, отличающийся тем, что силу прилагают к гибкой секции контейнера.
- 10) Способ по любому из параграфов 7-9, отличающийся тем, что указанную силу прилагает человек, причем необязательно субъектом является человек.
- 11) Способ по любому из параграфов 7-9, отличающийся тем, что указанная сила прилагается машиной.
- 10 12) Способ по параграфу 11, отличающийся тем, что машина включает встряхивающий механизм, вибрационный механизм, механизм для обеспечения механической силы, механизм для обеспечения силы трения и/или механизм для обеспечения механического давления.
- 13) Способ по параграфу 11 или 12, отличающийся тем, что указанная сила
- 15 представляет собой по меньшей мере механическую силу и вибрационную силу.
- 14) Способ по любому из параграфов 1-13, отличающийся тем, что контейнер включает градуировки, при этом необязательно градуировки имеют шаг 0,5 мл или менее, 0,75 мл или менее, 1,0 мл или менее, 1,5 мл или менее, 2,0 мл или менее, 3,0 мл или менее, 4,0 мл или менее, 5,0 мл или менее или 10 мл или менее, 0,5 мл, 0,75
- 20 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл, 5,0 мл или 10 мл.
- 15) Способ по любому из параграфов 1-14, отличающийся тем, что контейнер включает первую камеру, вторую камеру и смесительную камеру, причем первая камера и вторая камера имеют равные объемы, и первая камера соединена со смесительной камерой, и вторая камера соединена со смесительной камерой.
- 25 16) Способ по параграфу 15, дополнительно включающий распределение гомогенной смеси таким образом, что в первой камере и во второй камере присутствуют одинаковые объемы.
- 17) Способ по любому из параграфов 15-16, дополнительно включающий введение гомогенной смеси из первой камеры пациенту, нуждающемуся в этом, или перенос
- 30 гомогенной смеси из первой камеры.

- 18) Способ по любому из параграфов 1-17, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма представляет собой твердую пероральную лекарственную форму.
- 5 19) Способ по любому из параграфов 1-18, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна гибкая секция включает гибкую пленку, например, полиэтиленовую пленку или силиконовую пленку.
- 20) Способ по любому из параграфов 1-19, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит отверстие на верхнем конце.
- 10 21) Способ по параграфу 20, отличающийся тем, что отверстие образовано противоположными боковыми краями, выполненными с возможностью обратимого соединения друг с другом.
- 15 22) Способ по параграфу 21, отличающийся тем, что противоположные боковые края встречаются в двух углах, и края представляют собой более прочную гибкую пленку, так что одновременное приложение давления к обоим краям приводит к образованию большего отверстия при приложении такого давления.
- 23) Способ по любому из параграфов 1-22, отличающийся тем, что указанный контейнер не содержит жестких секций.
- 24) Способ по любому из параграфов 1-23, отличающийся тем, что по меньшей мере одна внешняя поверхность контейнера содержит плоскую поверхность.
- 20 25) Способ по любому из параграфов 1-24, отличающийся тем, что контейнер содержит внешний нижний конец, включающий средство для установки в вертикальном положении, при этом необязательно средство для установки в вертикальном положении представляет собой присоску или стабилизирующее основание.
- 25 26) Способ по любому из параграфов 1-25, отличающийся тем, что контейнер содержит внутренний нижний конец, включающий сужающееся дно, полусферическое дно или коническое дно.
- 27) Способ по любому из параграфов 1-26, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит ручку.
- 30 28) Способ по любому из параграфов 1-27, отличающийся тем, что контейнер содержит по меньшей мере две части, при этом первая часть имеет первое

отверстие и второе отверстие, и вторая часть имеет третье отверстие, при этом второе отверстие выполнено с возможностью присоединения к третьему отверстию и образования с ним герметичного соединения с формированием контейнера.

5 29) Способ по любому из параграфов 1-28, отличающийся тем, что контейнер содержит внутреннюю сторону и внешнюю сторону, причем внутренняя сторона и/или внешняя сторона имеют выпуклости, грубую текстуру, выступы, кольца, спирали, точки, рельефные поверхности и/или борозды.

10 30) Способ по любому из параграфов 1-29, отличающийся тем, что указанный контейнер является окрашенным или непрозрачным для предотвращения проникновения света, или контейнер необязательно является непроницающим свет, при этом необязательно свет является ультрафиолетовым светом.

31) Способ по любому из параграфов 1-30, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит средство для обратимого закрытия и герметизации указанного контейнера.

15 32) Способ по любому из параграфов 1-31, отличающийся тем, что контейнер содержит отверстие и колпачок, выполненный с возможностью обратимого закрытия отверстия.

20 33) Способ по параграфу 32, отличающийся тем, что колпачок представляет собой колпачок с резьбой, и отверстие представляет собой отверстие с резьбой, так что колпачок и отверстие образуют герметичное соединение, когда контейнер закрыт.

34) Способ по любому из параграфов 32-33, отличающийся тем, что колпачок содержит ложку.

35) Способ по любому из параграфов 32-33, отличающийся тем, что колпачок представляет собой переходную канюлю шприца.

25 36) Способ по любому из параграфов 20-35, отличающийся тем, что указанный способ включает присоединение переходной канюли шприца к отверстию.

37) Способ по любому из параграфов 20, 35-36, отличающийся тем, что указанный способ включает присоединение шприца к переходной канюле шприца и извлечение определенного количества гомогенной смеси из контейнера.

- 38) Способ по любому из параграфов 1-37, отличающийся тем, что контейнер включает тонкий гибкий полимер, необязательно полиэтилен, полиэтилентерефталат или полипропилен.
- 5 39) Способ по любому из параграфов 1-38, дополнительно включающий установку в контейнер жесткой опорной трубки.
- 40) Способ по любому из параграфов 1-39, дополнительно включающий введение твердой лекарственной формы и жидкости в жесткую опорную трубку и последующее извлечение жесткой опорной трубки из контейнера перед перемешиванием твердой лекарственной формы.
- 10 41) Способ по любому из параграфов 1-40, дополнительно включающий формирование закрытого и герметичного контейнера.
- 42) Способ по любому из параграфов 1-41, отличающийся тем, что контейнер и колпачок каждый независимо состоят из одного или более инертных материалов, которые не вступают во взаимодействие с лекарственным препаратом.
- 15 43) Способ по любому из параграфов 1-42, дополнительно включающий отделение аликвоты гомогенной смеси.
- 44) Способ по любому из пп. 1-43, дополнительно включающий введение гомогенной смеси или аликвоты гомогенной смеси субъекту, нуждающемуся в этом, с осуществлением в результате лечения субъекта.
- 20 45) Способ по параграфу 44, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъекта детского возраста или субъекта, страдающего дисфагией.
- 46) Способ по параграфу 44 или 45, отличающийся тем, что субъект страдает микробной инфекцией.
- 25 47) Способ по параграфу 46, в котором указанная микробная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.
- 48) Способ по любому из параграфов 1-47, дополнительно включающий добавление в контейнер порошковой смеси, при этом указанная порошковая смесь содержит загуститель.
- 30 49) Способ по параграфу 48, отличающийся тем, что порошковую смесь добавляют в контейнер после образования гомогенной смеси.
- 50) Порошковая смесь, содержащая загуститель.

51) Порошковая смесь по п. 50, отличающаяся тем, что загуститель представляет собой метилцеллюлозу, метилцеллюлозу средней молекулярной массы или загуститель, который обеспечивает вязкость 400 сПз при концентрации 2% в воде.

5 52) Порошковая смесь согласно параграфу 50 или 51, отличающаяся тем, что порошковая смесь дополнительно содержит загуститель, сахар или ароматизатор.

53) Контейнер для применения при превращении твердой лекарственной формы в гомогенную смесь в месте оказания помощи субъекту, включающий

- 10 а) по меньшей мере одну гибкую секцию,
b) средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера и
c) градуировки.

54) Контейнер по п. 53, отличающийся тем, что градуировки имеют шаг 0,5 мл или менее, 0,75 мл или менее, 1,0 мл или менее, 1,5 мл или менее, 2,0 мл или менее, 3,0 мл или менее, 4,0 мл или менее, 5,0 мл или менее или 10 мл или менее, 0,5 мл, 0,75 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл, 5,0 мл или 10 мл.

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1) Способ получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы, включающий

5 а) получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат,
 б) добавление твердой лекарственной формы в контейнер,
 в) добавление в контейнер жидкости,
 д) смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой
10 лекарственной формы с получением в результате гомогенной смеси;
при этом контейнер содержит по меньшей мере одну гибкую секцию, и указанный способ осуществляют в месте оказания помощи субъекту.

2) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная гомогенная смесь представляет собой гомогенную суспензию.

15 3) Способ по п. 1, отличающийся тем, что на стадии d) обеспечивают диспергирование указанной твердой лекарственной формы.

4) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная жидкость представляет собой воду, необязательно 1-50 мл, 1-20 мл, 1-10 мл или 1-5 мл воды.

5) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат
20 представляет собой таблетку с немедленным высвобождением (IR), таблетку, растворяющуюся в полости рта (ODT), или диспергируемую таблетку (DT).

6) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма содержит разрыхлитель.

7) Способ по п. 1, отличающийся тем, что смешивание включает приложение силы к
25 указанному контейнеру.

8) Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанная сила представляет собой вибрационную силу, встряхивающую силу, механическую силу, силу трения и/или механическое давление.

9) Способ по п. 7, отличающийся тем, что силу прилагают к гибкой секции
30 контейнера.

- 10) Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанную силу прилагает человек, причем необязательно субъектом является человек.
- 11) Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанная сила прилагается машиной.
- 5 12) Способ по п. 11, отличающийся тем, что машина включает встряхивающий механизм, вибрационный механизм, механизм для обеспечения механической силы, механизм для обеспечения силы трения и/или механизм для обеспечения механического давления.
- 10 13) Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанная сила представляет собой по меньшей мере механическую силу и вибрационную силу.
- 14) Способ по п. 1, отличающийся тем, что контейнер включает градуировки, причем необязательно градуировки имеют шаг 0,5 мл или менее, 0,75 мл или менее, 1,0 мл или менее, 1,5 мл или менее, 2,0 мл или менее, 3,0 мл или менее, 4,0 мл или менее, 5,0 мл или менее или 10 мл или менее, 0,5 мл, 0,75 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл, 5,0 мл или 10 мл.
- 15 15) Способ по п. 1, отличающийся тем, что контейнер включает первую камеру, вторую камеру и смесительную камеру, причем первая камера и вторая камера имеют равные объемы, и первая камера соединена со смесительной камерой, и вторая камера соединена со смесительной камерой.
- 20 16) Способ по п. 15, дополнительно включающий распределение гомогенной смеси таким образом, что в первой камере и второй камере присутствуют одинаковые объемы.
- 17) Способ по п. 15, дополнительно включающий введение гомогенной смеси из первой камеры пациенту, нуждающемуся в этом, или перенос гомогенной смеси из первой камеры.
- 25 18) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная твердая лекарственная форма представляет собой твердую пероральную лекарственную форму.
- 19) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна гибкая секция включает гибкую пленку, например, полиэтиленовую пленку или силиконовую пленку.
- 30 20) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит отверстие на верхнем конце.

- 21) Способ по п. 20, отличающийся тем, что отверстие образовано противоположными боковыми краями, выполненными с возможностью обратимого соединения друг с другом.
- 5 22) Способ по п. 21, отличающийся тем, что противоположные боковые края соединяются в двух углах, и края представляют собой более прочную гибкую пленку, так что одновременное приложение давления к обоим краям приводит к образованию большего отверстия при приложении такого давления.
- 23) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер не содержит жестких секций.
- 10 24) Способ по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере одна внешняя поверхность контейнера содержит плоскую поверхность.
- 25) Способ по п. 1, отличающийся тем, что контейнер содержит внешний нижний конец, который включает средство для установки в вертикальном положении, при этом необязательно средство для установки в вертикальном положении
- 15 представляет собой присоску или стабилизирующее основание.
- 26) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит внутренний нижний конец, включающий сужающееся дно, полусферическое дно или коническое дно.
- 27) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит ручку.
- 20 28) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит по меньшей мере две части, при этом первая часть имеет первое отверстие и второе отверстие, и вторая часть имеет третье отверстие, при этом указанное второе отверстие выполнено с возможностью присоединения к третьему отверстию и образования с ним герметичного соединения с формированием контейнера.
- 25 29) Способ по п. 1, отличающийся тем, что контейнер содержит внутреннюю сторону и внешнюю сторону, причем внутренняя сторона и/или внешняя сторона имеют выпуклости, грубую текстуру, выступы, кольца, спирали, точки, рельефные поверхности и/или борозды.
- 30 30) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер является окрашенным или непрозрачным для предотвращения проникновения света, или контейнер

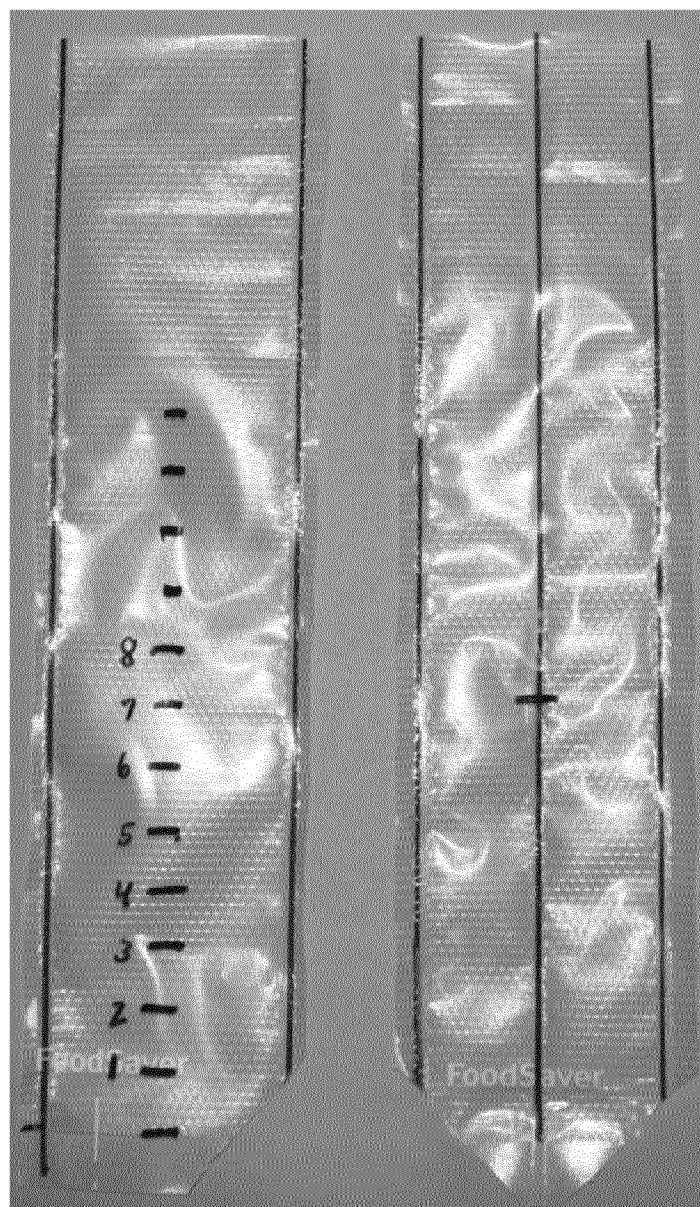
необязательно является непропускающим свет, при этом свет является ультрафиолетовым светом.

- 31) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера.
- 5 32) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер содержит отверстие и колпачок, выполненный с возможностью обратимого закрытия отверстия.
- 33) Способ по п. 32, отличающийся тем, что колпачок представляет собой колпачок с резьбой, и отверстие представляет собой отверстие с резьбой, так что колпачок и отверстие образуют герметичное соединение, когда контейнер закрыт.
- 10 34) Способ по п. 32, отличающийся тем, что колпачок содержит ложку.
- 35) Способ по п. 32, отличающийся тем, что колпачок представляет собой переходную канюлю шприца.
- 36) Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный способ включает присоединение переходной канюли шприца к отверстию.
- 15 37) Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанный способ включает присоединение шприца к переходной канюле шприца и извлечение определенного количества гомогенной смеси из контейнера.
- 38) Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный контейнер включает тонкий гибкий полимер, необязательно полиэтилен, полиэтилентерефталат или
- 20 полипропилен.
- 39) Способ по п. 38, дополнительно включающий установку в контейнер жесткой опорной трубки.
- 40) Способ по п. 39, дополнительно включающий введение твердой лекарственной формы и жидкости в жесткую опорную трубку и последующее извлечение жесткой
- 25 опорной трубки из контейнера перед перемешиванием твердой лекарственной формы.
- 41) Способ по п. 32, дополнительно включающий формирование закрытого и герметичного контейнера.
- 42) Способ по п. 32, отличающийся тем, что контейнер и колпачок каждый независимо
- 30 состоят из одного или более инертных материалов, которые не вступают во взаимодействие с лекарственным препаратом.

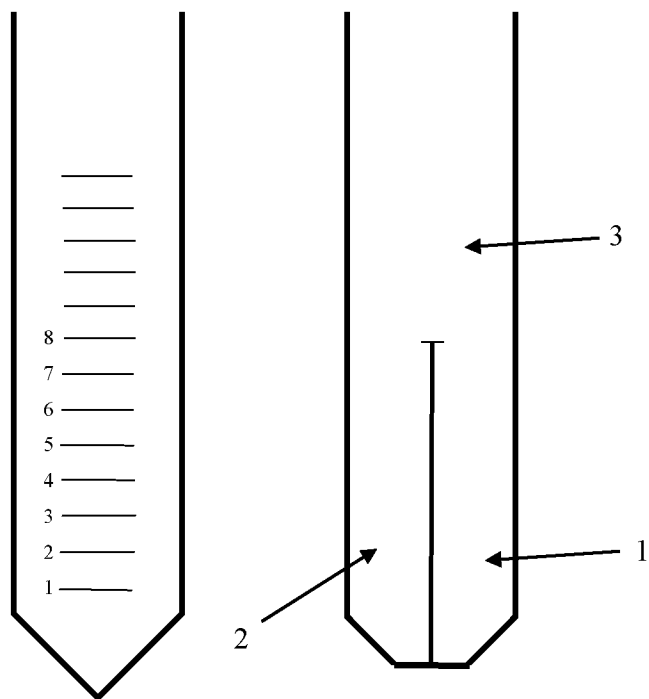
- 43) Способ по п. 1, дополнительно включающий отделение аликвоты гомогенной смеси.
- 44) Способ по п. 1, дополнительно включающий введение гомогенной смеси или аликвоты гомогенной смеси субъекту, нуждающемуся в этом, с осуществлением в результате лечения субъекта.
- 45) Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта детского возраста или субъекта, страдающего дисфагией.
- 46) Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанный субъект страдает микробной инфекцией.
- 47) Способ по п. 46, отличающийся тем, что микробная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.
- 48) Способ по п. 1, дополнительно включающий добавление в контейнер порошковой смеси, причем порошковая смесь содержит загуститель.
- 49) Способ по п. 48, отличающийся тем, что порошковую смесь добавляют в контейнер после образования гомогенной смеси.
- 50) Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект представляет собой: (а) человека, (b) отличное от человека животное, (с) субъекта, принимающего участие в клиническом исследовании, (е) субъекта детского возраста и/или (f) субъекта пожилого возраста.
- 51) Порошковая смесь, содержащая загуститель.
- 52) Порошковая смесь по п. 51, отличающаяся тем, что загуститель представляет собой метилцеллюлозу, метилцеллюлозу средней молекулярной массы или загуститель, который обеспечивает вязкость 400 сПз при концентрации 2% в воде.
- 53) Порошковая смесь по п. 51, отличающаяся тем, что указанная порошковая смесь дополнительно содержит загуститель, сахар или ароматизатор.
- 54) Контейнер для применения при превращении твердой лекарственной формы в гомогенную смесь в месте оказания помощи субъекту, включающий
- а) по меньшей мере одну гибкую секцию,
 - б) средство для обратимого закрытия и герметизации контейнера и
 - с) градуировки.

- 55) Контейнер по п. 54, отличающийся тем, что градуировки имеют шаг 0,5 мл или менее, 0,75 мл или менее, 1,0 мл или менее, 1,5 мл или менее, 2,0 мл или менее, 3,0 мл или менее, 4,0 мл или менее, 5,0 мл или менее или 10 мл или менее, 0,5 мл, 0,75 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл, 5,0 мл или 10 мл.
- 5 56) Способ получения гомогенной смеси из твердой лекарственной формы, включающий
- а) получение твердой лекарственной формы, содержащей лекарственный препарат,
- 10 б) добавление твердой лекарственной формы в контейнер,
- с) добавление в контейнер жидкости,
- д) смешивание твердой лекарственной формы с жидкостью с обеспечением диспергирования, распада, суспендирования и/или растворения твердой лекарственной формы с образованием в результате гомогенной смеси;
- причем контейнер содержит по меньшей мере одну гибкую секцию, и гомогенная
- 15 смесь предназначена для введения субъекту, при этом (а) субъект представляет собой отличное от человека животное, (б) количество вводимого или подлежащего введению субъекту лекарственного препарата определяется характеристиками субъекта, (с) в контейнер добавляют одну или более дополнительных твердых лекарственных форм, (d) субъект принимает участие в клиническом исследовании, (е) субъект является субъектом
- 20 детского возраста и/или (f) субъект является субъектом пожилого возраста.

ФИГ. 1

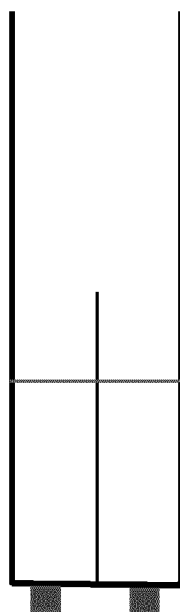


ФИГ. 2

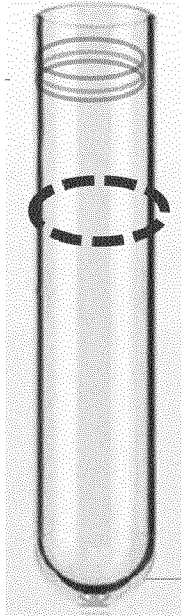


3/11

ФИГ. 3



ФИГ. 4А



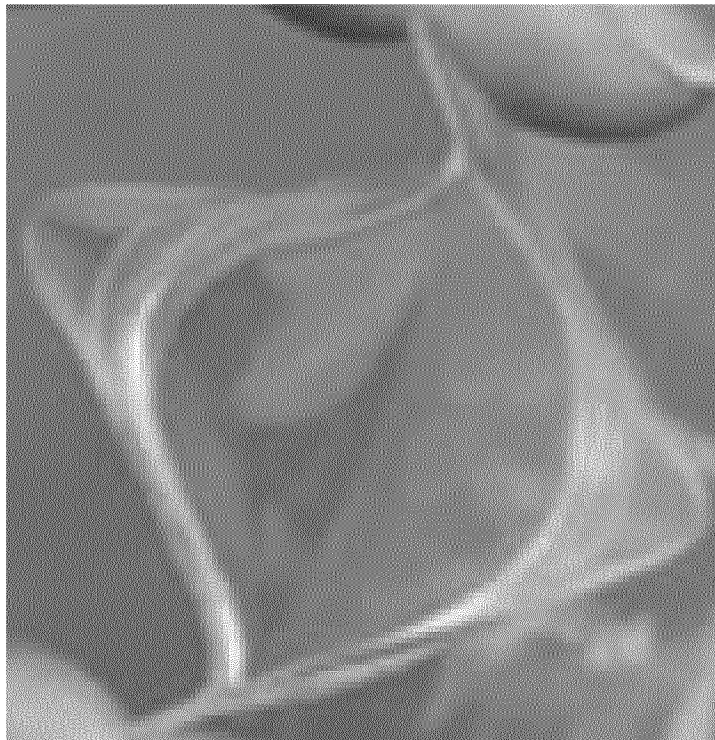
ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



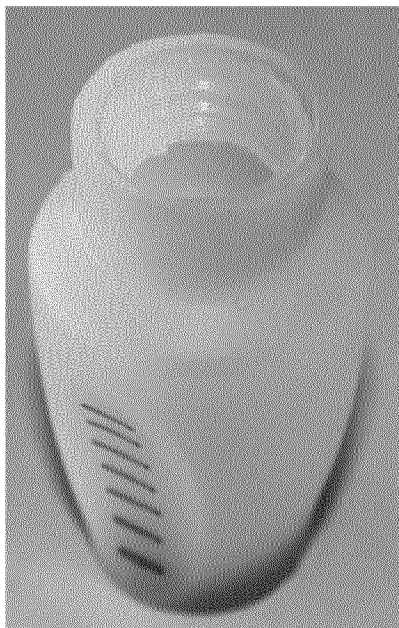
ФИГ. 5



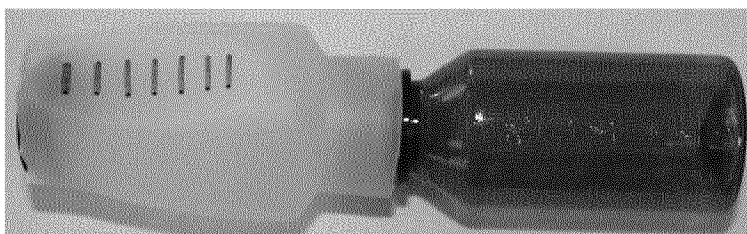
ФИГ. 6В



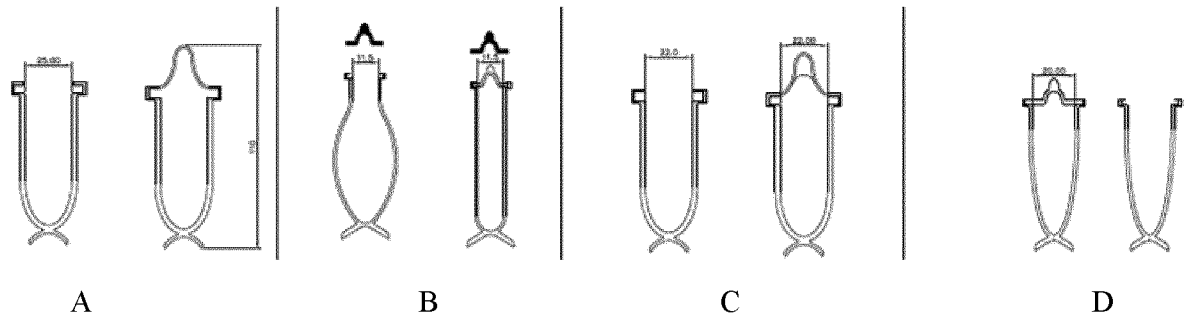
ФИГ. 6А



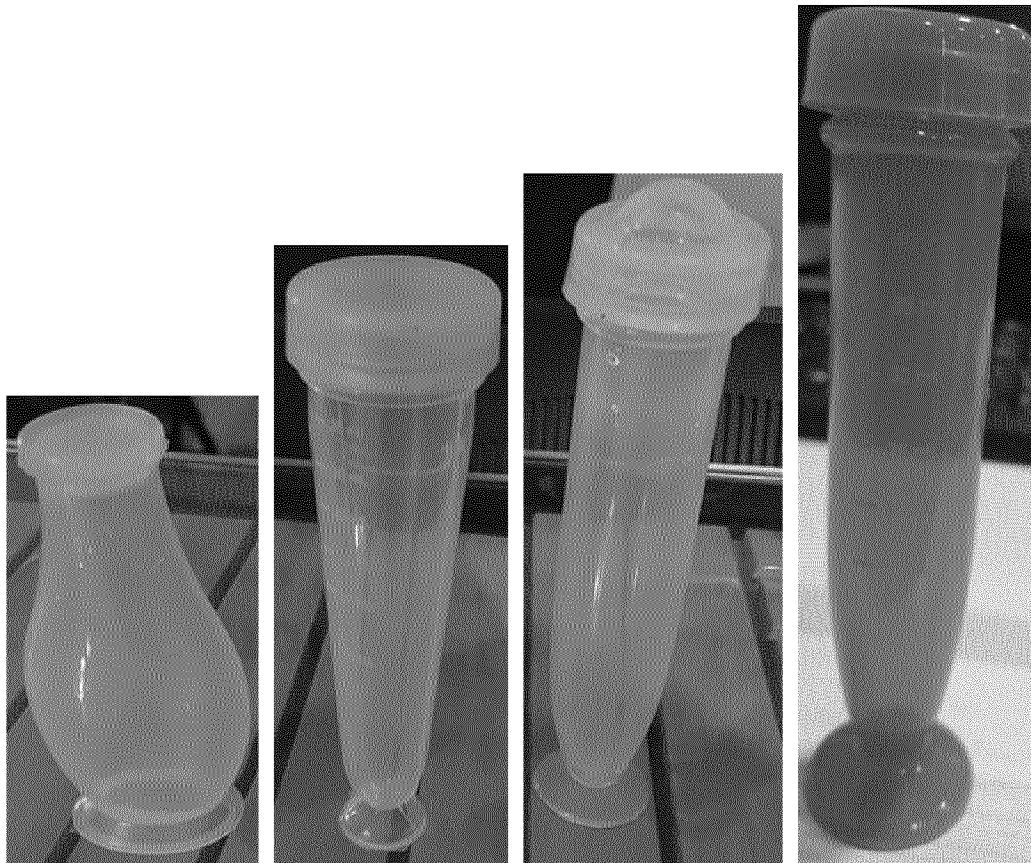
ФИГ. 6С



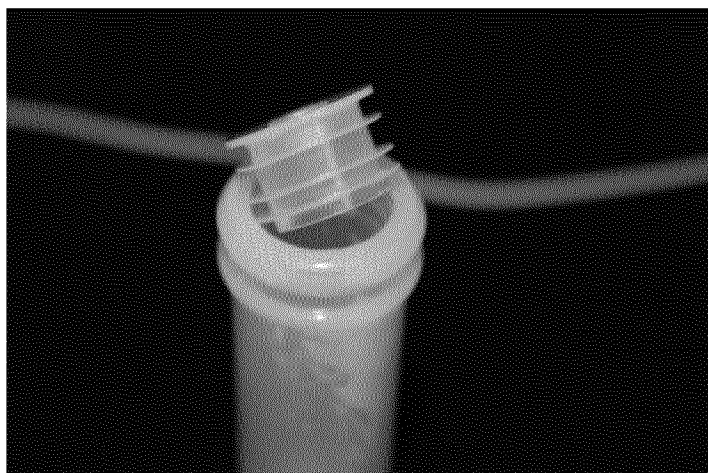
ФИГ. 7



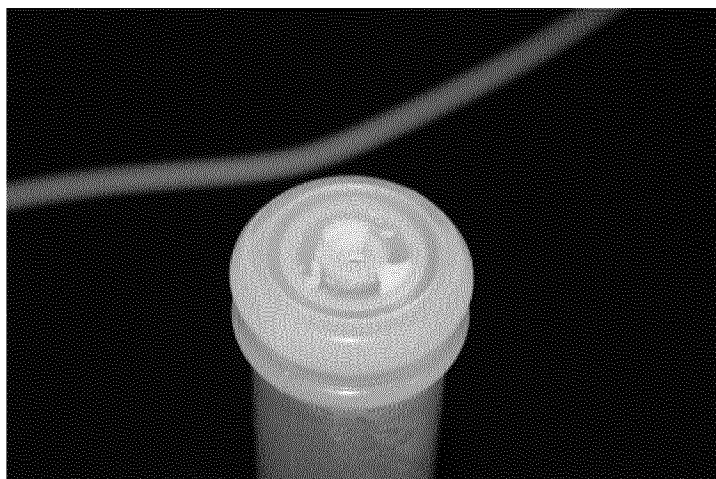
ФИГ. 8



Фиг. 9А



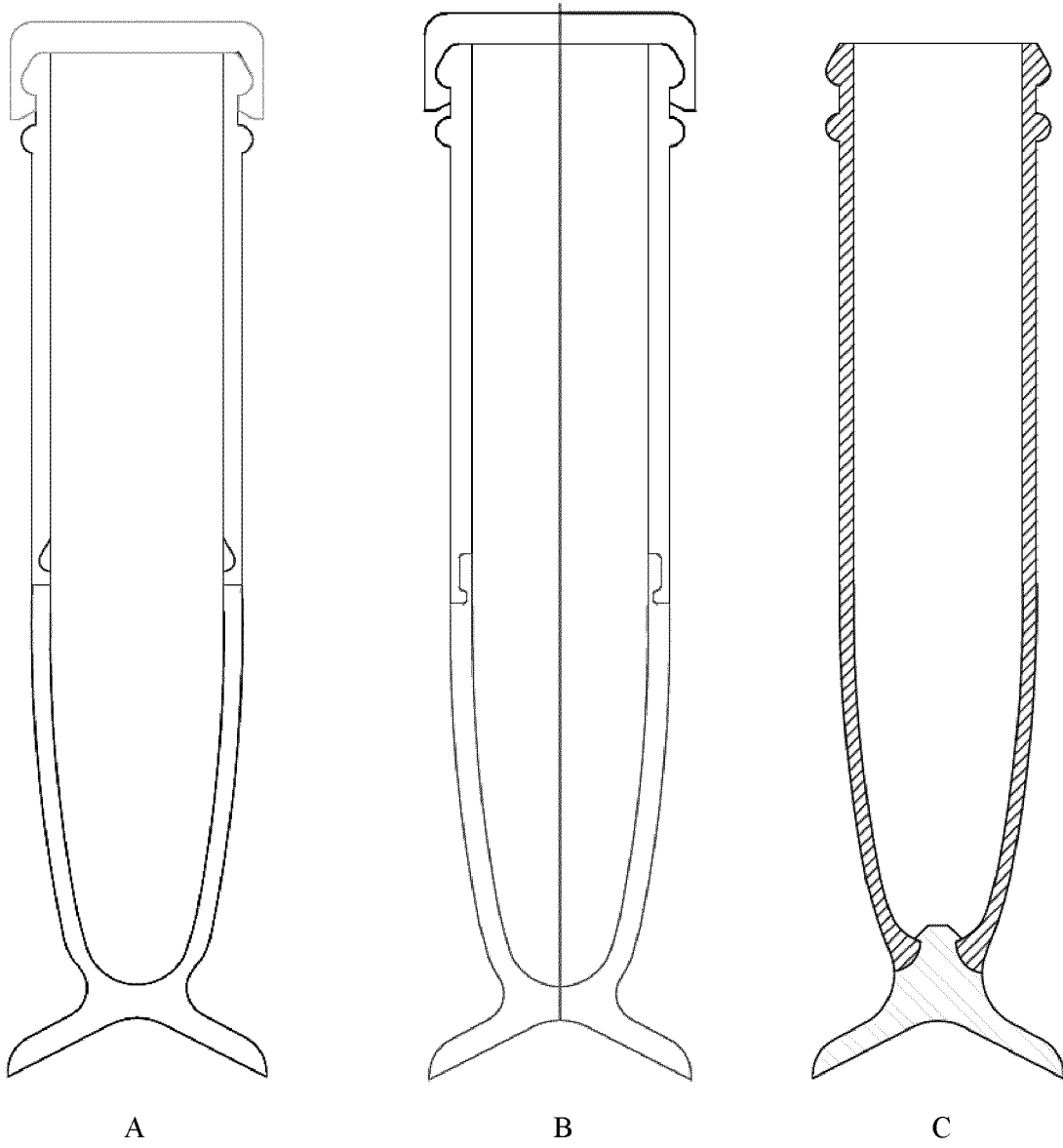
Фиг. 9В



Фиг. 9С

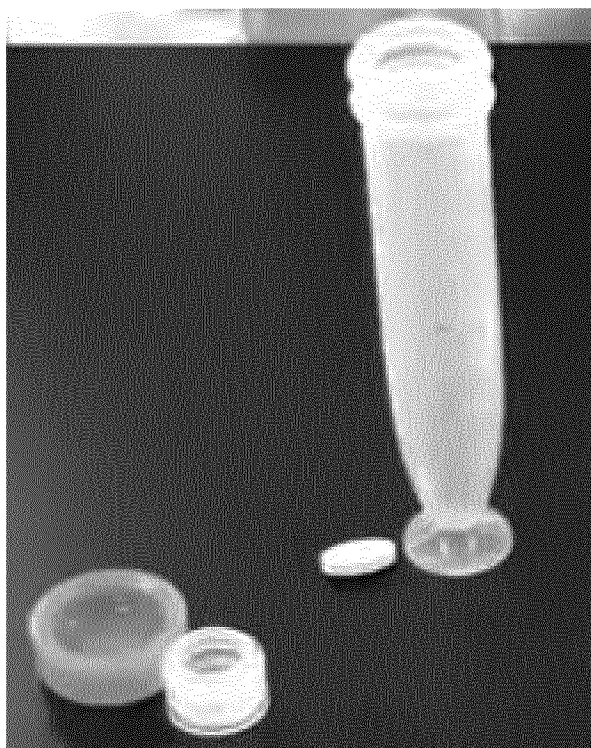


ФИГ. 10



9/11

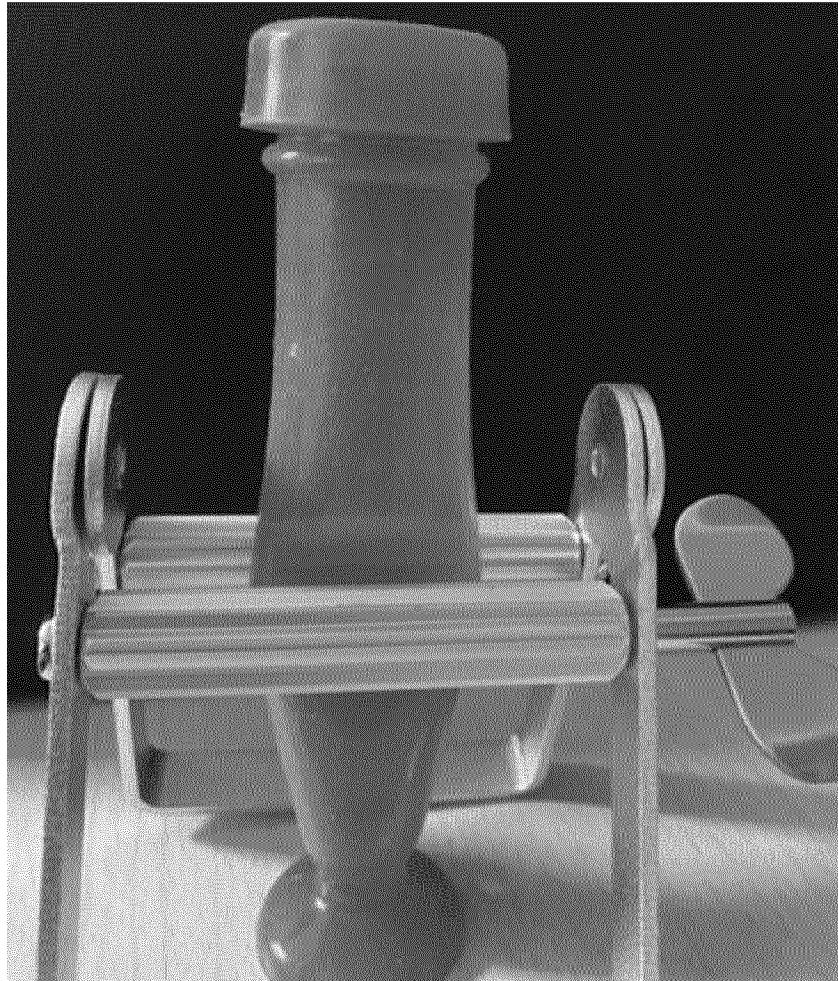
ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14

