

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391878** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.02.20**

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.01.26**

---

(54) **ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

---

(31) **21154125.5**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.01.28**

**Пучков Максим (СН), Хааг Роланд  
(DE), Пфистер Марк (СН)**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/051799**

(74) Представитель:

(87) **WO 2022/162023 2022.08.04**

**Безрукова О.М. (RU)**

(71) Заявитель:

**ГАЛВИТА АГ (СН)**

---

(57) Изобретение относится к способу получения структурированных на матрице частиц носителя, имеющих первичную и вторичные внутренние структуры, включающему стадии: а) объединение материала носителя с материалом матрицы с образованием первичных структур и вторичных внутренних структур; б) трансформирование материала матрицы; с) удаление трансформированного материала матрицы; и d) получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры. Далее, изобретение относится к частице носителя, имеющей вторичные внутренние структуры, получаемой с помощью способа по изобретению. Способ по изобретению может быть далее использован для получения прессованного вещества носителя, посредством использования дополнительной стадии прессования частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, для получения прессованного вещества носителя. Далее, изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей частицу носителя или прессованное вещество носителя, полученной способом по изобретению.

**202391878**

**A1**

**A1**

**202391878**

## **Твердые фармацевтические композиции и способы их получения**

Изобретение относится к способу получения структурированных на матрице частиц носителя, имеющих первичную и вторичные внутренние структуры, включающему а) объединение материала носителя с материалом матрицы с образованием первичных структур и вторичных внутренних структур; б) трансформирование материала матрицы; с) удаление трансформированного материала матрицы; и д) получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры. Далее, изобретение относится к частицам носителя, имеющим вторичные внутренние структуры, получаемым с помощью способа по изобретению. Способ по изобретению может быть также использован для получения прессованного вещества носителя посредством использования дополнительной стадии прессования частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, для получения прессованного вещества носителя. Кроме того, изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей частицы носителя или прессованное вещество носителя, полученной способом согласно изобретению.

Доставка лекарственных средств, содержащихся в твердых фармацевтических композициях, предъявляет ряд требований к конструктивному исполнению композиции. Время распадаемости твердой фармацевтической композиции обуславливает задержку начала терапевтического эффекта. Максимальная дозировка лекарственного вещества в твердой фармацевтической композиции ограничена способностью фармацевтической композиции к нагрузке лекарственным средством. Недостаточная механическая стабильность может неблагоприятно повлиять на срок хранения твердой фармацевтической композиции. Проглатывание твердой фармацевтической композиции может быть проблематичным для пациентов, в частности, педиатрических и/или гериатрических пациентов.

Улучшение желательного свойства доставки лекарственного средства, содержащегося в твердой фармацевтической композиции, обычно приводит к нежелательному влиянию на другое свойство твердой фармацевтической композиции. Например, нерыхлые, механически стабильные твердые фармацевтические композиции обычно имеют более длительное время распадаемости (см. например, Kitazawa, S. et al., 1975, *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 27(10), 765–770), но их может быть сложно проглотить.

Структурированные на матрице частицы носителя лекарственного средства широко используются в настоящее время для доставки лекарственных средств и

применяются для направленной специфичной (например, тканеспецифичной) доставки активных фармацевтических компонентов (см. например, Rosenholm, J. M., et al., 2010 *Nanoscale*, 2(10), 1870-1883). Технические приемы получения частиц носителя, представляющих собой полые частицы в жидкостях, известны из уровня техники (см. например, WO1999047253; Donath, E., et al., 1998, *Angewandte Chemie International Edition*, 37(16), 2201-2205). Однако, до настоящего времени не уделялось внимание применению частиц носителя для улучшения свойств твердой фармацевтические композиции во вводимой лекарственной форме.

Таким образом, существует потребность в улучшенных средствах и способах получения твердых фармацевтических композиций, обладающих желательными свойствами доставки лекарственного средства.

Вышеописанная техническая проблема решается с помощью вариантов осуществления изобретения, раскрытых в настоящей заявке, как определено в формуле изобретения.

Соответственно, изобретение относится, в частности, к следующим вариантам осуществления:

1. Способ получения частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, включающий следующие стадии:
  - a) объединение материала носителя с материалом матрицы, при котором формируется первичная структура материала носителя, окружающая материал матрицы;
  - b) трансформирование материала матрицы;
  - c) удаление трансформированного материала матрицы; и
  - d) получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры.
2. Способ по варианту осуществления изобретения 1, где материал матрицы представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.
3. Способ по варианту осуществления изобретения 1 или 2, где материал носителя представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.
4. Способ по варианту осуществления изобретения 3, где материал носителя и материал матрицы представляют собой неорганические соли или состоят в

основном из неорганических солей.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое осаждение, наложение и/или кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1 или 5, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры 600°C - 1200°C.
7. Способ по варианту осуществления изобретения 6, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры 600°C - 900°C.
8. Способ по варианту осуществления изобретения 6 или 7, где стадия трансформирования материала матрицы включает прокаливание.
9. Способ по любому из вариантов осуществления 6-8, где стадия трансформирования материала матрицы включает последующее добавление воды.
10. Способ по варианту осуществления изобретения 9, где добавление воды является экзотермической реакцией.
11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, где удаление материала матрицы включает растворение трансформированного материала матрицы с формированием вторичных внутренних структур.
12. Способ по любому из вариантов осуществления 2-11, где материал матрицы включает карбонат кальция.
13. Способ по любому из вариантов осуществления 3-13, где материал носителя включает, по меньшей мере, одну соль и/или комплекс, который выбирают из группы, включающей фосфат кальция и фосфат магния.
14. Способ по варианту осуществления изобретения 13, где диаметр частиц носителя составляет 1-300 мкм.
15. Способ по варианту осуществления изобретения 13 или 14, где площадь поверхности частиц носителя находится между 15 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г.
16. Способ по любому из вариантов осуществления 13-15, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра в диапазоне  $\geq 0.2$  мкм и  $\leq 1.5$  мкм.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 13-16, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, находится в диапазоне от  $\geq 10\%$  до  $\leq 90\%$  от объема частицы.
18. Частица носителя с вторичными внутренними структурами, полученная способом по любому из вариантов осуществления изобретения 1-17.
19. Частица носителя по варианту осуществления изобретения 18, где частица носителя имеет способность к нагрузке лекарственным средством  $\geq 60\%$  (об/об).
20. Частица носителя по варианту осуществления изобретения 18 или 19, где частица носителя содержит терапевтическое средство.
21. Способ получения прессованного вещества носителя, включающий следующие стадии:
  - a)
    - i) получение частицы носителя по любому из вариантов осуществления изобретения 1-17, и/или
    - ii) обеспечение частицы носителя по любому из вариантов осуществления изобретения 18-20; и
  - b) прессование частиц носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, с получением прессованного вещества носителя.
22. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая частицу носителя по любому из вариантов осуществления изобретения 18-20 или прессованное вещество носителя, полученное по варианту осуществления изобретения 21.
23. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 22, прессованное вещество носителя, полученное по варианту осуществления изобретения 21, или частица носителя по варианту осуществления изобретения 20, где терапевтическое средство выбирают из группы анксиолитических средств, седативных средств, наркотических средств, средств-антидепрессантов, противомигренозных средств, противовоспалительных средств и противоинфекционных средств.
24. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 22 или 23, где твердая фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, один адъювант.

25. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 24, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей разрыхлители, лубриканты и вещества, улучшающие сыпучесть.
26. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 24 или 25, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей корригенты запаха, корригенты вкуса и корригенты внешнего вида.
27. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 26, где корригент вкуса выбирают из группы, включающей искусственные подсластители, модификаторы кислотности, смолы, производные целлюлозы, твердые жиры и соли.
28. Твердая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 22-27, прессованное вещество носителя, полученное по варианту осуществления изобретения 19, или частица носителя по варианту осуществления изобретения 20 для применения в лечении.
29. Твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 28, прессованное вещество носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28, или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28 для применения в лечении гериатрического заболевания или нарушения.
30. Твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 28, прессованное вещество носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28 или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28 для применения в лечении педиатрического заболевания или нарушения; или  
твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 29, прессованное вещество носителя для применения по варианту осуществления изобретения 29, или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 29, где гериатрическое заболевание или нарушение представляет собой гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение.
31. Твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 28, прессованное вещество носителя для

применения по варианту осуществления изобретения 28, или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28 для применения в лечении заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства; или

твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 29 или 30, прессованное вещество носителя для применения по варианту осуществления изобретения 29 или 30 или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 29 или 30, где педиатрическое заболевание или нарушение, гериатрическое заболевание или нарушение или гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

32. Твердая фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения 28, прессованное вещество носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28, или частица носителя для применения по варианту осуществления изобретения 28, для применения в лечении заболевания или нарушения у животных.
33. Твердая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 22-27, прессованное вещество носителя, полученное по варианту осуществления изобретения 21, или частица носителя по варианту осуществления изобретения 20 для применения в диагностических целях.
34. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 33, прессованное вещество носителя, полученное по варианту осуществления изобретения 33, или частица носителя по варианту осуществления изобретения 33 для применения при сцинтиграфии.

Соответственно, первый вариант осуществления изобретения относится к способу получения частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, включающему стадии а) объединение материала носителя с материалом матрицы, при котором формируется первичная структура материала носителя, окружающая материал матрицы; б) трансформирование материала матрицы; в) удаление трансформированного материала матрицы, и д) получение частиц носителя,

имеющих вторичные внутренние структуры.

Неожиданно было обнаружено, что частицы носителя проявляют желательные свойства доставки лекарственного средства, когда их получают с материалом матрицы, который подвергается трансформированию, как описано в настоящей заявке. И так, предложенные в настоящей заявке средства и способы могут быть использованы для оказания медицинской помощи пациентам, в особенности (но без ограничения) педиатрическим и гериатрическим пациентам. Улучшенные средства и способы, предложенные в настоящей заявке, позволяют получать твердые фармацевтические композиции с оптимизированными свойствами доставки лекарственного средства, включая, без ограничения, эффективность, безопасность, фармакокинетические свойства, физическую стабильность, химическую стабильность, способность к нагрузке лекарственным средством и/или время распадаемости.

В настоящей заявке термин «частица носителя» относится к материалу, который нетоксичен или, по существу, нетоксичен для субъекта, и может быть использован, чтобы улучшить желательное свойство твердой фармацевтической композиции, заключающееся в доставке лекарственного средства. Описанная в настоящей заявке частица носителя не обладает или, по существу, не обладает терапевтическим эффектом при введении субъекту, кроме случаев, когда данная частица нагружена терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке частица носителя не растворяется или, по существу, не растворяется в воде. Желательные свойства доставки лекарственного средства, присущие описанной в настоящей заявке твердой фармацевтической композиции, включают, без ограничения, эффективность, безопасность, фармакокинетические свойства (например, биодоступность), физическую стабильность, химическую стабильность, способность к нагрузке лекарственным средством, и/или время распадаемости. В некоторых вариантах осуществления изобретения желательными свойствами доставки лекарственного средства, присущими описанной в настоящей заявке твердой фармацевтической композиции, являются физическая стабильность, способность к нагрузке лекарственным средством, и время распадаемости. В некоторых вариантах осуществления изобретения желательными свойствами доставки лекарственного средства, присущими описанной в настоящей заявке твердой фармацевтической композиции, являются высокая способность к нагрузке лекарственным средством

твердой фармацевтической композиции (например, способность к нагрузке лекарственным средством  $\geq 50\%$ ,  $\geq 55\%$ ,  $\geq 60\%$ ,  $\geq 65\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 80\%$ , предпочтительно  $\geq 60\%$ , более предпочтительно между 60% и 85%, отношения объемов), малое время распадаемости твердой фармацевтической композиции (например,  $\leq 15$  с,  $\leq 14$  с,  $\leq 13$  с,  $\leq 12$  с,  $\leq 11$  с,  $\leq 10$  с, предпочтительно  $\leq 10$  с) и/или физическая стабильность (например, твердость таблетки  $\geq 200$  Н,  $\geq 210$  Н,  $\geq 220$  Н,  $\geq 230$  Н,  $\geq 240$  Н или  $\geq 250$  Н для таблетки диаметром 11 мм или  $\geq 40$  Н,  $\geq 50$  Н,  $\geq 60$  Н для таблетки диаметром 6 мм, предпочтительно  $\geq 50$  Н для таблетки диаметром 6 мм (см. например, Пример 4)). Частица носителя по изобретению может иметь любую форму, предпочтительно, частица носителя по изобретению имеет форму, сходную со сферой, сфероидом и/или гранулой (см. например, ФИГ. 1). Удаление материала матрицы может привести к образованию, по меньшей мере, одной поры в структуре, которая в остальных отношениях является практически однородной (см. например, ФИГ. 2). Частица носителя предпочтительно может образовывать полую структуру в сухой окружающей среде. По существу, описанная в настоящей заявке частица носителя не деформируется или, по существу, не деформируется при сушке.

В настоящей заявке термин «первичная структура» относится к слою материала-носителя, окружающему материал матрицы. В некоторых вариантах осуществления изобретения первичная структура содержит дополнительные структурные элементы (например, лепестки, как на ФИГ. 1), которые увеличивают площадь поверхности частицы носителя.

В настоящей заявке термин «вторичная внутренняя структура» относится к полую внутренней структуре (см. например, ФИГ. 2), где внутренняя поверхность полой внутренней структуры является плотной в точках инициации кристаллизации. Таким образом вторичная внутренняя структура обеспечивает возможность кристаллизации внутри частицы носителя.

В настоящей заявке термин «материал носителя» относится к материалу или смеси, который содержит исходный материал для частицы носителя по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения материал носителя, описанный в настоящем изобретении, является неорганической солью или содержит в значительной степени неорганическую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения материал носителя, описанный в настоящем изобретении, нерастворим или мало растворим в воде. В некоторых вариантах осуществления изобретения материал носителя растворяют в растворителе. В некоторых вариантах

осуществления изобретения материалом носителя или предшественником материала носителя является жидкость. В некоторых вариантах осуществления изобретения материал носителя, описанным в настоящем изобретении, является неполимером, либо содержит неполимер в существенной степени.

В настоящей заявке термин «материал матрицы» относится к твердому материалу, содержащему частицы, пригодные для того чтобы служить матрицей, дающей возможность образования первичной структуры частиц носителя. Частицы в материале матрицы предпочтительно имеют форму сфера, сфероида и/или гранулы. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы является неполимером, либо содержит неполимер в существенной степени. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в заявке материал матрицы имеет однородное или почти однородное распределение частиц. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в заявке материал матрицы имеет ширину распределения (определяемую по формуле:  $(D90 - D10)/D50$ ) около  $\leq 5$ , около  $\leq 4.5$ , около  $\leq 4$ , около  $\leq 3.5$ , около  $\leq 3$ , около  $\leq 2.8$ , около  $\leq 2.4$ , около  $\leq 2$ , около  $\leq 1.8$ , около  $\leq 1.6$ , около  $\leq 1.4$ , около  $\leq 1.2$ , около  $\leq 1$ , около  $\leq 0.9$ , около  $\leq 0.8$ , около  $\leq 0.7$ , около  $\leq 0.6$ , около  $\leq 0.5$ , около  $\leq 0.4$ , около  $\leq 0.3$ , около  $\leq 0.2$ , или около  $\leq 0.1$ . По существу, материалом матрицы является любой трансформируемый материал, который достаточно стабилен для удерживания материала носителя. Чтобы не допустить растворения материала матрицы во время стадии объединения материала носителя с материалом матрицы, следует использовать материал матрицы, малорастворимый в объединяющей жидкости. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы малорастворим в, по меньшей мере, одном органическом растворителе, выбранном из группы, включающей дихлорметан, диэтиловый эфир, толуол, этанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, сверхкритический  $\text{CO}_2$ , диметилкетон, 2-пропанол, 1-пропанол, насыщенные алканы, алкены, алкадиены, жирные кислоты, глицерол, силиконовые масла, гамма-бутиролактон и тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы малорастворим в воде. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы малорастворим в водном растворе, содержащем изменяющие растворимость вещества (например, в соленой воде). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «малорастворимый» в настоящей заявке относится к растворимости, составляющей при температуре  $25^\circ\text{C}$  около  $< 100$

мг/л, <80 мг/л, <60 мг/л, <40 мг/л, <20 мг/л, <10 мг/л, <9 мг/л, <8 мг/л, <7 мг/л, <6 мг/л, <5 мг/л, <4 мг/л, <3 мг/л, <2 мг/л, <1 мг/л, <0,9 мг/л, <0,8 мг/л, <0,7 мг/л, <0,6 мг/л, <0,5 мг/л, <0,4 мг/л, <0,3 мг/л, <0,2 мг/л, <100 мкг/л, <90 мкг/л, <80 мкг/л, <70 мкг/л, <60 мкг/л, <50 мкг/л, <40 мкг/л, <30 мкг/л, <25 мкг/л или <20 мкг/л.

В некоторых вариантах осуществления изобретения материал матрицы, описанный в настоящей заявке, содержит соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы содержит органическую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы является карбонатом или содержит карбонат в существенной степени. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы содержит основной оксид.

В настоящей заявке термин «трансформирование» относится к изменению свойств материала матрицы, по меньшей мере, посредством одной физической стадии и, по меньшей мере, одной химической стадии, что в сочетании делает возможным удаление материала матрицы. Физическая стадия «трансформирования» включает обеспечение материала энергией. В некоторых вариантах осуществления изобретения энергию приносят в форме повышения температуры и/или изменения давления. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая стадия «трансформирования» вызывает эндотермическую химическую реакцию в материале матрицы. Химическая стадия «трансформирования» включает обеспечение материала матрицы химическим средством. В некоторых вариантах осуществления изобретения реагент, обеспечиваемый на химической стадии «трансформирования», взаимодействует с материалом матрицы, но не взаимодействует или, по существу, не взаимодействует с материалом носителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения химический реагент, обеспечиваемый на химической стадии «трансформирования», предоставляют в жидкой, растворенной и/или газообразной форме.

Способ по изобретению обеспечивает возможность получения частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры. В некоторых вариантах осуществления изобретения эти вторичные внутренние структуры делают возможной высокую нагрузку лекарственным средством, потому что, без ограничения какой-либо теорией, частицы носителя могут быть нагружены лекарственным средством изнутри вторичных внутренних структур, а не только на поверхности частиц носителя. Загруженное средство или лекарство покидает носитель посредством

диффузии через пористую стенку носителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по изобретению позволяет получить частицы носителя, обладающие определенной стабильностью на участке-мишени (например, на слизистой оболочке пациента). Таким образом, эти частицы носителя могут оставаться на участке-мишени (например, посредством адгезии к слизистой оболочке) и обеспечивать специфичную доставку лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по изобретению позволяет получить частицы носителя, которые маскируют неприятный вкус загруженного средства, поскольку загруженное средство непрерывно высвобождается в месте всасывания. Скорость высвобождения загруженного средства может регулироваться геометрией материала матрицы и/или модификаторами скорости диффузии, такими, как разрыхлители. Вследствие этого, на участках перцепции (например, языке) неприятный вкус диффундирует в меньшей степени).

Вторичная внутренняя структура, описанная в настоящей заявке, обеспечивает эффективную нагрузку лекарственным средством изнутри частиц носителя. Далее, вторичная внутренняя структура доступна через поры, например, для загружающих растворителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по изобретению обеспечивает получение частиц носителя, которые могут быть загружены при меньшем усилии и/или обладают особенно высокой способностью к нагрузке лекарственным средством.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по изобретению обеспечивает получение частицы носителя, которая имеет в особенности большую площадь поверхности, что является благоприятным для сил, действующих между частицами. Эти силы действуют между частицами носителя в отсутствие воды и увеличивают механическую стабильность кластеров, образованных частицами носителя. Благодаря такой увеличенной механической стабильности снижается потребность в дополнительном стабилизирующем материале при применении частиц носителя в фармацевтических композициях, таких как твердые фармацевтические композиции, например, таблетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения силы, действующие между частицами носителя, полученными в соответствии со способом по изобретению, могут быть ослаблены с помощью воды, обеспечивая малое время распадаемости, фармацевтических композиций, таких как твердые фармацевтические композиции, например, таблетки, содержащие частицу носителя по изобретению.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению обеспечивает получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал матрицы представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.

В настоящей заявке термин «состоит в основном из» в контексте материала относится к, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% материала.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя и материал матрицы являются неорганическими солями или состоят в основном из неорганических солей.

Изобретатели обнаружили, что неорганические материалы/соли позволяют получать стабильные нетоксичные частицы носителя, имеющие вторичные внутренние структуры определенного желательного размера, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению обеспечивает получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал матрицы суспендируют в жидкости перед объединением материала носителя с материалом матрицы.

Материал матрицы может быть суспендирован в объединяющей жидкости

(например, воде) при перемешивании в реакционном сосуде (например, как описано в Примере 1). Установленная скорость перемешивания обеспечивает стабильное турбулентное перемешивание, препятствующее агломерации частиц и создающее возможность для индивидуальной обработки частиц.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает добавление материала матрицы, описанного в настоящей заявке, и материала носителя, описанного в настоящей заявке, в объединяющую жидкость. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке объединяющая жидкость представляет собой, по меньшей мере, один органический растворитель, выбранный из группы, включающей дихлорметан, диэтиловый эфир, толуол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, сверхкритический CO<sub>2</sub>, диметилкетон, 2-пропанол, 1-пропанол, насыщенные алканы, алкены, алкадиены, жирные кислоты, глицерол, силиконовые масла, гамма-бутиролактон и тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанной в настоящей заявке объединяющей жидкостью является вода. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке объединяющая жидкость является водным раствором, содержащим изменяющие растворимость вещества (например, соленой водой).

Для того чтобы не допустить растворения материала матрицы во время стадии объединения материала носителя с материалом матрицы, следует использовать соответствующее соотношение количества материала матрицы к количеству объединяющей жидкости. Такое соответствующее соотношение зависит от растворимости материала матрицы в объединяющей жидкости. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество материала матрицы и объединяющей жидкости выбирают таким образом, что в объединяющей жидкости растворено менее чем приблизительно 0,05% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,04% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,03% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,02% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,01% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,0095% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,009% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,0085% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,008% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,0075% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,007% (отношение объемов),

менее чем приблизительно 0,0065% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,06% (отношение объемов), менее чем приблизительно 0,0055% (отношение объемов), или менее чем приблизительно 0,005% (отношение объемов) материала матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое осаждение, наслоение, и/или кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.

В настоящей заявке термин «химическое осаждение» относится к процессу конверсии химического вещества из раствора в твердое вещество посредством преобразования вещества в нерастворимую форму.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя образуется при объединении предшественника материала носителя в химической реакции с поверхностью материала матрицы. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворимым предшественником материала носителя, описанного в настоящем изобретении, является фосфорная кислота.

Изобретатели обнаружили, степень конверсии имеет важное значение в вариантах осуществления изобретения, в которых материал носителя образуется при объединении предшественника материала носителя в химической реакции с поверхностью материала матрицы.

Далее, изобретатели обнаружили, что чрезмерно низкая степень конверсии может вызвать образование частиц с отверстиями или с разрывами оболочки, тогда как чрезмерно высокая степень конверсии может привести к уменьшению размера внутренней полости и к большему количеству кристаллов с внешней стороны, например, кристаллов дифосфат кальция, которые далее превращаются в пласты гидроксиапатита.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке степень конверсии находится между приблизительно 30% и приблизительно 60%, между приблизительно 35% и 55%, или между приблизительно 40% и приблизительно 50%.

Температура во время химического осаждения, описанного в настоящей заявке, может оказывать существенное влияние на материал.

Например, дифосфат кальция менее термодинамически стабилен, чем гидроксиапатит. Поэтому чрезмерно низкие температуры и быстрое или неконтролируемое добавление ортофосфорной кислоты к карбонату кальция будут провоцировать его осаждение и выход большего количества дифосфата кальция с образованием отдельных кристаллов, которые сложнее подвергать обработке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения температура во время химического осаждения составляет приблизительно 60°C или выше, предпочтительно приблизительно между 60°C и 100°C, более предпочтительно приблизительно между 70°C и 95°C, более предпочтительно приблизительно между 80°C и 95°C.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где растворимый предшественник материала носителя добавляют в растворе к материалу матрицы и распределяют на материале матрицы посредством добавления реактива, который превращает растворимый предшественник материала носителя в нерастворимый материал носителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворимым предшественником материала носителя, описанного в настоящем изобретении, является натрия фосфат или кальция хлорид (например, *as Despotović, R., et al., 1975, Calc. Tis Res. 18, 13–26*).

В настоящей заявке термин «наслоение» относится к техническому приему добавления, по меньшей мере, одного слоя носителя на материал матрицы.

Может быть использован любой прием наслоения, известный из уровня техники (см. например, *Decher, G. H. J. D., et al., 1992, Thin solid films (Тонкие твердые пленки), 210, 831-835; Donath, E., et al., 1998, Angewandte Chemie International Edition, 37(16), 2201-2205; Caruso, F, et al., 1998, Science, 282(5391), 1111-1114*). В некоторых вариантах осуществления изобретения для получения, по меньшей мере, одного слоя на материале матрицы, в частности, для получения многослойных пленок на материале матрицы, используют электростатические взаимодействия (например, описанные в публикации *Decher, G. H. J. D., et al., 1992, Thin solid films (Тонкие твердые пленки), 210, 831-835*), образование водородных связей (например, описанное в публикации *Such, G. K. et al., 2010, Chemical Society Reviews, 40(1), 19-29*), гидрофобные взаимодействия (например, описанные в публикации *Serizawa, T., Kamimura, S., et al., 2002, Langmuir, 18(22), 8381-8385*), и/или ковалентное взаимодействие (например, описанные в публикации *Zhang, Y., et al., 2003, Macromolecules, 36(11), 4238-4240*), электролитическое осаждение и гальванизация

(например, описанные в публикации Chandran, R., Panda, S.K. & Mallik, A. A short review on the advancements in electroplating of CuInGaSe<sub>2</sub> thin films (Краткий обзор достижений в области элетролитического осаждения тонких пленок CuInGaSe<sub>2</sub>). Mater Renew Sustain Energy 7, 6 (2018)).

В настоящей заявке термин «кристаллизация» относится к процессу конверсии химического вещества из пересыщенного раствора.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя добавляют в пересыщенном растворе к материалу матрицы и распределяют на материале матрицы, инициировав химическое осаждение.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое осаждение и кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое наложение и кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое осаждение и наложение материала носителя на материале матрицы.

Процесс химического осаждения может быть осуществлен посредством закачивания раствора предшественника материала матрицы на материал носителя или в жидкость, содержащую материал носителя (например, как описано в Примере 1). Во время этого процесса материал носителя может начать нарастать (например, в форме кристаллической слоистой структуры) на поверхности материала матрицы, образуя, таким образом, многослойный пласт. В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке материал матрицы преобразуют в материал носителя. В определенных вариантах осуществления изобретения в материал носителя преобразуют, по меньшей мере около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, или около 70% материала матрицы.

Химическое осаждение, наложение, и/или кристаллизация обеспечивают тонкое

и/или однородное распределение материала носителя на материале матрицы. Такое тонкое и/или однородное распределение влияет на образование вторичных внутренних структур.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению обеспечивает получение частиц носителя, имеющих особенно тонкие и/или однородные вторичные внутренние структуры, используя химическое осаждение, наложение, и/или кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры приблизительно от 600°C до 1200°C, предпочтительно приблизительно от 600°C до 900°C, предпочтительно приблизительно от 600°C до 839°C, предпочтительно приблизительно от 650°C до 700°C.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры от 840°C до 1200°C.

Условия могут быть оптимизированы, чтобы не допустить конденсации частиц на стадии нагревания, которая может привести к проблемам с восстановлением дисперсности. В некоторых вариантах осуществления изобретения отсутствует необходимость в добавлении дополнительных средств, чтобы не допустить конденсации частиц (см., например, Пример 1), тогда как в других вариантах осуществления во время и/или до стадии нагревания, описанной в настоящей заявке, добавляют вещества, препятствующие конденсации частиц (например, препятствующие спеканию вещества). Такие препятствующие спеканию вещества описаны, например, в публикации Okada, M., et al., 2014, *Journal of nanoparticle research*, 16(7), 1-9.

Описанное в настоящей заявке трансформирование материала матрицы может быть выполнено при любой подходящей температуре или в любом подходящем температурном интервале. Для того чтобы сделать возможным описанное в настоящей заявке трансформирование материала матрицы, устанавливают определенную минимальную подходящую для трансформирования температуру, например, около 210°C (например, если материалом матрицы являются карбонат серебра или золота), около 840°C (например, если материалом матрицы является карбонат кальция), около 900°C, около 1000°C, или около 1200°C (например, если

материалом матрицы является карбонат калия и/или натрия). Специалист может определить надлежащую минимальную подходящую температуру по температуре разложения материала матрицы. При повышенной температуре может сократиться время трансформирования, однако плавление материала носителя может нежелательным образом повлиять на частицы носителя, например, привести к неполному образованию частиц носителя или уменьшению твердости частиц носителя. Для того чтобы не допустить плавления материала носителя, максимальную подходящую температуру для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы устанавливают ниже температуры плавления материала носителя. Даже при температурах ниже температуры плавления материала носителя может происходить деформация и/или потеря желательных структур (например, лепестков на поверхности частицы носителя, см., например, ФИГ. 1), которые увеличивают площадь поверхности частиц носителя. Соответственно, в определенных вариантах осуществления изобретения максимальную подходящую температуру для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы устанавливают приблизительно на 100°C, приблизительно на 200°C, приблизительно на 400°C, приблизительно на 500°C, или приблизительно на 600°C ниже температуры плавления материала носителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры в диапазоне от приблизительно температуры разложения материала матрицы до приблизительно температуры плавления материала носителя, предпочтительно от приблизительно температуры разложения материала матрицы до температуры приблизительно на 400°C ниже температуры плавления материала носителя, более предпочтительно от приблизительно температуры разложения материала матрицы до температуры приблизительно на 500°C ниже температуры плавления материала носителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры в диапазоне от 840°C до 1600°C, предпочтительно, в диапазоне от 840°C до 1200°C, более предпочтительно до приблизительно 1100°C.

Продолжительность нагревания для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы зависит от разнообразных факторов, таких как материал матрицы, материал носителя, температурный диапазон, размер частиц и/или

желательная площадь поверхности частиц носителя.

Продолжительность нагревания для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы может, например, составлять 1 час, как описано в Примере 1. В определенных вариантах осуществления изобретения продолжительность нагревания для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы составляет между приблизительно 5 мин и 24 ч, приблизительно 10 мин и 12 ч, между приблизительно 20 мин и 4 ч.

Нагревание для трансформирования описанного в настоящей заявке материала матрицы (например, до температуры в определенном диапазоне, например, между 840°C и 1200°C или между 600°C и 900°C) может быть достигнуто при любом профиле нагревания, таком как линейное повышение температуры с одним или несколькими стадиями предварительного нагревания. Описанные в настоящей заявке стадии предварительного нагревания могут включать поддержание температуры на определенном уровне в течение определенного времени перед нагреванием материала матрицы до температуры, соответствующей определенному диапазону, например, от 840°C до 1200°C или от 600°C до 900°C. Предварительное нагревание позволяет, например, удалить нежелательные летучие компоненты, такие как растворители.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нагревание до температуры, соответствующей определенному диапазону, например, от 840°C до 1200°C, для трансформирования материала матрицы, осуществляется при сниженном давлении.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нагревание до температуры, соответствующей определенному диапазону, например, от 840°C до 1200°C, для трансформирования материала матрицы, осуществляется при повышенном давлении.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нагревание для трансформирования материала матрицы вызывает эндотермическую химическую реакцию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, во время нагревания до температуры, соответствующей определенному диапазону, например, от 840°C до 1200°C, для трансформирования материала матрицы, обеспечивается поступление инертного вещества (например, инертного газа), для того чтобы не допустить побочных реакций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нагревание для трансформирования материала матрицы вызывает испарение летучих фракций материала матрицы.

Нагревание до температуры, соответствующей определенному диапазону, например, от 840°C до 1200°C, может инициировать трансформирование материала матрицы, но не изменяет, или не изменяет в такой же степени материал носителя. Это позволяет удалить трансформированный материал матрицы, основываясь на его измененных свойствах. Могут быть использованы более низкие температуры (например, приблизительно от 600°C до приблизительно 839°C или приблизительно от 600°C до приблизительно 900°C), чтобы в большей степени сохранить структуру лепестков, что может увеличить конечную твердость таблеток.

В случаях, когда температуры превышают рекомендованный диапазон, тонкая структура лепестков на частицах плавится и уменьшается, гибкость лепестков уменьшается; вследствие этого твердость таблеток, полученных из такого перегретого материала, сильно снижается. Прессованная лекарственная форма, полученная из перегретого материала, демонстрирует кэппинг и расслоение и не может быть использована сопоставимо успешно в фармацевтических препаратах.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что способ по изобретению включает стадию нагревания для трансформирования материала матрицы, обеспечивает получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где стадия трансформирования материала матрицы включает прокаливание.

В настоящей заявке термин «прокаливание» относится к нагреванию твердого материала или смеси, содержащей твердый материал до высоких температур (например, температуры от 840°C до 1200 °C от или 600°C до 900°C) при поступлении воздуха или кислорода к твердому материалу или смеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения прокаливание по изобретению вызывает разложение материала матрицы, содержащей карбонат (например, соль-карбонат, такую как карбонат кальция) до диоксида углерода.

В некоторых вариантах осуществления изобретения прокаливанию по изобретению вызывает разложение материала матрицы, содержащей карбонат металла, до оксида металла, предпочтительно до основного оксида.

В некоторых вариантах осуществления изобретения прокаливанию по изобретению вызывает разложение гидратированного материала матрицы посредством удаления воды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения прокаливанию по изобретению вызывает разложение летучих веществ из материала матрицы.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что способ по изобретению включает стадию прокаливанию для трансформирования материала матрицы, обеспечивает получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где стадия трансформирования материала матрицы включает последующее добавление воды.

При последующем добавлении воды по изобретению происходит трансформирование материала матрицы в химической реакции, но материал носителя не изменяется или изменяется незначительно. Это позволяет удалить трансформированный материал матрицы, основываясь на его измененных свойствах.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вода по изобретению по последующем добавлении взаимодействует с оксидом металла.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что стадия трансформирования в способе по изобретению включает добавление воды, обеспечивает получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, полезные тем, что эти структуры усиливают одно или несколько желательных свойств доставки лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где добавление воды представляет собой экзотермическую реакцию.

В настоящей заявке термин «экзотермическая реакция», относится к реакции, для которой общее изменение стандартной энтальпии является отрицательным.

При последующем добавлении воды по изобретению происходит трансформирование материала матрицы в экзотермической химической реакции, но материал носителя не изменяется или изменяется незначительно. Это позволяет удалить трансформированный материал матрицы, основываясь на его измененных свойствах.

Описанный в настоящей заявке основной оксид нетоксичен или, по существу, не токсичен в контексте изобретения. В некоторых вариантах осуществления изобретения при последующем добавлении воды по изобретению происходит взаимодействие с основным оксидом. В некоторых вариантах осуществления изобретения при последующем добавлении воды по изобретению происходит взаимодействие с, по меньшей мере, одним основным оксидом, выбранным из группы, включающей оксид лития, оксид натрия, оксид калия, оксид рубидия, оксид цезия, оксид магния, оксид кальция, оксид стронция, оксид бария и оксид висмута (III). В некоторых вариантах осуществления изобретения при последующем добавлении воды по изобретению происходит взаимодействие с оксидом магния и/или оксидом кальция.

Описанная в настоящей заявке экзотермическая реакция может облегчать последующее удаление материала матрицы. Силы, выделившиеся во время экзотермической реакции, и/или свойства продуктов экзотермической реакции могут уменьшать плотность и/или увеличивать растворимость. Например, экзотермическая реакция между оксидом кальция, имеющим плотность 3,34 г/см<sup>3</sup>, и водой приводит к образованию гидроксида кальция, имеющего плотность 2,21 г/см<sup>3</sup>.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, при котором добавление воды сопровождается экзотермической реакцией, поддерживает образование вторичной структуры и облегчает последующее удаление материала матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где удаление материала матрицы включает растворение трансформированного материала матрицы с формированием вторичной внутренней структуры.

Вторичные внутренние структуры могут быть сформированы при удалении трансформированного материала матрицы посредством растворения в растворителе, который растворяет трансформированный материал матрицы, но не растворяет материал носителя.

В некоторых вариантах осуществления изобретения удаление материала матрицы включает растворение трансформированного материала матрицы в воде или в водном растворе. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед растворением трансформированного материала матрицы pH водного раствора изменяют, чтобы увеличить растворимость трансформированного материала матрицы или уменьшить растворимость материала носителя в водном растворе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения удаление материала матрицы включает растворение трансформированной матрицы в органическом растворителе.

Удаление материала матрицы посредством растворения является в особенности мягким для материала носителя. Таким образом, такое мягкое удаление способствует сохранению первичной структуры материала носителя и создает возможность для образования вторичных внутренних структур, которые особенно благоприятны для кристаллизации во время процесса загрузки лекарственного средства.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что удаление материала матрицы включает растворение трансформированного материала матрицы, способствует образованию вторичных внутренних структур.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит карбонат металла.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит, по меньшей мере, карбонат одного металла, который выбирают из группы, включающей  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_3\text{H}(\text{CO}_3)_2$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ ,  $\text{Al}_2(\text{CO}_3)_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ ,  $\text{MnCO}_3$ ,  $\text{FeCO}_3$ ,  $\text{NiCO}_3$ ,  $\text{Cu}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CuCO}_3$ ,  $\text{ZnCO}_3$ ,  $\text{Rb}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CsHCO}_3$ ,  $\text{BaCO}_3$ , и  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ .

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит, по меньшей мере, один металл, который выбирают из группы, включающей Fe, Mg, Al, Mn, V, Ti, Cu, Ga, Ge, Ag, Au, Sm, U, Zn, Pt и Sn. В

определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит, по меньшей мере, один неметалл, который выбирают из группы, включающей Si, S, Sb, I, и C.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит карбонат металла в количестве более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит, по меньшей мере, один карбонат металла, который выбирают из группы, включающей,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_3\text{H}(\text{CO}_3)_2$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ ,  $\text{Al}_2(\text{CO}_3)_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ ,  $\text{MnCO}_3$ ,  $\text{FeCO}_3$ ,  $\text{NiCO}_3$ ,  $\text{Cu}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CuCO}_3$ ,  $\text{ZnCO}_3$ ,  $\text{Rb}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{PdCO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CsHCO}_3$ ,  $\text{BaCO}_3$ , и  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , в количестве более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит карбонат магния в количестве более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

В определенных вариантах осуществления изобретения относится к способу по изобретению, где материал матрицы включает карбонат кальция.

В определенных вариантах осуществления изобретения материал матрицы по изобретению содержит карбонат кальция в количестве более 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке карбонат кальция содержит безводный карбонат кальция, комплексы, содержащие карбонат кальция и/или гидратированный карбонат кальция, такой как  $\text{CaCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и/или карбонат кальция гексагидрат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке карбонат кальция представляет собой безводный карбонат кальция.

Описанные в настоящей заявке карбонаты металлов могут быть использованы в качестве основы для получения материала носителя с особыми свойствами (например, нерастворимый фосфат металла, полученный в результате взаимодействия между карбонатом металла и  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) на поверхности материала матрицы, и могут быть трансформированы, как описаны в настоящей заявке.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению особенно эффективен, когда материал матрицы включает карбонат металла, такой как карбонат кальция.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя содержит, по меньшей мере, одну соль и/или комплекс, которые выбирают из группы, включающей фосфат кальция и фосфат магния.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя содержит по меньшей мере, одну соль и/или комплекс фосфата магния.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал носителя содержит по меньшей мере, одну соль и/или комплекс фосфата кальция.

Фосфат кальция и фосфат магния имеют особенно низкую растворимость в воде и демонстрируют достаточную термостойкость. Кроме того, фосфат кальция и фосфат магния, как правило, фармакологически инертны и нетоксичны. Таким образом, фосфат кальция и фосфат магния устойчивы, нетоксичны и делают возможным трансформирование описанного в заявке материала матрицы без разложения.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению особенно эффективен, когда материал носителя содержит по меньшей мере, одну соль и/или комплекс, которые выбирают из группы, включающей фосфат кальция и фосфат магния.

Материал матрицы может иметь разнообразную структуру, например, структуру порошка (например, порошка с D50 приблизительно: 1,9 мкм, 2,3 мкм, 3,2 мкм, 4,5 мкм, 5,5 мкм, 6,5 мкм или 14 мкм; порошка с размером частиц в диапазоне приблизительно 1-100 мкм, 100-300 или 300-600 мкм) или наночастиц.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал матрицы включает частицы, которые имеют диаметр от 1 до 300 мкм. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал матрицы состоит из частиц, где около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98%, около 99% частиц имеют диаметр от 1 до 300 мкм. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где материал матрицы включает

частицы, медианный диаметр которых составляет приблизительно от 1 до 300 мкм, приблизительно от 1 до 250 мкм, приблизительно от 1 до 200 мкм, приблизительно от 1 до 150 мкм, приблизительно от 1 до 100 мкм, приблизительно от 1 до 90 мкм, приблизительно от 1 до 80 мкм, приблизительно от 1 до 70 мкм, приблизительно от 1 до 60 мкм, приблизительно от 1 до 50 мкм, приблизительно от 1 до 40 мкм, приблизительно от 1 до 30 мкм, приблизительно от 1 до 20 мкм.

Размер частицы материала матрицы влияет на диаметр частицы носителя. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где частицы материала матрицы имеют приблизительно такой же медианный диаметр, как медианный диаметр частиц носителя. В вариантах осуществления изобретения, где материал матрицы и материал носителя объединяют посредством наложения и/или кристаллизации, как описано в настоящей заявке, медианный диаметр частицы носителя сходен или больше медианного диаметра частицы материала матрицы.

В вариантах осуществления изобретения, где материал матрицы и материал носителя объединяют посредством химического осаждения, описанного в настоящей заявке, медианный диаметр частицы носителя сходен или меньше медианного диаметра частицы материала матрицы.

Специалист может сделать предварительные прогнозы относительно материала носителя на основании данных о материале матрицы, материале носителя и технических приемах, используемых для объединения описанных в настоящей заявке материала носителя с материалом матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где диаметр частиц носителя составляет от 1 до 300 мкм.

Помимо адаптации параметров и материалов, используемых в способе по изобретению, частицы определенного размера могут получены с помощью методов, известных из уровня техники, включая размалывание, просеивание (см. например, Patel, R. P., et al., 2014, Asian Journal of Pharmaceutics (AJP), 2(4); DAVID, J., и PETER, R., 2006, Fundamentals of Early Clinical Drug Development: From Synthesis Design to Formulation (Основные принципы ранних этапов клинической разработки лекарственных средств от планирования синтеза до лекарственной формы), 247; US5376347A). Для измерения размера и формы частиц может быть использован любой метод, известный из уровня техники, такой как лазерная дифракция или микроскопия in situ (Kempkes, M., Eggers, J., & Mazzotti, M., 2008, Chemical Engineering

Science, 63(19), 4656-4675; Allen, T. (2013). Particle size measurement (Измерение размера частиц). Springer).

В некоторых случаях применения желательны, чтобы частица носителя имела особенно малый диаметр. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где диаметр частиц носителя составляет приблизительно от 1 до 20 мкм, приблизительно от 1 до 15 мкм, приблизительно от 1 до 10 мкм, или приблизительно от 1 до 5 мкм, с целью внутри легочного введения и/или назального введения. В некоторых случаях применения желательны, чтобы частицы носителя имели особенно малый диаметр, чтобы увеличить поверхность диффузии и ускорить высвобождение загруженного средства.

В некоторых случаях применения желательны частицы носителя с большим диаметром, чтобы улучшить сыпучесть частиц носителя и облегчить дальнейшие технологические операции. В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где диаметр частиц носителя составляет приблизительно от 5 до 300 мкм, приблизительно от 10 до 250 мкм, приблизительно от 15 до 200 мкм, или приблизительно от 20 до 150 мкм.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что диаметр частиц носителя находится в определенном диапазоне, может быть, в частности, полезен для дальнейших технологических операций (например, благодаря сыпучести) и/или применения (например, благодаря поверхности диффузии) частиц носителя, полученных в соответствии со способом по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где площадь поверхности частиц носителя находится между 15 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г или между 30 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где площадь поверхности частиц носителя находится между приблизительно 15 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г, между приблизительно 30 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г, между приблизительно 50 м<sup>2</sup>/г и 350 м<sup>2</sup>/г, между приблизительно 70 м<sup>2</sup>/г и 320 м<sup>2</sup>/г, между приблизительно 90 м<sup>2</sup>/г и 300 м<sup>2</sup>/г или между приблизительно 100 м<sup>2</sup>/г и 280 м<sup>2</sup>/г, согласно измерениям с помощью метода анализа BET (Брунауэра-Эметта-Теллера) площади поверхности по 5 точкам с использованием азота в качестве газа.

Альтернативно, площадь поверхности частиц носителя может быть измерена с помощью любого способа, известного из уровня техники (см., например, Akashkina, L.V., Ezerskii, M.L., 2000, Pharm Chem J 34, 324–326; Bauer, J. F., 2009, Journal of Validation Technology, 15(1), 37–45).

Площадь поверхности частиц носителя может быть изменена, например, посредством изменения размера частиц материала носителя, материала носителя, и/или изменения структуры поверхности за счет параметров, используемых в способе по изобретению (например, теплоты, продолжительности нагревания).

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где частица носителя используется в качестве поглотителя.

Большая удельная поверхность частиц носителя, описанных в настоящей заявке, делает возможными сильные ван-дер-ваальсовы взаимодействия после того, как частицы приведены в контакт. Этот эффект приводит к более высокой прочности на разрыв готовых лекарственных форм. Эти ван-дер-ваальсовы взаимодействия могут быть ослаблены с помощью добавления воды и способствуют распаде кластеров частиц.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению обеспечивает механическую стабильность и возможность разрыхления, если площадь поверхности частиц носителя находится между 15 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно между 30 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра в диапазоне  $\geq 0.2$  мкм и  $\leq 1.5$  мкм.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра около  $\geq 0,2$  мкм, около  $\geq 0,3$  мкм, около  $\geq 0,4$  мкм, около  $\geq 0,5$  мкм, около  $\geq 0,6$  мкм, около  $\geq 0,7$  мкм, около  $\geq 0,8$  мкм, около  $\geq 0,9$  мкм, около  $\geq 1$  мкм, около  $\geq 1,1$  мкм, около  $\geq 1,2$  мкм, около  $\geq 1,3$  мкм, или около 1,5 мкм.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра в диапазоне приблизительно от  $\geq 0,2$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от

$\geq 0,3$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,4$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,5$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,6$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,7$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,8$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 0,9$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 1$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 1,1$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм, приблизительно от  $\geq 1,2$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм или приблизительно от  $\geq 1,3$  мкм до  $\leq 1,5$  мкм.

Размер пор частиц носителя может быть измерен любым методом известным из уровня техники см., например Markl, D. et al., 2018, International Journal of Pharmaceutics, 538(1-2), 188-214).

Пористая структура, которая может быть образована с помощью способа по изобретению, позволяет получить поры, в частности, большого размера. Такой крупный размер поры облегчает загрузку лекарственного средства на частицу носителя и ускоряет высвобождение лекарственного средства с частицы носителя.

Размер диаметра поры, превышающий 90% от диаметра частиц материала матрицы, приводит к нестабильным частицам носителя. Таким образом, размер поры зависит от размера частиц материала матрицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра около  $\leq 270$  мкм, около  $\leq 225$  мкм, около  $\leq 180$  мкм, около  $\leq 135$  мкм, около  $\leq 90$  мкм, около  $\leq 81$  мкм, около  $\leq 72$  мкм, около  $\leq 63$  мкм, около  $\leq 54$  мкм, около  $\leq 45$  мкм, около  $\leq 36$  мкм, около  $\leq 27$  мкм, или около  $\leq 18$  мкм. Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что способ по изобретению, отличающийся тем, что вторичная внутренняя структура включает поры с определенным размером диаметра, полезен, в частности, для последующей загрузки и высвобождения лекарственного средства с частиц носителя, полученных в соответствии со способом по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу по изобретению, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, находится в диапазоне от  $\geq 10\%$  до  $\leq 90\%$  объема частицы при определении с помощью анализа изображений поперечного сечения погруженных в смолу частиц, полученных методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и сканирующей электронной микроскопии с фокусированным ионным пучком. Альтернативные аналитические методы для измерения отношения объемов внутренней структуры и частицы

включают расчет пористости, как отношение насыпной плотности после прессования материала носителя к истинной плотности кристаллов материала носителя.

Термин «общий объем вторичных внутренних структур» относится к объему внутри частицы, который образуется в результате удаления материала матрицы (См., например, ФИГ. 2). В определенных вариантах осуществления изобретения общий объем вторичных внутренних структур, описанных в настоящей заявке, представляет собой средний объем частиц носителя, полученных в соответствии со способом по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретения общий объем вторичных внутренних структур, описанных в настоящей заявке, представляет собой медианный внутренний объем частиц носителя, полученных в соответствии со способом по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретения относится к способу по изобретению, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, составляет более чем приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, или приблизительно 80% объема частицы.

В определенных вариантах осуществления изобретения относится к способу по изобретению, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, составляет более чем приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, или приблизительно 80% объема частицы.

В определенных вариантах осуществления изобретения относится к способу по изобретению, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру находится в диапазоне около  $\geq 10\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 15\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 20\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 25\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 30\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 35\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 40\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 45\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 50\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 55\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 60\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 65\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 70\% - \leq 90\%$ , около  $\geq 10\% - \leq 80\%$ , около  $\geq 15\% - \leq 80\%$ , около  $\geq 20\% - \leq 80\%$ , около  $\geq 25\% - \leq 80\%$ , около  $\geq 30\% - \leq 80\%$ , около  $\geq 35\% - \leq 80\%$ , около

≥ 40% - ≤ 80%, около ≥ 45% - ≤ 80%, около ≥ 50% - ≤ 80%, около ≥ 55% - ≤ 80%, около ≥ 60% - ≤ 80%, около ≥ 65% - ≤ 80%, около ≥ 70% - ≤ 80%, около ≥ 10% - ≤ 70%, около ≥ 15% - ≤ 70%, около ≥ 20% - ≤ 70%, около ≥ 25% - ≤ 70%, около ≥ 30% - ≤ 70%, около ≥ 35% - ≤ 70%, около ≥ 40% - ≤ 70%, около ≥ 45% - ≤ 70%, около ≥ 50% - ≤ 70%, около ≥ 55% - ≤ 70%, около ≥ 60% - ≤ 70%, около ≥ 65% - ≤ 70%, около ≥ 10% - ≤ 60%, около ≥ 15% - ≤ 60%, около ≥ 20% - ≤ 60%, около ≥ 25% - ≤ 60%, около ≥ 30% - ≤ 60%, около ≥ 35% - ≤ 60%, около ≥ 40% - ≤ 60%, около ≥ 45% - ≤ 60%, около ≥ 50% - ≤ 60%, около ≥ 55% - ≤ 60%, около ≥ 10% - ≤ 50%, около ≥ 15% - ≤ 50%, около ≥ 20% - ≤ 50%, около ≥ 25% - ≤ 50%, около ≥ 30% - ≤ 50%, около ≥ 35% - ≤ 50%, около ≥ 40% - ≤ 50% или около ≥ 45% - ≤ 50% объема частицы.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя, имеющей вторичные внутренние структуры, которая может быть получена способом по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где частица носителя имеет способность к нагрузке ≥ 72% (отношение объемов), ≥ 70% (отношение объемов), ≥ 68% (отношение объемов), ≥ 66% (отношение объемов), ≥ 64% (отношение объемов), ≥ 62% (отношение объемов), или ≥ 60% (отношение объемов).

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где частица носителя имеет способность к нагрузке ≥ 60% (отношение объемов).

В настоящей заявке термин «способность к нагрузке» относится к объему частицы носителя, который может быть использован для загрузки средства по сравнению с объемом целой частицы носителя. Соответственно, частица носителя со способностью к нагрузке 60% (отношение объемов) может нести средство, объем которого составляет 60% объема частицы носителя. Объем частицы носителя вычисляют по диаметру частицы носителя. Таким образом, для такого вычисления объем внутренней структуры является частью объема частицы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения средство, которым загружают частицу-носитель, содержит загружающий растворитель, и загружающий растворитель удаляется, чтобы завершить загрузку.

Загружаемое средство растворяют в загружающем растворителе и вводят в контакт с частицей носителя, обеспечивая полное смачивание последней. Для удаления

загружающего растворителя может быть использован любой метод удаления растворителей, известный специалистам. В некоторых вариантах осуществления изобретения загружающий растворитель удаляют с помощью метода, который выбирают из группы, включающей испарение, испарение в вакууме, сушку при атмосферном давлении, сублимационную сушку в вакууме, сублимационную сушку при атмосферном давлении, распылительную сушку, распылительную сушку в аппарате с псевдооживленным слое, сушку под воздействием СВЧ-излучения, сушку методом электрораспыления, диэлектрическую сушку, загрузку лекарственного средства в псевдооживленном слое и метод сорбции растворителя.

В некоторых вариантах осуществления изобретения метод сорбции растворителя включает гранулирование с высоким усилием сдвига.

Выбор надлежащего загружающего растворителя зависит от токсичности растворителя, парциальное давление паров растворителя, свойств загружаемого средства (например, стабильности pH и/или растворимости загружаемого средства) и/или свойств материала носителя.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке загружающий растворитель содержит по меньшей мере, один органический растворитель, предпочтительно, по меньшей мере, один органический растворитель, который выбирают из группы, включающей дихлорметан, диэтиловый эфир, толуол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, сверхкритический CO<sub>2</sub>, диметилкетон, 2-пропанол, 1-пропанол, насыщенные алканы, алкены, алкадиены, жирные кислоты, глицерол, силиконовые масла, гамма-бутиролактон и тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке загружающим растворителем является вода.

Некоторые загружающие растворители, такие как вода, имеют высокое поверхностное натяжение, и поэтому могут потребовать дополнительных мер для поддержания проникновения в поры частицы носителя по изобретению несмотря на исключительно большой размер поры. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке загружающий растворитель содержит по меньшей мере, одно поверхностно-активное вещество, такое как тензид. В некоторых вариантах осуществления изобретения добавление загружающего растворителя происходит при повышенном давлении, чтобы поддержать проникновение загружающего растворителя внутрь частиц носителя.

В некоторых вариантах осуществления изобретения загрузка на и внутрь частиц

носителя по изобретению включает добавление антирастворителя, который снижает растворимость загружаемого средства в загружающем растворителе. В некоторых вариантах осуществления изобретения антирастворителем является, по меньшей мере, один антирастворитель, который выбирают из группы, включающей воду, дихлорметан, диэтиловый эфир, толуол, этанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, сверхкритический CO<sub>2</sub>, диметилкетон, 2-пропанол, 1-пропанол, насыщенные алканы, алкены, алкадиены, жирные кислоты, глицерол, силиконовые масла, гамма-бутиролактон и тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления изобретения загружающий растворитель удаляют посредством испарения, например, при повышенной температуре и/или пониженном давлении. Максимальная температура для удаления загружающего растворителя зависит от теплостойкости загружаемого средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где частица носителя используется в качестве плацебо.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где частица носителя содержит терапевтическое средство.

В настоящей заявке термин «терапевтическое средство» относится к соединению или композиции вещества, которое при введении субъекту в терапевтически эффективном количестве субъекту обеспечивает терапевтическую пользу. Терапевтическим средством может быть лекарственное средство, снадобье фармацевтический препарат, гормон, антибиотик, фактор роста и/или биоактивный материал любого типа, используемый для лечения, контроля или предотвращения заболеваний или медицинских состояний. Специалистам должно быть понятно, что термин «терапевтическое средство» не ограничивается зарегистрированными лекарственными средствами.

Частица носителя по изобретению может обеспечивать направленную специфичную доставку терапевтического средства посредством адгезии к участку-мишени. В определенных вариантах осуществления изобретения происходит адгезия частицы носителя по изобретению к слизистой оболочке. В определенных вариантах осуществления изобретения происходит адгезия частицы носителя по изобретению к назальной, буккальной, сублингвальной, интрабронхиальной, вагинальной, уретральной или ректальной ткани, обеспечивая возможность направленной специфичной доставки терапевтического средства.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке терапевтическим средством является фермент, оказывающий местное воздействие, (например, при буккальном применении лизозима).

В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке терапевтическим средством является пептид, гормон и/ли низкомолекулярное соединение, оказывающие местное (например, при бронхиальном применении кортикостероида) и/или системное (например, при бронхиальном применении инсулина) воздействие. В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке терапевтическим средством является противодиабетическое лекарственное средство, такое как инсулин. Таким образом, в определенных вариантах осуществления изобретения частица носителя по изобретению делает возможным назальное, буккальное, сублингвальное, интрабронхиальное, вагинальное, уретральное или ректальное введение терапевтического средства, который обычно вводят посредством инъекции или инфузии.

Частица носителя по изобретению может обеспечить возможность направленной специфичной доставки терапевтического средства и не допустить существенного эффекта первого прохождения и/или разложения, обусловленного местными условиями (например, под воздействием желудочного сока) и/или ферментов (например, пищеварительных ферментов или ферментов печени). В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке терапевтическим средством является терапевтическое средство, разложение которого происходит в ЖК тракте и/или в печени.

В некоторых вариантах осуществления изобретения специалистам известно, что описанный в настоящей заявке терапевтическое средство оказывает терапевтический эффект при пероральном введении субъекту в эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке терапевтическим средством является низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке терапевтическое средство имеет молекулярную массу <1600 Да, <1500 Да, <1400 Да, <1300 Да, <1200 Да, <1100 Да, <1000 Да, <900 Да, <800 Да, <700 Да, <600 Да, или <500 Да.

Частица носителя по изобретению, содержащая терапевтическое средство, может быть использована для хранения терапевтического средства, для лечения и/или для

анализа, или может быть подвергнута дальнейшей переработке.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что частица носителя по изобретению, содержащая терапевтическое средство, может иметь многоцелевое применение.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу получения прессованного вещества носителя, получение прессованного вещества носителя включает способ получения по изобретению, где способ дополнительно включает стадию прессования частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры для получения прессованного вещества носителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу получения прессованного вещества носителя, указанный способ включает стадии а) получения частицы носителя по изобретению; и б) прессование частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры для получения плотного вещества носителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу получения прессованного вещества носителя, указанный способ включает стадии а) обеспечения частицы носителя по изобретению; и б) прессование частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры для получения плотного вещества носителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к способу получения прессованного вещества носителя, указанный способ включает стадии а) получения частицы носителя по изобретению; и обеспечения частицы носителя по изобретению; и б) прессование частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры для получения плотного вещества носителя.

В настоящей заявке термин «прессованное вещество носителя» относится к кластерам, состоящим из более чем одной частицы носителя, где между частицами носителя действуют силы адгезии.

В настоящей заявке термин «прессование» относится к применению давления к более чем одной частице (например, частице носителя) для образования прессованного вещества носителя, где частицы носителя, по меньшей мере, частично остаются сцепленными между собой после снятия давления. Технические приемы прессования известны специалисту (см. например, Odeku, O. A. et al., 2007, *Pharmaceutical Reviews*, 5(2)). Примеры технических приемов прессования

включают, без ограничения, таблетирование, укатывание, укуповивание, брикетирование и/или центрифугирование.

Описанное в настоящей заявке прессованное вещество носителя особенно стабильно и может быть использовано для получения особенно стабильной фармацевтической композиции (см., например, Пример 3). Во время прессования большие площади поверхности частиц носителя, описанных в настоящей заявке, образуют силы адгезии за счет сильных ван-дер-ваальсовых взаимодействий между частицами, которые обеспечивают механическую стабильность. После приема внутрь вода проникает между частицами (например, за счет капиллярных сил), зависящие от расстояния ван-дер-ваальсовы силы адгезии ослабевают, и прессованное вещество носителя становится рыхлым.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что описанное в настоящей заявке прессованное вещество носителя делает возможным особенную механическую стабильность и/или сокращает время распадаемости.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению для применения в твердой фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей частица носителя по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретения изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей прессованное вещество носителя, полученное по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального, сублингвального, буккального, назального, бронхиального, ректального, уретрального и/или интравагинального введения.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой й гранулят, таблетку, капсулу или суппозиторий.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей

заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, которая распадается в воде, что облегчает проглатывание и/ли обеспечивает направленную специфичную доставку.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, которую выбирают из групп, включающей шипучую таблетку, растворяющуюся во рту таблетку, диспергируемую таблетку, шипучий гранулят, растворяющийся во рту гранулят и диспергируемый гранулят.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция является твердой фармацевтической композицией для перорального введения, которая представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой, и/или покрытый пленочной оболочкой гранулят. Пленочная оболочка, покрывающая описанную в настоящей заявке таблетку или гранулят, может иметь разнообразные функции, такие как маскирование вкуса, маскирование запаха, изменение внешнего вида и модификация высвобождения терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления изобретения дизайн описанной в настоящей заявке таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и/или покрытого пленочной оболочкой гранулята, соответствует, по меньшей мере, одной форме с модифицированным высвобождением, которую выбирают из группы, включающей форму с немедленным высвобождением, форму с замедленным высвобождением (например, хронометрированным высвобождением), и pH-контролируемым высвобождением. Методы создания таблеток с модифицированным высвобождением известны специалисту (см. например, US6419954; Pietrzak, K. et al., 2015, European journal of pharmaceutics и biopharmaceutics, 96, 380-387; de Sousa Rodrigues, L. A., et al., 2013, Colloids и Surfaces B: Biointerfaces, 103, 642-651). В этих вариантах осуществления изобретение обеспечивает быстрое и эффективное высвобождение терапевтического средства в желаемой временной точке и/или компактное хранение терапевтического средства в высвобождающем компартменте покрытой пленочной

оболочкой таблетки или покрытого пленочной оболочкой гранулята, описанных в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке покрытый пленочной оболочкой гранулят содержится в таблетке, и покрытие обеспечивает рН-контролируемое высвобождение даже после разрыхления таблетки или после разрушения таблетки.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу, разрыхление которой возможно до приема внутрь или во рту.

Некоторые дизайны вышеупомянутой твердой фармацевтической композиции характеризуются отсутствием физической стойкости (например, в блистерных упаковках) и ограниченной способностью включать в себя высокие концентрации терапевтических средств. Изобретение обеспечивает средства и способы для получения компактных и стабильных твердых фармацевтических композиций, содержащих терапевтические средства в высоких концентрациях.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что описанная в настоящей заявке твердая фармацевтическая композиция обладает особенно желательными свойствами доставки.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическое средство выбирают из группы, включающей анксиолитические средства, седативные средства, наркотические средства, средства-антидепрессанты, противомигренозные средства, противовоспалительные средства и противомикробные средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению, или отличающемуся тем, что терапевтическое средство выбирают из группы, включающей анксиолитические средства, седативные средства, наркотические средства, средства-антидепрессанты, противомигренозные средства, противовоспалительные средства и противомикробные средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, при этом терапевтическое средство выбирают из группы, включающей анксиолитические средства, седативные средства, наркотические

средства, средства-антидепрессанты, противомигренозные средства, противовоспалительные средства и противомикробные средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является анксиолитическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению, или где терапевтическим средством является анксиолитическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является анксиолитическое средство.

В настоящей заявке термин «анксиолитическое средство» относится к фармацевтическому соединению, используемому для лечения симптомов у пациентов с тревожностью или эмоциональными нарушениями, включающими стресс, тревогу, невроз и обсессивно-компульсивное расстройство. Противотревожные лекарственные средства обычно подразделяют на две широкие категории: бензодиазепины и не-бензодиазепины. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке анксиолитическим средством является бензодиазепин. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке анксиолитическим средством является бензодиазепин, который выбирают из группы, включающей клоназепам, диазепам, эстазолам, флунизепам, лоразепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, триазолам, темазепам, хлордiazепоксид, альпразолам, клобазам, клоразепат, этизолам.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке анксиолитическим средством является не-бензодиазепин. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке анксиолитическое средство содержит, по меньшей мере, один не-бензодиазепин, который выбирают из класса, включающего агонистов серотонина 1A, барбитуратов, карбаматов, антигистаминов, опиоидов и Z-препаратов. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке анксиолитическое средство содержит, по меньшей мере, один не-бензодиазепин, который выбирают из группы, включающей буспирон, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, мефобарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, примидон, секобарбитал, тиопентал,

мепробамат, карисопродол, тибамат, лорбамат, залеплон, золпидем, зопиклон, эсзопиклон, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, дименгидринат, дифенгидрамин, прометазин, тримепразин, габапентин, прегабалин, трамадол, тапентадол, морфин, диаморфин, гидроморфон, оксиморфон, оксикодон, гидрокодон, метадон, пропоксифен, меперидин, фентанил, кодеин, карфентанил, ремифентанил, алфентанил, суфентанил, фенибут, мебикар и гамма-гидроксимасляную кислоту.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является седативное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению или где терапевтическим средством является седативное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является седативное средство.

В настоящей заявке термин «седативное средство» относится к веществу, которое вызывает седацию посредством уменьшения раздражимости или возбуждения. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке седативное средство содержит, по меньшей мере, одно седативное средство, которое выбирают из классов, включающих барбитураты, бензодиазепины, Z-препараты, средства для общего наркоза, растительные седативные средства, метаквалон/аналоги метаквалона, миорелаксанты, опиоиды и антипсихотические средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке седативное средство содержит, по меньшей мере, одно седативное средство, которое выбирают из группы, включающей амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, мефобарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, примидон, секобарбитал, тиопентал, клоназепам, диазепам, эстазолам, флунитразепам, лоразепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, триазолам, темазепам, хлордиазепоксид, альпразолам, клобазам, клоразепат, этизолам, этизолам, залеплон, золпидеми, зопиклон, эсзопиклон, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, дименгидринат, дифенгидрамин, прометазин, тримепразин, кетамин, эскетамин, афлоквалон, клорквалон, дипроквалон, этаквалон, метаквалон, метилметаквалон, меброквалон, меклоквалон, нитрометаквалон, каннабиноиды, баклофен, мепробамат, каризопролол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол,

тизанидин, клонидин, хлорзоксазон, орфенадрин, габапентин, прегабалин, трамадол, тапентадол, морфин, диаморфин, гидроморфон, оксиморфон, оксикодон, гидрокодон, метадон, пропоксифен, меперидин, фентанил, кодеин, карфентанил, ремифентанил, алфентанил, суфентанил, оланзепин, клозапин, тиотиксен, галоперидол, флуфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, локсапин, кветиапин, асенапин, гамма-гидроксимасляную кислоту и декстрометорфан.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является наркотическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению или где терапевтическим средством является наркотическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является наркотическое средство.

В настоящей заявке термин «наркотическое средство» относится к психоактивному веществу с притупляющими ощущения или парализующими свойствами. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке наркотическое средство содержит по меньшей мере, одно наркотическое средство, которое выбирают из классов барбитуратов, бензодиазепинов, Z-препаратов, средств для общего наркоза и опиоидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке наркотическое средство содержит, по меньшей мере, одно наркотическое средство, которое выбирают из группы, включающей амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, мефобарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, примидон, секобарбитал, тиопентал, клоназепам, диазепам, эстазолам, флунитразепам, лоразепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, триазолам, темазепам, хлордиазепоксид, альпразолам, клобазам, клоразепат, этизолам, залеплон, золпидем, зопиклон, эсзопиклон, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, дименгидринат, дифенгидрамин, прометазин, тримепразин, кетамин, эскетамин, трамадол, тапентадол, морфин, диаморфин, гидроморфон, оксиморфон, оксикодон, гидрокодон, метадон, пропоксифен, меперидин, фентанил, кодеин, карфентанил, ремифентанил, алфентанил, суфентанил, декстрометорфан.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке

седативное средство является также анксиолитическим средством. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке наркотическое средство является также анксиолитическим средством. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке седативное средство является также наркотическим средством.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является средство-антидепрессант.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению или где терапевтическим средством является средство-антидепрессант.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является средство-антидепрессант.

В настоящей заявке термин «средство-антидепрессант» относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения депрессивного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке средство-антидепрессант выбирают из классов, включающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН), модуляторы и стимуляторы серотонина (МСС), антагонисты и ингибиторы обратного захвата серотонина (АИОЗС), ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (ИОЗН), ингибиторы обратного захвата норэпинефрина-дофамина (ИОЗНД), трициклические антидепрессанты (ТЦА), тетрациклические антидепрессанты (ТеЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке средство-антидепрессант представляет собой средств-антидепрессант, которое выбирают из группы, включающей Агемелатин, Эскетамин, Кетамин, Тандоспирон, Тианептин, Метралиндол, Моклобемид, Пирлиндол, Толоксатон, Карксазон, Селегилин, Исокарбоксазид, Фенелзин, Транилципромин, Амоксапин, Мапротилин, Миансерин, Миртазапин, Сетиптилин, Амитриптилин, Амитриптилинноксид, Кломипрамин, Десипрамин, Дибензепин, Диметакрин, Досулепин, Доксепин, Имипрамин, Лоферпрамин, Мелитрацен, Нитроксазепин, Тортриптилин, Ноксиптилин, Опипрамола, Пипофезин, Протиптилин,

Тримипрамин, Бупропион, Атомоксетин, Ребоксетин, Тенилоксазин, Вилоксазин, Тразодон, Вилазодон, Вортиоксетин, Десвенлафаксин, Дулоксетин, Левомилнаципран, Милнаципран, Венлафаксин, Циталопрам, Эсциталопрам, Флуоксетин, Флувоксамин, Пароксетин и Сертралин.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является противомигренозное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению или где терапевтическим средством является противомигренозное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является противомигренозное средство.

В настоящей заявке термин «противомигренозное средство» относится терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения острых симптомов мигрени.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противомигренозное средство является средством, которое выбирают из группы, включающей парацетамол, НПВС и триптаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противомигренозным средством является НПВС, которое выбирают из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин, пироксикам и фенилбутазон. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противомигренозным средством является триптан, который выбирают из группы, включающей суматриптан, алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан и золмитриптан. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противомигренозным средством является комбинация НПВС и триптана. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противомигренозным средством является комбинация НПВС и антиэметика, например, НПВС и домперидона.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством

является противовоспалительное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению или где терапевтическим средством является противовоспалительное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является противовоспалительное средство.

В настоящей заявке термин «противовоспалительное средство» относится к терапевтическому средству, которое уменьшает воспаление и/или отек. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противовоспалительное средство выбирают из группы, включающей НПВС, антилейкотриены, производные иммунных селективных противовоспалительных средств, глюкокортикоиды, стероиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противовоспалительным средством является противовоспалительное, которое выбирают из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин, пироксикам, фенилбутазон, преднизон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, трамцинолон, флутиказон, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, этанерцепт, куркумин, антагонист рецептора ИЛ1, канакинумаб, аллопуринол, колхицин, преднизон, пентоксифиллин, розувастатин и оксипуринол.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где терапевтическим средством является противомикробное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению, или где терапевтическим средством является противомикробное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению, где терапевтическим средством является противомикробное средство.

В настоящей заявке термин «антибактериальное средство» относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения вызванной патогеном инфекции.

противоинфекционное средство может, помимо прочего, обладать свойствами предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения патогена. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противоинфекционное средство содержит по меньшей мере, одно терапевтическое средство, которое выбирают из классов, включающих амебициды, противогельминтные средства, противогрибковые средства, противомаларийные средства, антибиотики и противовирусные лекарственные средства.

В настоящей заявке термин «противогельминтный» относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения инфекции, вызванной гельминтом, таким как трематоды, круглые черви и ленточные черви. Противогельминтное средство может, помимо прочего, обладать свойствами предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения гельминта. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противогельминтное средство содержит, по меньшей мере, одно терапевтическое средство, которое выбирают из группы, включающей пирантел, ивермектин, мебендазол, альбендазол, празиквантел и милтефосин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противоинфекционное средство является противогрибковым средством. В настоящей заявке термин «противогрибковый» относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения грибковой инфекции. Противогрибковое средство может, помимо прочего, обладать свойствами предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения гриба. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противогрибковое средство содержит по меньшей мере, одно противогрибковое средство, которое выбирают из классов азоловых противогрибковых средств, эхинокандинов и полиенов. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противогрибковое средство содержит по меньшей мере, одно противогрибковое средство, которое выбирают из группы, включающей вориконазол, итраконазол, позаконазол, флуконазол, кетоконазол, клотримазол и миконазол.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в данной заявке лекарственным средством является амебицид. Термин «амебицид» в настоящей заявке относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения амебной инфекции. Амебицид может, помимо прочего, обладать свойствами предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения патогена амебы. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке амебицид содержит по меньшей мере, одно терапевтическое средство, которое выбирают из группы, включающей нитазоксанид, хлорохин, паромомицин, метронидазол и тинидазол.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке противоинфекционным средством является антибиотик. В настоящей заявке термин «антибиотик» относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения связанного с бактериями заболевания. Антибиотик может, помимо прочего, обладать свойствами предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения бактерии. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке антибиотик содержит по меньшей мере, один антибиотик, который выбирают из классов макролидов (например, эритромицин), пенициллинов (например, нафцилин), цефалоспоринов (например, цефазолин), карбапенемов (например, имипенем), монобактамов (например, азтреонам), других бета-лактамных антибиотиков, ингибиторов бета-лактамаз (например, сульбактам), оксалинов (например, линезолид), аминогликозидов (например, гентамицин), хлорамфеникола, сульфонамидов (например, сульфаметоксазол), гликопептидов (например, ванкомицин), хинолонов (например, цiproфлоксацин), тетрациклинов (например, миноциклин), триметоприма, метронидазола, клиндамицина, мупироцина, рифамицинов (например, рифампин), стрептограминов (например, хинупристин и дальфопристин), липопротеинов (например, даптомицин) и полиенов (например, амфотерицин В). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке антибиотик содержит по меньшей мере, один антибиотик, который выбирают из группы, включающей эритромицин, нафциллин, цефазолин, имипенем, азтреонам, гентамицин, сульфаметоксазол, ванкомицин, цiproфлоксацин, триметоприм, рифампин, метронидазол, клиндамицин, тейкопланин, мупироцин, азитромицин, кларитромицин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин,

налидиксовую кислоту, спарфлоксацин, пефлоксацин, амифлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, эноксацин, флероксацин, миноциклин, линезолид, темафлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин, сульбактам, клавулановую кислоту и любую комбинацию этих антибиотиков.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противои инфекционное средство является противовирусным лекарственным средством. Термин «противовирусное лекарственное средство» в настоящей заявке относится к терапевтическому средству, свойства которого полезны для лечения связанного с вирусом заболевания. Свойства, полезные для лечения связанного с вирусом заболевания, могут включать, помимо прочего, свойства предотвращения, подавления, угнетения, уменьшения, неблагоприятного влияния и/или нарушения роста, выживаемости, репликации, функционирования и/или распространения вируса. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противовирусное лекарственное средство содержит, по меньшей мере, одно противовирусное лекарственное средство, которое выбирают из следующих классов: аналоги нуклеозидов, аналоги пирофосфатов, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы проникновения в клетку, фосфонатные аналоги ациклических нуклеозидов и 5-замещенные аналоги 2'-дезоксинуридина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке противовирусное средство содержит, по меньшей мере, одно противовирусное лекарственное средство, которое выбирают из группы, включающей абакавир, ацикловир, адефовир, амантадин, ампренавир, асунапревир, атазанавир, боцепревир, бривудин, цидофовир, кобицистат, дасабувир, даклатасвир, дарунавир, делавиридин, диданозин, дипивоксил, докосанол, долутегравир, эфавиренз, элбасивир, элвитегравир, эмтрицитабин, энфлувиртид, энтекавир, этравирин, фамцикловир, фавипиравир, фомивирсен, фосампренавир, фоскарнет, ганцикловир, grazопревир, идосуридин, имиквимод, индинавир, интерферон альфа-1, ламивудин, ланинамивира октаноат, ледипасвир, опинавир, маравирик, нельфинавир, невирапин, омбитасвир, осельтамивир, паивизумаб, паритапревир, пегилированный интерферон альфа 2а, пенцикловир, перамивир, подофилокс, ральтегравир, рибавирин, римантадин, ритонавир, ВВИГ-РСВ, саквинавир, симепревир, софосбувир, ставудин, теллапревир, телбивудин, тенофовира

алафенамид, тенофовира дисопроксил фумарат, типранавир, трифлуридин, валацикловир, валганцикловир, ванипревир, вариЗИГ, видарабин, иммуноглобулин против вируса варицелла-зостер, залцитабин, занамивир и зидовудин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическим агентом по изобретению является лекарственное средство, принадлежащее к описанному в настоящей заявке классу лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическим агентом по изобретению является пролекарство терапевтических средств, описанных в настоящей заявке, причем пролекарство активируется перед терапевтическим воздействием, например, на участке-мишени частицы носителя. Пролекарства и принципы их дизайна известны специалисту (см. например, Rautio, J. et al., 2008, *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(3), 255-270; Dubey, S., и Valecha, V., 2014, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(7), 277-297). В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическим средством по изобретению является фармацевтически приемлемая соль описанного в настоящей заявке терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическим средством по изобретению является структурный аналог терапевтических средств, описанных в настоящей заявке, который применяется по эквивалентному терапевтическому показанию в качестве описанного в настоящей заявке терапевтического средства.

Предложенные в настоящей заявке средства и способ могут улучшить доставку лекарственного средства и действие описанных в настоящей заявке анксиолитического средства, седативного средства, наркотического средства, антидепрессанта, противомигренозного средства, противовоспалительного средства и/или противомикробного средства. Например, некоторым терапевтическим средствам, описанным в настоящей заявке, требуется быстрое всасывание, для того чтобы полностью раскрыть свой терапевтический потенциал. Другие терапевтические средства, описанные в настоящей заявке, обычно назначают пациентам, у которых имеются проблемы с проглатыванием, или требуется хроническое поступление средства. Предложенные средства и способ облегчают всасывание и прием терапевтического средства.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что предложенные средства и способ по изобретению могут усилить и/или поддержать терапевтический эффект анксиолитических средств, седативных средств, наркотических средств, средств-

антидепрессантов, противомигренозных средств, противовоспалительных средств и/или противоинфекционных средств.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где твердая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере, один адъювант.

В настоящей заявке термин «адъювант» относится к ингредиенту твердой фармацевтической композиции, который, в целом, нетоксичен для реципиентов в используемых дозировках, и который не является частицей носителя, прессованным веществом носителя или терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке адъювант содержит по меньшей мере, один адъювант, выбранный из группы, включающей антиадгезивные вещества, связывающие вещества, наполнители, покрытия, разрыхлители, корригенты вкуса, корригенты запаха, корригенты внешнего вида, вещества, улучшающие сыпучесть, лубриканты, консерванты и сорбенты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке адъювант улучшает адгезию частицы носителя на участке-мишени, например, на слизистой оболочке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящей заявке адъюванта составляет между 0,1 и 40 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции.

Адъювант может облегчить получение твердой фармацевтической композиции по изобретению или дополнительно усилить желательные свойства доставки лекарственного средства, присущие композиции.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению может быть дополнительно улучшена с помощью, по меньшей мере, одного адъюванта.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей разрыхлитель, лубрикант и вещество, улучшающее сыпучесть.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант является разрыхлителем.

В настоящей заявке термин «разрыхлитель» относится к средству для получения твердой фармацевтической композиции, который вызывает разрыхление твердой фармацевтической композиции и высвобождение терапевтического средства при контакте с влагой. Вещества, имеющие свойства разрыхлителя, известны специалисту (см. например, Desai, P. M. et al., 2016, Journal of pharmaceutical sciences, 105(9), 2545-2555). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящей заявке разрыхлителя составляет между 2% и 25 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке разрыхлитель содержит, по меньшей мере, один разрыхлитель, который выбирают из группы, включающей производное целлюлозы, крахмал, бентонит, натрия альгинат, пектин и сшитый поливинилпирролидон. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке разрыхлитель содержит, по меньшей мере, один разрыхлитель, который выбирают из группы, включающей of натрия целлюлозы гликолят, тилозы, примойел, экплотаб, бентонит, натрия альгинат, пектин и кросповидон.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке разрыхлитель представляет собой разрыхлитель, который изменяет свойства для направленной специфичной доставки (например, повышает адгезивность к слизистой оболочке). В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке разрыхлитель представляет собой разрыхлитель, который превращается в гель в щелочной среде. В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке разрыхлитель содержит кроскармеллозу натрия.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант представляет собой лубрикант.

В настоящей заявке термин «лубрикант» относится к веществу, которое препятствует комкованию ингредиентов твердой фармацевтической композиции и/или прилипанию к оборудованию, которое контактирует с твердой фармацевтической композицией во время производственного процесса.

Специалистам известны вещества, обладающие свойствами лубриканта (см. например, Wang, J., et al., 2010, European journal of pharmaceutics и biopharmaceutics, 75(1), 1-15; US 5843477; Paul, S. et al., 2018, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 117, 118-127).

В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящей заявке лубриканта составляет между 0,25 и 5 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант является гидрофильным лубрикантом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант является гидрофобным лубрикантом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант представляет собой твердую жирную кислоту или ее соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант содержит, по меньшей мере, один лубрикант, который выбирают из группы, включающей стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант содержит по меньшей мере, один лубрикант, который выбирают из группы, включающей сульфат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, борную кислоту, Карбовакс (ПЭГ) 4000/6000, олеат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, стеарат металла (Mg, Ca, Na), Стеротекс, тальк, воска, Стеар-О-Вет, глицеилбегенат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант дополнительно обладает свойствами вещества, улучшающего сыпучесть. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке лубрикант дополнительно обладает свойствами разрыхлителя.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант представляет собой вещество, улучшающее сыпучесть.

В настоящей заявке термин «вещество, улучшающее сыпучесть», относится к веществу, которое уменьшает трение и когезию между частицами. Вещества, обладающие свойствами улучшения сыпучести, известны специалисту (см. например, Augsburg, L. L., и Shangraw, R. F, 1966, Effect of glidants in tableting (Польскользящих веществ в процессе таблетирования). Journal of Pharmaceutical Sciences,

55(4), 418-423; Armstrong, N. A., 2008, In *Pharmaceutical Dosage Forms-Таблетки* (pp. 267-284). CRC Press). Определенное вещество, улучшающее сыпучесть, улучшает сыпучесть только в определенном диапазоне концентраций. Соответственно, концентрация вещества, улучшающего сыпучесть, в твердой фармацевтической композиции зависит от конкретного вещества, улучшающего сыпучесть. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке вещество, улучшающее сыпучесть, содержит, по меньшей мере, одно вещество, улучшающее сыпучесть, которое выбирают из группы, включающей силикагель, коллоидальный диоксид кремния, тальк и карбонат магния, и гидратированный алюмосиликат натрия.

ТехническиЕ приемы прогнозирования и определения адекватной сыпучести известны специалисту (см. например, Hildebrandt, C, et al., 2019, *Pharmaceutical development и technology*, 24(1), 35-47; Morin, G., & Briens, L, 2013, *AAPS Pharmscitech*, 14(3), 1158-1168).

Разрыхлитель, лубрикант и/или вещество, улучшающее сыпучесть, могут облегчать получение или дополнительно усиливать желательные свойства доставки твердой фармацевтической композиции по изобретению.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что свойства твердой фармацевтической композиции по изобретению могут быть дополнительно улучшены с помощью разрыхлителя, лубриканта и/или вещества, улучшающего сыпучесть.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей корригенты вкуса, корригенты запаха и корригенты внешнего вида.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где, по меньшей мере, один адъювант является корригентом запаха.

В настоящей заявке термин «корригент запаха» относится к любому адъюванту, который вызывает изменение запаха, обнаружимое человеком и/или ольфактометром. Специалистам известны ольфактометры, такие как проточные ольфактометры, ольфактометры с динамическим разведением и полевые ольфактометры. Специалистам известны корригенты запаха, которые могут быть

использованы для изменения запаха твердой фармацевтической композиции (см. например, US 20120164217; US 6667059). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент запаха представляет собой душистое вещество, которое выбирают из группы, включающей лимонное масло, душистые цветочные масла, такие как масло сирени, масло жимолости, розовое масло, гвоздичное масло и другие подобные масла, имеющие статус GRAS, т.е. признанные полностью безвредными. Масла, имеющие статус GRAS, включают, в частности, масло базилика (*Ocimum basilicum*), бергамота (*Citrus bergamia*), черного перца (*Piper nigrum*), кассии (*Cinnamomum cassia*), корицы (*Cinnamomum zeylanicum*), шалфея мускатного (*salvia sclarea*), клевера (*Eugenia caryophyllata*), кориандра (*Coriandrum sativum*), кумина (*Cuminum cyminum*), фенхеля (*Foeniculum vulgare*), герани (*Pelargonium graveolens*), имбиря (*Zingiber officinale*), грейпфрута (*citrus x paradisi*), можжевельной ягоды (*Juniperus communis*), лимона (*Citrus limon*), лемонграсса (*Cymbopogon flexuosus*), лайма (*Citrus aurantifolia*), майорана (*Origanum majorana*), Melissa (*Melissa officinalis*), орегано (*Origanum vulgare*), мяты перечной (*Mentha piperita*), петигрена (*Citrus aurantium*), римской ромашки (*Anthemis nobilis*), розмарина (*Rosmarinus officinalis*), мяты колосовой (*Mentha spicata*), мандарина (*Citrus reticulata*), тимьяна (*Thymus vulgaris*), дикого апельсина (*Citrus sinensis*) и иланг-иланга (*Cananga odorata*).

В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящем документе корригента запаха составляет между 0.1 и 10 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции. Частицы носителя с большей удельной поверхностью усиливают действие корригента запаха.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент запаха изменяет запах, ощущаемый субъектом во время приема внутрь твердого фармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент запаха изменяет запах, ощущаемый субъектом после приема внутрь твердого фармацевтического средства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где по меньшей мере, один адъювант является корригентом внешнего вида.

В настоящей заявке термин «корригент внешнего вида» относится к адъюванту, который изменяет цвет и/или форму твердой фармацевтической композиции.

Корригенты внешнего вида и их применение хорошо известны специалисту (см. например, Biswal, P. K. et al., 2015, International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences, 5(4).)

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент внешнего вида изменяет внешний вид интактной твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент внешнего вида изменяет внешний вид разрыхленной твердой фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения корригент внешнего вида делает возможным определение подлинности, восприятие аромата (например, красный цвет в случае вишни), идентификацию бренда, восприятие качества и/ли предотвращение фальсификации твердой фармацевтической композиции по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящей заявке корригента внешнего вида составляет между 0,1 и 2 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции. Высокая удельная площадь поверхности материала носителя усиливает действие корригентов внешнего вида.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где по меньшей мере, один адъювант является корригентом вкуса.

В настоящей заявке термин «корригент вкуса» относится к адъюванту, который изменяет аромат твердой фармацевтической композиции. Для определения аромата могут быть использованы разнообразные масс-спектрометрические методики или органолептическое тестирование человеком. Корригенты вкуса хорошо известны специалисту (см. например, Ahire, S. B, et al., 2012, Pharma Science Monitor, 3(3); US20070122475; WO1998043675)

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент вкуса представляет собой корригент вкуса, который выбирают из группы, включающей лимон, апельсин, грейпфрут, ягодные ароматы, мяту перечную, лакрицу и ментол.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке корригент вкуса выбирают из группы, включающей манзанат, диацетил, ацетилпропионил, ацетоин, изоамилацетат, бензальдегид, коричный альдегид,

этилпропионат, метилантранилат, лимонен, этилдекадиеноат, алилгексаноат, этилмальтол, 2,4-дифенилпентан, этилванилин, метилсалицилат, Карбомер 934, Карбомер 971, Карбомер 974, ПЭГ-5М, каррагинан, хондроитина сульфат, декстрана сульфат, альгиновую кислоту, диелановую камедь, ксантановую камедь, соль цинка.

Содержание описанного в настоящей заявке корригента вкуса зависит от интенсивности корригента вкуса. Высокая удельная площадь поверхности частиц носителя может усиливать изменяющее вкус действие корригента вкуса.

В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание описанного в настоящей заявке корригента внешнего вида составляет между 0,1 и 20 вес. % от массы твердой фармацевтической композиции.

Применение описанных выше корригента запаха и корригента внешнего вида, в особенности, корригента вкуса может улучшить запах, вкус и/или внешний вид твердой фармацевтической композиции по изобретению. Улучшенный запах, вкус и/или внешний вид могут облегчать прием внутрь твердой фармацевтической композиции по изобретению.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что корригенты вкуса, корригенты запаха, и/или корригенты внешнего вида могут облегчать прием внутрь твердой фармацевтической композиции по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, где корригент вкуса выбирают из группы, включающей искусственные подсластители, модификаторы кислотности, смолу, производные целлюлозы, твердый жир и соль. Большая площадь поверхности частицы носителя по изобретению может усиливать воздействие описанных в настоящей заявке корригентов вкуса на обонятельные ощущения.

В настоящей заявке термин «искусственный подсластитель» относится к адьюванту, который обеспечивает сладкий вкус, похожий на вкус сахара. Искусственные подсластители могут быть получены при изготовлении растительных экстрактов или посредством химического синтеза. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке искусственный подсластитель выбирают из группы, включающей сукралозу, тауматин, неогесперидин, аспартам, сахарин, ацесульфам, эритритол, ксилитол, сорбитол и стевию.

Концентрации искусственного подсластителя для использования в твердой

фармацевтической композиции по изобретению известны специалисту и зависят от интенсивности искусственного подсластителя.

В настоящей заявке термин «модификатор кислотности» относится к адъюванту, который изменяет ощущаемую кислотность при приеме внутрь фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке модификатором кислотности является лимонная кислота, фосфорная кислота и/или их соль.

Концентрации модификаторов кислотности для использования в твердой фармацевтической композиции по изобретению известны специалисту и зависят от интенсивности модификатора кислотности и от модифицируемой кислотности.

В настоящей заявке термин «смола» или «камедь» относится к адъюванту, который изменяет ощущаемую консистенцию при приеме внутрь фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке смола улучшает адгезию частицы носителя на участке-мишени, например, слизистой оболочке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке смола представляет собой смеолу, которую выбирают из группы, включающей сложные эфиры альгиновой кислоты, каррагинан, ксантаны, агар-агар, пектины, пектиновую кислоту, аравийскую камедь, трагакантовую камедь и камедь карайи, гуаровую камедь и четвертичные гуаровые камеди.

В настоящей заявке термин «производное целлюлозы» относится к полимеру-полисахариду, такому как производные простых эфиров целлюлозы и производные сложных эфиров целлюлозы, которые могут быть использованы для маскирования или изменения неприятного вкуса фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке производное целлюлозы выбирают из группы, включающей метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке производное целлюлозы представляет собой не растворимый в воде полимер, такой как этилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке производное целлюлозы является водорастворимым полимером, таким как полимер гидроксипропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке производное

целлюлозы представляет неионогенный простой эфир целлюлозы, такой как этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке производное целлюлозы является анионным производным простого эфира, таким как натрия карбоксиметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая фармацевтическая композиция по изобретению и/или частица носителя в твердой фармацевтической композиции по изобретению покрыта/покрыты производным целлюлозы, чтоб замаскировать неприятный запах.

В некоторых вариантах осуществления изобретения корригенты вкуса, такие как твердый жир и/или соль, вызывают или усиливаю субъективное восприятие приятного вкуса.

В некоторых вариантах осуществления изобретения корригенты вкуса, такие как производное целлюлозы или камедь, уменьшают диффузию неприятного вкуса (например, горького вкуса).

Применение корригента вкуса, в частности, описанного в настоящей заявке корригента вкуса, может улучшить вкус твердой фармацевтической композиции по изобретению или замаскировать вкус ингредиента твердой фармацевтической композиции по изобретению. Улучшенный вкус может облегчить прием внутрь твердой фармацевтической композиции по изобретению.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что искусственный подсластитель, модификаторы кислотности, смола, производное целлюлозы, твердый жир и/или соль могут облегчать прием внутрь твердой фармацевтической композиции по изобретению.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, для применения в лечении.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению для применения в лечении.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению для применения в лечении.

Фразы «для применения в лечении» или «для применения в лечении заболевания»

или нарушения» могут также означать «для применения в лечении симптомов заболевания или нарушения». Симптомами заболеваний или нарушений могут быть симптомы, описанные в настоящей заявке, и/или симптомы заболевания или нарушения, известные специалисту, такие как симптомы определенного заболевания или нарушения в описании МКБ-11 (Всемирная организация здравоохранения, 2018, МКБ-11 для статистики заболеваемости и смертности), или симптомы и диагностические критерии, описанные в DSM-5 (Американская психиатрическая ассоциация. Диагностический и статистический справочник по психическим расстройствам. 5-е издание, 2013).

Фразы «для применения в лечении» или «для применения в лечении заболевания или нарушения» могут относиться к лечению в любой возрастной группе, включая педиатрических пациентов, взрослых и/или гериатрических пациентов.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции по изобретению, для применения в лечении, где твердая фармацевтическая композиция по изобретению содержит описанное в настоящей заявке терапевтическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя, полученному по изобретению, для применения в лечении, где прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, содержит описанное в настоящей заявке терапевтическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя по изобретению для применения в лечении, где частица носителя по изобретению содержит описанное в настоящей заявке терапевтическое средство.

Например, терапевтическое средство может быть назначено пациенту в эффективной дозе, при этом твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению облегчают доставку лекарственного средства и/или усиливают терапевтический эффект терапевтических средств благодаря улучшенным свойствам доставки лекарственного средства.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или

частица носителя по изобретению могут улучшить лечение.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении гериатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении гериатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении гериатрического заболевания или нарушения.

В настоящей заявке термин «гериатрическое заболевание или нарушение» относится к заболеванию или нарушению, которыми болеют пожилые люди. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке гериатрическое заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, которым болеют, в первую очередь, пожилые люди, т.е. пожилые люди являются более крупной группой пациентов, чем молодые совершеннолетние и дети, в частности, это заболевание или нарушение, где пожилые люди составляют, по меньшей мере 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% в популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке гериатрическим заболеванием или нарушением является заболевание или нарушение, которое характеризуется повышением возрастной заболеваемости или смертности. В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза «для применения в лечении гериатрического заболевания или нарушения» относится к применению в лечении заболевания или нарушения у пожилого пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанными в настоящей заявке пожилыми людьми являются люди определенного возраста, например, старшей 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, или 85 лет. Однако, некоторые особенности поведения могут ускорить старение организма. Например, у курильщиков резерв респираторной системы расходуется раньше, что приводит к более быстрому процессу старения легких и других органов. Соответственно, в определенных вариантах осуществления изобретения описанных в настоящей заявке пожилых людей определяют другими или дополнительными критериями помимо возраста. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в настоящей заявке пожилые люди включают взрослых с определенными возрастными заболеваниями

(например, потребление табака, рак, сахарный диабет). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в настоящей заявке пожилые люди включают взрослых с определенными ускоряющими старение заболеваниями (например, генетическим заболеванием или нарушением). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в настоящей заявке пожилые люди определены в соответствующем руководстве, таком как, руководства, проанализированные и/или описанные в публикации Singh, S., & Bajorek, B., 2014, *Pharmacy practice*, 12(4), 489.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гериатрическое заболевание или нарушение представляет собой, по меньшей мере, одно заболевание или нарушение, которое выбирают из группы, включающей остеопороз, сахарный диабет, рак, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и сердечно-сосудистое заболевание.

Симптомы гериатрических заболеваний или нарушений включают, в частности, сниженную когнитивную функцию, депрессию, недержание, старческую астению, дефицит витамина D, почечную недостаточность и хроническую боль.

Лечение гериатрических заболеваний или нарушений отличается от стандартной медицины для взрослых в связи с необходимостью учитывать уникальные потребности пожилых пациентов. Организм пожилого человека имеет физиологические отличия от организма молодого взрослого, например, в пожилом возрасте начинает проявляться ухудшение функционирования разнообразных систем органов. Для лечения пожилых пациентов могут быть важны разные факторы в зависимости, например, от ранее возникших проблем со здоровьем, выбранного образа жизни и оставшихся резервов. Такие факторы, важные для лечения пожилых пациентов, включают, например, ограниченную способность к проглатыванию перорального лекарственного препарата, приверженность к лечению, измененное всасывание в ЖКТ, измененное распределение, измененный метаболизм, измененную экскрецию, повышенную вероятность лекарственных взаимодействий, повышенную вероятность нежелательных лекарственных реакций, возросшие опасения, касающиеся качества жизни, сниженную социальную поддержку и сниженные функциональные возможности.

Средства и способы, предложенные в изобретении особенно полезны для лечения пожилых пациентов. Например, улучшенные желательные свойства доставки лекарственного средства, такие как быстрая распадаемость; например,

распадающейся во рту таблетки (ородисперсные таблетки, далее - ОДТ), содержащей высокую дозу терапевтического средства, описанного в настоящей заявке, могут улучшить всасывание лекарственного средства и способствовать приверженности лечению в контексте лечения гериатрического заболевания или нарушения. Улучшенная механическая стабильность, например, твердой фармацевтической композиции может позволить использовать упаковку, которую легче открыть, не повредив твердую фармацевтическую композицию, и соответствует потребностям пожилых пациентов со сниженными функциональными возможностями.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшить лечение гериатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении педиатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении педиатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении педиатрического заболевания или нарушения.

В настоящей заявке термин «педиатрическое заболевание или нарушение» относится к заболеванию или нарушению, которыми болеют младенцы и дети. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке педиатрическое заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, которым болеют, в первую очередь, младенцы и дети, т.е. младенцы и дети являются более крупной группой пациентов, чем взрослые и пожилые люди, в частности, это заболевание или нарушение, где младенцы и дети составляют, по меньшей мере 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% в популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза «для применения в лечении педиатрического заболевания или нарушения» относится к применению в лечении заболевания или нарушения у младенца или ребенка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанными в настоящей заявке младенцами и детьми являются люди моложе определенного возраста, такие как моложе 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0,5 лет. Другие или дополнительные факторы кроме возраста могут быть важны для применения в лечении педиатрического заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанными в настоящей заявке младенцами и детьми являются люди с массой тела ниже определенного уровня, например, ниже 44 кг, 42 кг, 40 кг, 38 кг, 36 кг, 34 кг, 32 кг, 30 кг, 28 кг, 26 кг, 24 кг, 22 кг или 20 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанными в настоящей заявке младенцами и детьми являются люди, определяемые другим маркером созревания или дополнительным маркером созревания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке педиатрическим заболеванием или нарушением является боль у педиатрического пациента и/или инфекция у педиатрического пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке педиатрическим заболеванием или нарушением является, по меньшей мере, одно заболевание или нарушение, которое выбирают из группы, включающей анемию, астму, ветряную оспу, дифтерию, лейкоз, корь, паротит, пневмонию, полиомиелит, туберкулез, коклюш, болезнь Лайма, лихорадку, синдром Дауна, кариес, муковисцидоз, американский трипаносомоз (болезнь Шагаса), кандидоз, рак и брохиолит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке педиатрическим заболеванием или нарушением является психическое расстройство, такое как педиатрическое генерализованное тревожное расстройство или биполярное расстройство с началом в детском возрасте.

Организм ребенка, младенца или новорожденного имеет существенные физиологические отличия от организма взрослого. Дети – это не просто «маленькие взрослые». Следует учитывать незрелую физиологию ребенка, младенца или новорожденного, и, возможно, рассматривать факторы, важные для лечения педиатрических пациентов. Такие факторы, важные для лечения педиатрических пациентов, включают, например, ограниченную способность к проглатыванию перорального лекарственного препарата, приверженность к лечению, измененное всасывание в ЖКТ, измененное распределение, измененный метаболизм, измененную экскрецию, опасения, связанные с влиянием на развитие, и

ограниченные функциональные возможности.

Средства и способы, предложенные в изобретении, особенно полезны для лечения педиатрических пациентов. Например, улучшенные желательные свойства доставки лекарственного средства, такие как быстрая распадаемость; например, ородиспергируемые таблетки (ОДТ), содержащей высокую дозу терапевтического средства, описанного в настоящей заявке, могут улучшить всасывание лекарственного средства и способствовать приверженности лечению в контексте лечения педиатрического заболевания или нарушения.

Далее, предложенные в настоящей заявке средства и способы делают возможным особенно низкое связывание воды с ОДТ (см. например, Пример 6). Это свойство имеет особое значение, поскольку большие объемы связанной воды могут привести к локальному отеку и, как следствие, к опасности удушья. Опасность удушья актуальна в любой группе пациентов, но в особенности в педиатрии, например, при применении средства необученными лицами, ухаживающими за ребенком (например, родителями), и/или в стрессовых ситуациях, например, ночью. Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшить лечение педиатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, где гериатрическое заболевание или нарушение является гериатрическим и педиатрическим заболеванием или нарушением.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению, или где гериатрическое заболевание или нарушение является гериатрическим и педиатрическим заболеванием или нарушением.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению, где гериатрическое заболевание или нарушение является гериатрическим и педиатрическим заболеванием или нарушением.

В настоящей заявке термин «гериатрическое и педиатрическое заболевание или

нарушение» относится к заболеванию или инарушению, которым болеют пожилые люди и также младенцы и/или дети. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение является заболеванием или нарушением, которым болеют, в первую очередь, гериатрические пациенты и педиатрические пациенты, то есть гериатрические пациенты и педиатрические пациенты являются более крупной группой пациентов, чем взрослые, не принадлежащие к гериатрической категории, в частности заболеванием или нарушением, где гериатрические пациенты и педиатрические пациенты составляют, по меньшей мере, 51%, 60%, 70%, 80% или 90% в популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения фраза «для применения в лечении гериатрического и педиатрического заболевания или нарушения» относится к применению в лечении заболевания или нарушения у гериатрических пациентов и педиатрических пациентов.

У гериатрических пациентов и педиатрических пациентов ограничения и потребности частично совпадают. Факторы, важные для лечения гериатрических пациентов и педиатрических пациентов включают, например, ограниченную способность к проглатыванию перорального лекарственного препарата, приверженность лечению, измененное всасывание, измененное распределение измененный метаболизм, измененную экскрецию и ограниченные функциональные возможности.

Средства и способы, предложенные в изобретении особенно полезны для лечения гериатрических пациентов и педиатрических пациентов. Например, улучшенные желательные свойства доставки лекарственного средства, такие как быстрая распадаемость, например, ородисперсной таблетки (ОДТ), содержащей высокую дозу терапевтического средства, описанного в настоящей заявке, могут улучшить всасывание лекарственного средства и способствовать приверженности лечению в контексте лечения гериатрического и педиатрического заболевания или нарушения.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшить лечение гериатрического заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении

заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

Симптомы заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство, могут осложнять прием терапевтических средств во время терапии. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении тревожного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении тревожного

расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении тревожного расстройства.

В настоящей заявке термин «тревожное расстройство» относится нарушениям, общей особенностью которых являются чрезмерный страх и тревога и связанными с ними расстройства поведения.

Примеры тревожных расстройств, описанных в настоящей заявке, включают, не ограничиваясь перечисленным: паническую атаку, агорофобию, острое стрессовое расстройство, специфическую фобию, паническое расстройство, тревожное расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, обсессивно-компульсивное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, separation тревожное расстройство, вызванное разулкой, социальное тревожное расстройство, и генерализованное тревожное расстройство. В контексте настоящего изобретения тревожность включает также ситуационную тревожность (которую испытывает, например, исполнитель перед выступлением). В определенных вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке тревожным расстройством – это тревожное расстройство, диагностированное в соответствии с DSM-5 (Американская психиатрическая ассоциация. Диагностический и статистический справочник по психическим расстройствам. 5-е издание, 2013).

Симптомы тревожного расстройства включают, не ограничиваясь перечисленным, тревогу, беспокойство, усталость, нарушение концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение, нарушение сна, страх, потливость, дрожь, желудочно-кишечные проблемы, повышенную частоту сердечных сокращений, учащенное дыхание, суицидальные мысли и суицидальное поведение.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении тревожного расстройства, где твердая фармацевтическая композиция содержит анксиолитическое средство, в частности, анксиолитическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении тревожного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит анксиолитическое

средство, в частности, средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении тревожного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит анксиолитическое средство, в частности анксиолитическое средство, описанное в настоящей заявке.

У тревожных пациентов часто наблюдается низкая приверженность лечению, и некоторые симптомы тревожных расстройств, такие как панические атаки, требуют быстрого всасывания терапевтического средства, чтобы обеспечить быстрое начало действия. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте тревожных расстройств, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, и/или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение тревожного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства.

В настоящей заявке термин «биполярное расстройство» относится к нарушению, которое характеризуется необычно интенсивными эмоциональными состояниями, которые возникают в отдельные периоды, такими как эпизоды мании и депрессии. Состояние чрезмерного ликования или чрезмерного возбуждения называют маниакальным эпизодом, и состояние чрезмерной печали или безнадежности называют депрессивным эпизодом. Симптомы биполярного расстройства включают, не ограничиваясь перечисленным, цикличность настроения (т.е. цикличные переходы от маниакальных эпизодов к депрессивным эпизодам и нормальному настроению), навязчивый страх причинения вреда, выраженную агрессивность,

территориальную агрессию, нарушение терморегуляции, ночную потливость, затрудненное засыпание, прерывистый сон, дезорганизованную речь, быструю речь, громкую речь, неразборчивую речь, необычный тембр речи, дезорганизованность мыслей, чрезмерную ритуализацию, зависимость от переходных объектов, патологическое накопительство, чрезмерно выраженную тревожность при разлуке, галлюцинации, бред и тягу к сладкому.

У лиц с маниакальными эпизодами часто наблюдаются также депрессивные эпизоды или симптомы, или смешанные эпизоды, при которых одновременно присутствуют признаки мании и депрессии. Такие эпизоды часто разделены периодами «нормального» настроения, но у некоторых лиц депрессия и мания могут быстро чередоваться, это состояние называют быстрой цикличностью. Чрезмерно выраженные маниакальные эпизоды в некоторых случаях приводят к психотическим симптомам, таким как бред и галлюцинации. Пациенты с биполярным расстройством перенесли, по меньшей мере, один маниакальный или гипоманиакальный (состояние легкой мании) эпизод. Пациентов, испытывающих полную манию и депрессию, классифицируют как пациентов с биполярным расстройством I типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке биполярное расстройство относится к биполярному расстройству I типа. Пациентов, испытывающих гипоманию и депрессию, классифицируют как пациентов с биполярным расстройством II типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке биполярное расстройство относится к биполярному расстройству II типа.

Начало эпизодов обычно бывает острым, симптомы развиваются в течение нескольких дней или недель. Симптомы мании или маниакальный эпизод включают изменения настроения и изменения поведения. Изменения настроения включают следующее: длительный период «приподнятого» настроения, или ощущение чрезмерного счастья или чрезмерная общительность и дружелюбие; и настроение чрезмерной раздражительности, ажитации, ощущение «нервозности» или напряжения. Изменения поведения включают следующее: очень быструю речь, перескакивание от одной идеи к другой, «скачка мыслей»; отвлекаемость; усиленная целенаправленная деятельность, такая как поглощенность новыми проектами; беспокойство; низкая потребность в сне; нереалистичные представления о собственных возможностях; импульсивное поведение и участие в мероприятиях, служащих источником удовольствия; высокорисковое поведение, такое как рост

расходов, импульсивное сексуальное поведение и импульсивные инвестиции в бизнес. Симптомы депрессии или депрессивного эпизода включают изменения настроения и изменения поведения. Изменения настроения включают следующее: длительный период ощущения беспокойства или опустошения; и потеря интереса к делам, которые ранее доставляли удовольствие. Изменения поведения включают следующее: ощущение усталости или заторможенности, проблемы с концентрацией, запоминанием и принятием решений; беспокойство или раздражительность; изменение привычек, связанных с приемом пищи, сном или других привычек; мысли о смерти или суициде, или суицидальные попытки.

В определенных вариантах осуществления изобретения лечение описанного в настоящей заявке биполярного расстройства представляет собой лечение биполярного расстройства, начинающегося обычно в детском возрасте. Биполярное расстройство, начинающееся в детском возрасте, можно обнаружить с помощью любого метода, известного из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения для обнаружения биполярного расстройства, начинающегося обычно в детском возрасте, используют Опросник для выявления биполярного расстройства, начинающегося в детском возрасте (CBQ).

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства, где твердая фармацевтическая композиция содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении биполярного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

Для пациентов с биполярным расстройством характерна низкая приверженность лечению, и некоторые симптомы биполярного расстройства, такие как суицидальные мысли во время депрессивных эпизодов, требуют быстрого всасывания терапевтического средства, чтобы обеспечить быстрое начало действия. Средства

и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте биполярного расстройства, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение биполярного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении боли.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении боли.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении боли.

В настоящей заявке термин «боль» относится к неприятным чувствительным и эмоциональным ощущениям, связанным с существующим или потенциальным повреждением ткани, или напоминающим такие ощущения. Методы определения боли известны специалисту и включают шкалы для измерения боли, холодовой прессорный тест и использование алгезиметров.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанную в настоящей заявке боль выбирают из группы, включающей головную боль, боль в шее, дисфагию, зубную боль, боль в горле, плевродинию, артралгию, боль в костях, миалгию, острую боль, отсроченную боль, невралгию, болевое расстройство, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство, хроническую боль, гипералгезию, гипоалгезию, гиперпатию, отраженную боль, боли в тазовой области, прокталгию, боли при раковых заболеваниях, боли при синдроме отмены, боли в спине и боли в пояснице.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке боль является симптомом заболевания или нарушения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанную в настоящей заявке боль подразделяют на классы: отсутствие боли, легкую боль, умеренную боль и сильную боль, например, в соответствии с Числовой оценочной шкалой (NRS-11) (см. например, Farrar, J. T., et al., 2001, Pain, 94(2), 149-158).

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, частице носителя для применения по изобретению, и/или прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении сильная боль.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, частице носителя для применения по изобретению, и/или прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении умеренной боли.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, частице носителя для применения по изобретению, и/или прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении легкой боли.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении боли, где твердая фармацевтическая композиция содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении боли, где прессованное вещество носителя содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении боли, где прессованное вещество носителя содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении боли, где твердая фармацевтическая композиция содержит анальгезирующее средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении боли, где прессованное вещество носителя содержит анальгезирующее средство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении боли, где прессованное вещество носителя содержит анальгезирующее средство.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке является парацетамол и/или НПВС. В определенных вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке анальгезирующим средством является НПВС, который выбирают из группы, включающей ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин, пироксикам и фенилбутазон.

Лечение боли, в частности, острой боли, требует быстрого всасывания терапевтического средства, чтобы обеспечить быстрое начало действия. Кроме того, некоторые формы боли, такие как боль в горле, могут осложнять прием терапевтического средства. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтического средства на фоне боли, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение боли.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении инфекции.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении инфекции.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении инфекции.

В настоящей заявке термин «инфекция» относится к инвазии, по меньшей мере, в одну ткань субъекта одного или нескольких передающихся патогенов, их размножению и реакции тканей хозяина на вызывавший инфекцию патоген и токсины, которые патоген производит. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция является первичной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления описанная в настоящей заявке инфекция является оппортунистической инфекцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция является вторичной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения патоген, вызывающие описанную в настоящей заявке инфекцию является вирусом,

бактерией, грибом или паразитом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция является инфекцией, которую выбирают из группы, включающей инфекции нижних дыхательных путей, ВИЧ-инфекцию, диарейные инфекции, туберкулез и малярию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана вирусом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана вирусом, принадлежащим к роду, который выбирают из группы, состоящей из Adenoviridae, Anelloviridae, Arenaviridae, Astroviridae, Bunyaviridae, Bunyavirus, Caliciviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papillomaviridae, Paramyxoviridae, Parvoviridae, Picornaviridae, Pneumoviridae, Polyomaviridae, Poxviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae, Rhabdovirus и Togaviridae.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, по меньшей мере, одним вирусом, который выбирают из группы, состоящей из следующих вирусов: Айчи вирус, Лиссавирус австралийских летучих мышей, ВК полиомавирус, Вирус Банна, Вирус леса Барма, Вирус Буньямвера, Буньявирус Ля Кроссе, Буньявирус зайца-беляка, Герпесвирус мартышковых, Вирус Чандипура, Вирус чинкунгунья, Косавирус А, Вирус осповакцины, Вирус Коксаки, Вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки, Вирус Денге, Вирус Дхори, Вирус Дугбе, Вирус Дувенхаге, Вирус восточного энцефалита лошадей, Эболавирус, Эховирус, Вирус энцефаломиокардита, Вирус Эпштейна-Бarr, Лиссавирус Европейских летучих мышей, GB вирус С/Вирус гепатита G, Вирус Хантаан, Вирус Хендра, Вирус гепатита А, Вирус гепатита В, Вирус гепатита С, Вирус гепатита Е, Вирус гепатита Дельта, Вирус оспы лошадей, Аденовирус человека, Астровирус человека, Коронавирус человека, Цитомегаловирус человека, Энтеровирус человека 68, Энтеровирус человека 70, Герпесвирус человека 1, Герпесвирус человека 2, Герпесвирус человека 6, Герпесвирус человека 7, Герпесвирус человека 8, Вирус иммунодефицита человека, Папилломавирус человека 1, Папилломавирус человека 2, Папилломавирус человека 16, Папилломавирус человека 18, Вирус парагриппа человека, Парвовирус человека В19, Респираторный синцитиальный вирус человека, Риновирус человека, Коронавирус ТОРС человека, Спумаретровирус человека, Т-лимфотропный вирус человека, Торовирус человека, Вирус гриппа А, Вирус гриппа В, Вирус гриппа С, Вирус Исфахан, Полиомавирус JC, Вирус японского энцефалита, Аренавирус Хунин, Полиомавирус KI, Вирус Кунджин, Вирус лагосских

летучих мышей, Марбургвирус озера Виктория, Вирус Лангат, Вирус Ласса, Вирус Лордсдейл, Вирус вирусной вертячки овец, Вирус лимфоцитарного хорингоменингита, Вирус Мачупо, Вирус Майаро, Коронавирус MERS, Вирус кори, Вирус жнцефаломиокардита Менго, Полиомавирус клеток Меркеля. Вирус Мокола, Вирус контагиозного моллюска, Поксвирус обезьяны, Вирус паротита, Вирус энцефалита долины Муррей, Вирус Нью-Йорк, Вирус Нипах, Вирус Норволк, Вирус О'ньонг-ньонг, Орф-вирус, Вирус лихорадки Оропуч, Вирус Пичинде, Полиовирус, Флебовирус Пунта торо, Вирус Пуумала, Вирус бешенства, Вирус лихорадки долины Рифт, Росавирус А, Вирус реки Росс, Ротавирус А, Ротавирус В, Ротавирус С, Вирус краснухи, Вирус Сагияма, Саливирус А, Сицилийский вирус флеботомной лихорадки, Вирус Саппоро, Коронавирус ТОРС 2, Вирус леса Семлики, Вирус Сеул, Вирус пенистости обезьян, Обезьяний вирус 5, Вирус Синдбис, Вирус Саутэмптон, Вирус энцефалита Сент-Луис, Вирус Повассан, изолированный от клещей, Вирус гепатита ТТВ, Тосканавирус, Вирус Укуниеми, Вирус вакцины, Вирус варицелла-зостер, Вирус натуральной оспы, Венесуэльский вирус энцефалита лошадей, Вирус везикулярного стоматита, Восточный вирус энцефалита лошадей, Полиомавирус WU, Вирус лихорадки Западного Нила, Вирус опухоли обезьяны Яба, Вирус Ябы-подобной болезни, Вирус желтой лихорадки и Вирус Зика.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, по меньшей мере, одной бактерией. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, по меньшей мере, одной бактерией, принадлежащей к роду, который выбирают из группы, состоящей из *Abiotrophia*, *Achromobacter*, *Acidaminococcus*, *Acidovorax*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Actinobaculum*, *Actinomadura*, *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Aeromonas*, *Afipia*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Alloiococcus*, *Alteromonas*, *Amycolata*, *Amycolatopsis*, *Anaerobospirillum*, *Anaerorhabdus*, "Anguillina", *Arachnia*, *Arcanobacterium*, *Arcobacter*, *Arthrobacter*, *Atopobium*, *Aureobacterium*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Balneatrix*, *Bartonella*, *Bergeyella*, *Bifidobacterium*, *Bilophila*, *Branhamella*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brachyspira*, *Brevibacillus*, *Brevibacterium*, *Brevundimonas*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Buttiauxella*, *Butyrivibrio*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Cardiobacterium*, *Catonella*, *Cedecea*, *Cellulomonas*, *Centipeda*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Chromobacterium*, *Chyseobacterium*, *Chryseomonas*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Cryptobacterium*, *Delftia*, *Dermabacter*, *Dermatophilus*, *Desulfomonas*, *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Dichelobacter*, *Dolosicoccus*, *Dolosigranulum*, *Edwardsiella*, *Eggerthella*,

Ehrlichia, Eikenella, Empedobacter, Enterobacter, Enterococcus, Erwinia, Erysipelothrix, Escherichia, Eubacterium, Ewingella, Exiguobacterium, Facklamia, Filifactor, Flavimonas, Flavobacterium, Flexispira, Francisella, Fusobacterium, Gardnerella, Gemella, Globicatella, Gordona, Haemophilus, Hafnia, Helicobacter, Helococcus, Holdemania, Ignavigranum, Johnsonella, Kingella, Klebsiella, Kocuria, Koserella, Kurthia, Kytococcus, Lactobacillus, Lactococcus, Lautropia, Leclercia, Legionella, Leminorella, Leptospira, Leptotrichia, Leuconostoc, Listeria, Listonella, Megasphaera, Methylobacterium, Microbacterium, Micrococcus, Mitsukella, Mobiluncus, Moellerella, Moraxella, Morganella, Mycobacterium, Mycoplasma, Myroides, Neisseria, Nocardia, Nocardiosis, Ochrobactrum, Oeskovia, Oligella, Orientia, Paenibacillus, Pantoea, Parachlamydia, Pasteurella, Pediococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Photobacterium, Photorhabdus, Plesiomonas, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Pseudonocardia, Pseudoramibacter, Psychrobacter, Rahnella, Ralstonia, Rhodococcus, Rickettsia, Rochalimaea, Roseomonas, Rothia, Ruminococcus, Salmonella, Selenomonas, Serpulina, Serratia, Shewenella, Shigella, Simkania, Slackia, Sphingobacterium, Sphingomonas, Spirillum, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Stomatococcus, Streptobacillus, Streptococcus, Streptomyces, Succinivibrio, Sutterella, Suttonella, Tatumella, Tissierella, Trabulsiella, Treponema, Tropheryma, Tsakamurella, Turicella, Ureaplasma, Vagococcus, Veillonella, Vibrio, Weeksella, Wolinella, Xanthomonas, Xenorhabdus, Yersinia и Yokenella.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, по меньшей мере, одной бактерией, которую выбирают из группы, включающей: *Actinomyces europaeus*, *Actinomyces georgiae*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces graevenitzii*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces neuii neuii*, *Actinomyces neuii anitratus*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces radingae*, *Actinomyces turicensis*, *Actinomyces viscosus*, *Arthrobacter creatinolyticus*, *Arthrobacter cumminsii*, *Arthrobacter woluwensis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus circulans*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus myroides*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia bissettii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia japonica*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdi*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia crocidurae*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia graingeri*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia hispanica*, *Borrelia latyschewii*, *Borrelia mazzottii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia persica*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia turicatae*, *Borrelia venezuelensi*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella*

hinzii, *Bordetella holmseii*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella trematum*, *Clostridium absonum*, *Clostridium argentinense*, *Clostridium baratii*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium carnis*, *Clostridium celatum*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium cochlearium*, *Clostridium cocleatum*, *Clostridium fallax*, *Clostridium ghonii*, *Clostridium glycolicum*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium hastiforme*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium indolis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium irregulare*, *Clostridium leptum*, *Clostridium limosum*, *Clostridium malenominatum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium oroticum*, *Clostridium paraputrificum*, *Clostridium piliforme*, *Clostridium putrefasciens*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium septicum*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium sphenoides*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium symbiosum*, *Clostridium tertium*, *Clostridium tetani*, *Escherichia coli*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermanii*, *Escherichia vulneris*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pseudoavium*, *Enterococcus raffinosus*, *Enterococcus solitarius*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus segnis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ornitholytica*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella terrigena*, *Lysteria ivanovii*, *Lysteria monocytogenes*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium chubense*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium gastris*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium hassicum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium microgenicum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium szulgai*,

*Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium thermoresistabile*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium wolinskyi*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycoplasma buccale*, *Mycoplasma faucium*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma lipophilum*, *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma pirum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma primatum*, *Mycoplasma salivarium*, *Mycoplasma spermatophilum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas monteillii*, *Pseudomonas oryzae*, *Pseudomonas pertucinogena*, *Pseudomonas pseudocaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia akari*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia honei*, *Rickettsia japonica*, *Rickettsia mongolotimonae*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsiae*, *Rickettsia sibirica*, *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia typhi*, *Salmonella choleraesuis choleraesuis*, *Salmonella choleraesuis arizonae*, *Salmonella choleraesuis bongori*, *Salmonella choleraesuis diarizonae*, *Salmonella choleraesuis houtenae*, *Salmonella choleraesuis indica*, *Salmonella choleraesuis salamae*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus capitis capitis*, *Staphylococcus c. ureolyticus*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii cohnii*, *Staphylococcus c. ureolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus equorum*, *Staphylococcus gallinarum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis hominis*, *Staphylococcus h. novobiosepticus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus schleiferi schleiferi*, *Staphylococcus s. coagulans*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosum*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus canis*, *Streptococcus dysgalactiae dysgalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae equisimilis*, *Streptococcus equi equi*, *Streptococcus equi zooepidemicus*, *Streptococcus iniae*, *Streptococcus porcinus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus constellatus*, *Streptococcus constellatus pharyngidis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus criceti*,

*Streptococcus mutans*, *Streptococcus ratti*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus equinus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Vibrio alginolyticus*, *V. carchariae*, *Vibrio cholerae*, *C. cincinnatiensis*, *Vibrio damsela*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio furnissii*, *Vibrio hollisae*, *Vibrio metschnikovii*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia pestis*, *Yersinia aldovae*, *Yersinia bercovieri*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia kristensenii*, *Yersinia mollaretii*, *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia rohdei*.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним грибом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним грибом, принадлежащим к роду, который выбирают из группы, состоящей из *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Pneumocystis*, и *Stachybotrys*. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним грибом, который выбирают из группы, состоящей из: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus Niger*, *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata* (*Torulopsis glabrata*), *Candida guilliermondii* (*Pichia guilliermondii*; *Yamadazyma guilliermondii*), *Candida krusei* (*Issatchenkia orientalis*), *Candida lusitanae* (*Clavispora lusitanae*), *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* (*C. kefir*; *Kluyveromyces cicerisporus*; *K. fragilis*; *K. marxianus*), *Candida tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum*.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним паразитом. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним паразитом, принадлежащим к роду, который выбирают из группы, включающей эктопаразитов, простейших и гельминтов, таких как ленточные черви, трематоды и/или круглые черви. В некоторых вариантах осуществления описанная в настоящей заявке инфекция вызвана, меньшей мере, одним паразитом, который выбирают из группы, включающей *Acanthamoeba* spp., *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Angiostrongylus*, *Anisakis*, *Arachnida*, *Ixodidae* и *Argasidae*, *Arachnida: Trombiculidae*, *Archiacanthocephala*, *Moniliformis moniliformis*, *Ascaris* sp. *Ascaris lumbricoides*, *Babesia* *B. divergens*, *B. bigemina*, *B. equi*, *B. microfti*, *B. duncani*, *Balamuthia mandrillaris*, *Balantidium coli*, *Baylisascaris procyonis*, *Bertiella*

mucronata, Bertiella studeri, Blastocystis spp., Brugia malayi, Brugia timori, Cestoda, Taenia multiceps, Cimicidae, Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Clonorchis sinensis, Clonorchis viverrini, Cochliomyia hominivorax, Cryptosporidium spp., Cyclospora cayetanensis, Demodex folliculorum, Demodex brevis, Demodex canis, Dermanyssus gallinae, Dermatobia hominis, Dicrocoelium dendriticum, Dientamoeba fragilis, Diotophyme renale, Diphyllbothrium latum, Dracunculus medinensis, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, E. vogeli, E. oligarthrus, Echinostoma echinatum, Entamoeba histolytica, Enterobius vermicularis, Enterobius gregorii, Fasciola hepatica, Fasciola gigantica, Fasciolopsis buski, Giardia lamblia, Gnathostoma spinigerum, Gnathostoma hispidum, Halicephalobus gingivalis, Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta, Insecta, Diptera, Ispora belli, Laelaps echidnina, Leishmania spp., Linguatula serrata, Liponyssoides sanguineus, Loa loa filarial, Mansonella streptocerca, Metagonimus yokogawai, Metorchis conjunctus, Naegleria fowleri, Oestroidea, Calliphoridae, Sarcophagidae, Onchocerca volvulus, Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felinus, Clonorchis sinensis, Ornithonyssus bacoti, Ornithonyssus bursa, Ornithonyssus sylviarum, Paragonimus westermani, Paragonimus africanus, Paragonimus caliensis, Paragonimus kellicotti, Paragonimus skrjabini, Paragonimus uterobilateralis, Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus humanus, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale curtisi, Plasmodium ovale wallikeri, Plasmodium malariae, Plasmodium knowlesi, Pthirus pubis, Rhinosporidium seeberi, Sarcocystis bovi-hominis, Sarcocystis sui-hominis, Sarcoptes scabiei, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni, Schistosoma intercalatum, Schistosoma mekongi, Schistosoma sp., Siphonaptera, Pulicinae, Spirometra erinaceieuropaei, Strongyloides stercoralis, Taenia saginata, Taenia solium, Thelazia californiensis, Thelazia callipaeda, Toxocara canis, Toxocara cati, Toxascaris leonine, Toxoplasma gondii, Trichinella spiralis, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella native, Trichobilharzia regenti, Schistosomatidae, Trichomonas vaginalis, Trichuris trichiura, Trichuris vulpis, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Tunga penetrans и Wuchereria bancrofti.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении инфекции, где твердая фармацевтическая композиция содержит противомикробное средство, в частности противомикробное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному

веществу носителя для применения по изобретению в лечении инфекции, где прессованное вещество носителя содержит противoinфекционное средство, в частности противoinфекционное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении инфекции, где прессованное вещество носителя содержит противoinфекционное средство, в частности противoinфекционное средство, описанное в настоящей заявке.

Во время проведения терапии симптомы инфекции, такие как сниженный аппетит и рвота, могут осложнять прием терапевтических средств. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте инфекции, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение инфекции.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении мигрени.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении мигрени.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении мигрени.

В настоящей заявке термин «мигрень» относится к головным болям, которые могут сопровождаться симптомами, включающими тошноту, рвоту или чувствительность к свету. Боль при мигренях обычно описывают как одностороннюю пульсирующую боль. Мигреням могут предшествовать нарушения зрения, такие как аура, вспыхивающие огни, волнистые линии, ощущение странного вкуса или запаха, онемение, покалывание, вертиго, звон в ушах или ощущения изменения размера или формы части тела. В определенных вариантах осуществления изобретения описанная в настоящей заявке мигрень – это мигрень без ауры. В определенных вариантах осуществления изобретения описанной в настоящей заявке мигрени предшествует аура.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении мигрени,

где твердая фармацевтическая композиция содержит противомигренозное средство, в частности, противомигренозное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении мигрени, где прессованное вещество носителя содержит противомигренозное средство, в частности, противомигренозное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении мигрени, где прессованное вещество носителя содержит противомигренозное средство, в частности, противомигренозное средство, описанное в настоящей заявке.

Во время проведения терапии симптомы мигрени, такие как сниженный аппетит, тошнота, сниженное всасывание и рвота, могут осложнять прием терапевтических средств. Более того, по-видимому, течение приступов мигрени оказывается более легким в случае раннего начала лечения. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте мигрени, и всасывание может происходить быстрее

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение мигрени.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении нарушения сна.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна.

В настоящей заявке термин «нарушение сна» относится к нарушениям, связанным с засыпанием и поддержанием сна. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке нарушение сна выбирают из группы, включающей хроническую бессонницу, нерегулярный режим сна и бодрствования, скользящий график работы, при котором невозможно поддерживать регулярный

режим сна, нарушение суточного ритма из-за смены часовых поясов, нарушение сна при депрессии. Термин «бессонница» используется для описания всех состояний, связанных с ощущением пациентом недостаточного или неполноценного сна. Нарушения сна относятся к наиболее частым симптомам, наблюдаемым в общей медицинской практике. Бессонница – частая жалоба, о которой сообщают от 13% до 45% взрослой популяции. Симптомы нарушений сна включают, не ограничиваясь перечисленным, частые или постоянные трудности засыпания в вечернее время, частые ночные пробуждения и/или раннее утреннее пробуждение. Бессонница сама по себе может принимать разные формы, но, по-видимому, наиболее тесно связана с возрастом, полом и индивидуальным психопатологическим статусом и имеет особенно важное значение в пожилом возрасте и для женщин. Таким образом, лечение нарушений сна может включать и индукцию, и пролонгацию сна у нуждающихся в таком лечении пациентов.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где твердая фармацевтическая композиция содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где прессованное вещество носителя содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где прессованное вещество носителя содержит наркотическое средство, в частности наркотическое средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где твердая фармацевтическая композиция содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где прессованное вещество носителя содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении нарушения сна, где прессованное вещество носителя содержит седативное средство, в частности, седативное средство, описанное в настоящей заявке.

Симптомы нарушений сна требуют быстрого всасывания терапевтического средства, чтобы обеспечить быстрое начало действия. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтического средства в контексте нарушений сна, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение нарушения сна.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении депрессивного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении депрессивного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении депрессивного расстройства.

В настоящей заявке термин «депрессивное расстройство» относится к психическому расстройству, в типичном случае характеризующемуся продолжительным грустным настроением и/или потерей интереса к большинству видов деятельности и удовольствия от них.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке депрессивное расстройство выбирают из группы, включающей большое депрессивное расстройство, униполярную депрессию, депрессию с тревожным дистрессом, дистимию (называемую также дистимическим расстройством), атипичную депрессию, депрессивное настроение, меланхолическую депрессию, психотическую депрессию, депрессию в пожилом возрасте, психосоциальную депрессию, вызванную стрессом и послеродовую депрессию.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению в лечении

депрессивного расстройства, где твердая фармацевтическая композиция содержит средство-антидепрессант, в частности средство-антидепрессант, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению в лечении депрессивного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит средство-антидепрессант, в частности средство-антидепрессант, описанное в настоящей заявке.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению в лечении депрессивного расстройства, где прессованное вещество носителя содержит средство-антидепрессант, в частности средство-антидепрессант, описанное в настоящей заявке.

У пациентов с депрессивным расстройством часто наблюдается низкая приверженность лечению, и некоторые симптомы депрессивного расстройства, такие как суицидальные мысли во время депрессивных эпизодов, требуют быстрого всасывания терапевтического средства, чтобы обеспечить быстрое начало действия. Средства и способы, предложенные в изобретении, облегчают прием терапевтических средств в контексте депрессивных расстройств, и всасывание может происходить быстрее.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение депрессивного расстройства.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, где педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, где гериатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень,

нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения по изобретению, где гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению, где педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению, где гериатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения по изобретению, где гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению, где педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению, где гериатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения по изобретению, где гериатрическое и педиатрическое

заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожное расстройство, биполярное расстройство, боль, инфекцию, мигрень, нарушение сна и депрессивное расстройство.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения в лечении ветеринарного заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения в лечении ветеринарного заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения в лечении ветеринарного заболевания или нарушения.

В настоящей заявке термин «ветеринарное заболевание или нарушение» относится к любому заболеванию или нарушению у животного, не являющегося человеком, по поводу которого может проводиться лечение терапевтическим средством, описанным в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке животное, не являющееся человеком, относится к позвоночному организму. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке животное, не являющееся человеком, относится к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке животное, не являющееся человеком, выбирают из группы, включающей коров, свиней, мышей, крыс, собак, кошек, верблюдов, лам, лошадей, коз, кроликов, овец, хомяков, морских свинок, китов, птиц (например, уток, кур, гусей), нечеловекообразных приматов, мелких обезьян, крупных обезьян, бабуинов и шимпанзе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанное в настоящей заявке ветеринарное заболевание или нарушение относится к, по меньшей мере, одному заболеванию или нарушению, которое выбирают из группы, включающей of сибирскую язву, бруцеллез, кампилобактериоз, контагиозный дерматит, криптоспоридиоз, инфекцию *E. coli.*, грипп, лептоспироз, листериоз, лихорадку Ку, бешенство, нематодную инвазию и сальмонеллез.

Проведение лечения животному, не являющемуся человеком, может осложняться ограниченным взаимодействием с животным. Ветеринарное заболевание или нарушение может дополнительно сдерживать проведение лечения. Например,

животное, не являющееся человеком, может испытывать трудности при проглатывании лекарственного средства из-за ветеринарного заболевания или нарушения или из-за нежелания взаимодействовать. Средства и способы по изобретению делают возможным, облегчают и/или ускоряют назальное, буккальное, сублингвальное, интрабронхиальное, вагинальное, уретральное и/или ректальное введение терапевтического средства животному, не являющемуся человеком.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать лечение ветеринарного заболевания или нарушения.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения в диагностических целях.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения в диагностических целях.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения в диагностических целях.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, прессованному веществу носителя и/или к частице носителя, которые содержат диагностический маркер и/или нагружены таким маркером.

В настоящей заявке термин «диагностический маркер» может представлять собой любой маркер, полезный при применении методов визуализации после введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке диагностический маркер содержит металл, который выбирают из группы, включающей Fe, Mg, Al, Mn, V, Ti, Cu, Ga, Ge, Ag, Au, Sm, U, Zn, Pt и Sn. В определенных вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке диагностический маркер содержит, по меньшей мере, один неметалл, который выбирают из группы, включающей Si, S, Sb, I, и C. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке диагностический маркер содержит, по меньшей мере, оно контрастное средство. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанный в настоящей заявке диагностический маркер содержит, по меньшей мере, один обогащенный изотоп.

В некоторых вариантах осуществления изобретения обогащенным изотопом является технеций-99m, йод-123 и/или таллий-201. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанным в настоящей заявке диагностическим маркером является гамма-излучение.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции для применения при проведении сцинтиграфии.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к прессованному веществу носителя для применения при проведении сцинтиграфии.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к частице носителя для применения при проведении сцинтиграфии.

Определенные диагностические маркеры, описанные в настоящей заявке, могут сделать возможным применение средств и способов по изобретению при проведении сцинтиграфии.

В контексте диагностических целей простая, быстрая и/или направленная доставка (например, диагностического маркера) может иметь критическое значение для скорости и точности диагностической процедуры. Средства и способы по изобретению могут улучшить, облегчить и/или ускорить доставку диагностического маркера при проведении диагностической процедуры.

Соответственно, изобретение, по меньшей мере, частично основано на неожиданном обнаружении того, что твердая фармацевтическая композиция по изобретению, прессованное вещество носителя, полученное по изобретению, или частица носителя по изобретению могут улучшать или облегчать диагностические процедуры.

В настоящей заявке определенный и неопределенные артикли используются, чтобы сослаться на один или несколько (т.е., по меньшей мере, один или на один и более) грамматических объектов, к которым относится артикль.

Под термином «или» следует понимать один, оба или любую комбинацию из перечисленных альтернатив.

Под термином «и/или» следует понимать одну или обе альтернативы.

Во всем описании изобретения слова «содержать», «содержит» и «содержащий» подразумевают включение указанной стадии, или элемента, или группы стадий или элементов, но не исключение любой другой стадии, или элемента, или группы стадий

или элементов.

Термины «включать» и «содержать» используются в качестве синонимов. «Предпочтительно» означает один вариант из серии вариантов без исключения других вариантов. «Например» означает один пример без ограничения приведенным примером. «Состоящий из» означает включая и ограничиваясь тем, что указано после фразы «состоящий из».

В настоящей заявке термины «около» или «приблизительно» относятся к «в пределах 20», более предпочтительно «в пределах 10%» и еще более предпочтительно «в пределах 5%» относительно указанного значения или диапазона.

Упоминание в описании «одного варианта осуществления изобретения», «варианта осуществления изобретения», «частного варианта осуществления изобретения», «родственного варианта осуществления изобретения», «определенного варианта осуществления изобретения», «дополнительного варианта осуществления изобретения», «нескольких вариантов осуществления изобретения», «специфического варианта осуществления изобретения», «еще одного варианта осуществления изобретения» или их сочетания означает, что определенный признак, структура или характеристика, описанная в связи с вариантом осуществления изобретения, включена, по меньшей мере, в один вариант осуществления настоящего изобретения. Итак, вышеуказанные фразы в разнообразных местах данного описания изобретения не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления изобретения. Более того, отдельные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления изобретения. Понятно также, что указание признака в одном варианте осуществления изобретения является основанием для исключения признака из частного варианта осуществления изобретения.

Термин «эффективное количество» средства, например, терапевтического средства, относится к применению эффективного количества, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желательного терапевтического или профилактического результата. Кроме того, эффективное количество может зависеть от индивидуального анамнеза пациента, возраста, роста, семейного анамнеза, генетических характеристик (генотипа HLA), стадии миокардита, типов предшествующей или сопутствующей терапии при их

наличии, и других индивидуальных характеристик субъекта, которому проводится лечение.

В настоящей заявке «субъектом» является животное, такое как млекопитающее, включая приматов (таких как человекообразный или не-человекообразный примат, например, обезьяна и шимпанзе), не-приматов (таких как корова, свинья, верблюд, лама, лошадь, коза, кролик, овца, хомяк, морская свинка, кошка, собака, крыса, мышь, лошад и кит), или птица (например, утка ли гусь).

Изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, не ограничивающими объем изобретения, раскрытый в формуле изобретения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Фиг. 1: Электронная микрофотография частиц носителя до удаления материала матрицы. Слоистая структура многослойного пласта имеет вид лепестков.

Фиг. 2: Электронная микрофотография структурированных на матрице инвертированных частиц (СМИЧ; ТІР), полученных по изобретению. Полые пустоты получены в результате удаления материала матрицы из частиц.

Фиг. 3: Схематическое представление варианта осуществления изобретения.

Фиг. 4: А) Поперечный срез частицы СМІС, погруженной в эпоксидную смолу. Большой внутренний диаметр (показанный самой длинной стрелкой) составляет 23,6 микрон, малый внутренний диаметр (показанной второй по длине стрелкой) составляет 18,8 микрон. Расстояния между маленькими стрелками (толщина оболочки) составляют (а) 5,87, (b) 4,63, (с) 6,06, (d) 5,27, и (е) 5,14 микрон, соответственно. ТМ4000 5kV 7,5 мм x 2,50k BSE L; масштабная линейка 20,0 мкм В) Общий вид нескольких частиц.

Фиг. 5: Частица СМІС, нагруженная ивермектином. Шарообразная структура соответствует загруженному ивермектину. ТМ4000 5kV 7,8 мм x 3,00k BSE H; масштабная линейка 10,0 мкм.

Фиг. 6: Распадаемость ОДТ Partek. Фотография сделана через 10 секундинут после помещения таблетки в дистиллированную воду. Общее время распадаемости составляет приблизительно 60 секунд.

Фиг. 7: Распадаемость ОДТ СМІС (ОДТ СМІС). Фотография сделана через 6 секунд после контакта с дистиллированной водой. К этому времени таблетка полностью распалась.

Фиг. 8: Фотография распада таблеток через 1 минуту после погружения таблеток в дистиллированную воду. А) Сравнение времени распадаемости таблеток, полученных с помощью способа, предложенного в патенте CN1292803С (слева) и ОДТ СМИЧ (справа). В) Испытание времени распадаемости прессованного материала, полученного по способу, предложенного в патенте US8940203. Фотография сделана через 1 минуту после помещения пористого объекта в дистиллированную воду. Признак распадаемости не наблюдаются.

Фиг. 9: Вид полученного пористого керамического материала после удаления из тигля.

Фиг. 10: Таблетка, полученная из частиц с помощью способа, предложенного в патенте US8940203 (Пример 1). Таблетка хрупкая и рассыпается после извлечения из формы.

Фиг. 11: СЭМ-микрофотография керамического материала, полученного с помощью способа, предложенного в патенте US8940203 (Пример 1). Сделан срез структуры, чтобы показать внутренние поры. Пористая структура отчетливо видна на фотографии (крупные поры).

Фиг. 12: Изображение одной поры в увеличенном масштабе. Обрамляющий пору материал представляет собой микропористый спеченный гидроксипатит.

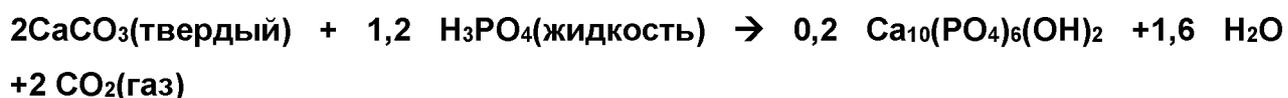
Фиг. 13: Срез пористого керамического материала, полученного методом спекания, изготовленный чтобы показать внутреннюю пористую структуру.

## ПРИМЕРЫ

**ПРИМЕР 1.** Получение структурированных на матрице носителей лекарственного средства.

Материал матрицы (Карбонат кальция 200 г, Natura 330, Lehmann&Foss&Co., Германия) суспендировали при энергичном перемешивании (200-700 об/мин) в воде объемом 650 мл, помещенной в реакционный сосуд с гладкой внутренней поверхностью, облицованной стеклом или зеркальной (объем сосуда 1,2 литра). Установленная скорость перемешивания и также геометрические параметры реакционного сосуда и мешалки должны обеспечивать  $Re > 10e+4$  (т.е. стабильное турбулентное смешивание). Процесс химического осаждения осуществляется прокачиванием раствора ортофосфорной кислоты (41,1 мл  $H_3PO_4$  (85%), разбавленной до 150 мл деионзированной водой, в водную суспензию карбоната

кальция со скоростью 1,4 г раствора кислоты в минуту. Во время этого процесса на поверхности материала матрицы начали нарастать слои гидроксиапатита ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), формируя слоистый пласт (первичную структуру. Ниже показана стехиометрия реакции:



Материал матрицы и материал носителя нагревали в течение 1 часа до 1100°C, чтобы вызвать образование материала матрицы CaO. Воду (2 литра) добавляли через бюхнеровскую воронку, чтобы вызвать образование  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  в материале матрицы и чтобы растворить и удалить трансформированный материал матрицы. Эту стадию повторяли 15-кратно. После фильтрования и удаления воды и растворенного материала матрицы получали частицы носителя, имеющие вторичную внутреннюю структуру.

#### **ПРИМЕР 2.** Загрузка терапевтического средства в растворитель

3,5 г мидазолама гидрохлорида (Hänseler AG, Швейцария) растворяли в этаноле (50 мл). Материал носителя в виде частиц (100 г) смешивали с раствором лекарственного средства в этаноле и сушили на роторном испарителе при температуре водяной бани 40°C и давлении 100 мбар.

#### **ПРИМЕР 3.** Добавление адъювантов, таких как корригент запаха, корригент вкуса и разрыхлитель

Полученные частицы, нагруженные лекарственным средством, смешивали с этанольным раствором малинового ароматизатора (Givaudan, Швейцария), при концентрации ароматизатора 1 капля/10 мл и сушили под вакуумом в течение 2 часов. К сухому порошку, представляющему собой ароматизированные частицы носителя с нагруженным лекарственным средством, добавляли порошкообразные смеси цикламата и сахарина (1%, отношение объемов) (Sanaro SA, Швейцария). Перемешивание порошков осуществлялось на блендере Turbula в течение 10 минут. Далее добавляли разрыхлитель: Натрия крахмал гликолят (Pharmatrans SANAQ, Швейцария) в количестве, соответствующем 5% (отношение объемов), смешивали с приготовленной на предыдущей стадии порошковой смесью.

#### **ПРИМЕР 4.** Прессование

Частицы носителя, полученного в Примере 1, прессовали при использовании

однопуансонного пресса Korsch XP 1 – R&D, чтобы получить двояковыпуклые таблетки диаметром 6 мм, имеющие прочность на разрыв  $\geq 2,5$  Мпа.

Прочность на разрыв при растяжении рассчитывали по методике, описанной в публикации Stanley, P.; Newton, J.M. The tensile fracture stress of capsule-shaped таблетки (Разрыв при растяжении таблетки в форме капсулы). J. Pharm. Pharmacol. 1980, 32(12), 852–854 и

Pitt, K.G.; Newton, J.M.; Stanley, P. Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading (Разрыв при растяжении двояковыпуклых цилиндрических дисков в условиях нагрузки по диаметру). J. Mater. Sci. 1988, 23, 2723–2728.

Номинальная прочность таблеток составляла 60 Н, что соответствует прочности на разрыв при растяжении 2,51 МПа.

#### **ПРИМЕР 5.**

Получение структурированных на матрице инвертированных частиц (СМИЧ, TIP), как носителей лекарственного средства

В качестве исходного материала использовали измельченный карбонат кальция (Евр. Фарм., Нац. Формуляр Фарм. США, Брит. Фарм). Порошкообразный карбонат в количестве 200 г обрабатывали в реакционном сосуде, оснащенном мешалкой, вместимостью 2,5 л, который был выбран для требуемого размера партии.

Частицы карбоната обрабатывали 4М раствором фосфорной кислоты (Евр. Фарм., Нац. Формуляр Фарм. США, Брит. Фарм) в количестве 150 мл, чтобы степень конверсии составляла от 40% до 50% (отношение объемов). Добавляли весь объем 4М раствора фосфорной кислоты при скорости прокачивания 2,5 мл/мин.

Для обработки в реакторе использовали деионизированную воду. Скорость добавления ортофосфорной кислоты поддерживали на уровне 2,5 мл/мин. В течение всей стадии активации, т.е. во время добавления ортофосфорной кислоты температуру реакционного сосуда требуется поддерживать при 90-95°C.

Полученный материал фильтруют, промывают водой и сушат. На последней стадии отмывания рекомендуется обрабатывать частицы при повышенном усилии сдвига, чтобы уменьшить шероховатость поверхности частиц и увеличить сыпучесть готового продукта. Этот промежуточный материал в настоящей заявке называл СМНЧ-Л (TIP-L).

Материал СМНЧ-Л (TIP-L) состоит на 40-50% из гидроксиапатита в виде лепестков,

которые прочно прикреплены к поверхности оставшихся 60-50% карбоната кальция. Следующей стадией является прокаливание в высокотемпературной печи в температурном диапазоне между 650° и 700°С. Стадию прокаливания осуществляли при постоянной температуре в течение 14 часов или более.

Полученный после прокаливания материал промывали, чтобы растворить оставшийся материал матрицы водой при 0°С, используя приблизительно 30 л воды на 200 г материала СМИЧ. Промытый материал сушили на полочной сушилке и упаковывали в мешки или цилиндрические емкости.

#### **ПРИМЕР 6.**

Материал ТІР представляет собой одиночные полые частицы с внешним диаметром приблизительно 20-60 микрон, состоящие из пористой оболочки из гидроксипатита и незаполненной полости, занимающей не менее 30% (отношение объемов) одной частицы СМИЧ. Частицы СМИЧ имеют полиэдральную геометрию при соотношении сторон близком 1. Каждая частица СМИЧ представляет собой самостоятельную единицу (ФИГ. 4А), не агрегирующую в существенной степени с другими частицами (ФИГ. 4В).

Частицы СМИЧ загружали активными фармацевтическими субстанциями (АФИ; АРІ) и с помощью простого метода испарения растворителя получали частицы с гладкой поверхностью, обладающие приемлемой сыпучестью, и в результате твердые, но быстро распадающиеся таблетки, подходящие для разработки рецептуры ородисперсной таблетки/ растворимой во рту пленки (ОДТ /РРП; ОДТ/ОДФ) (ФИГ. 5).

Загруженные субстанции АФИ находились внутри частицы СМИЧ, в основном, в полости каждой индивидуальной частицы СМИЧ (ФИГ. 5). В зависимости от используемого соединения, АФИ находится в полости в кристаллической или аморфной форме.

Загрузка ивермектином достигалась с помощью процесса испарения растворителя.

0,100 г ивермектина (ЛОТ) растворяют в абсолютном этаноле (100 мл) и смешивают с 0,200 г материала СМИЧ. Растворитель удаляют в роторном испарителе (Büchi, Швейцария) под давлением 300 мбар и температуре 50-60°С. Скорость вращения сосуда составляет 50 об/мин. Скорость подачи газообразного азота составляет 200 см<sup>3</sup>/мин. Через 15 минут давление устанавливают на 200 мбар и поддерживают в течение 30 мин, затем на 100 мбар и поддерживают 15 мин, далее на 20 мбар и поддерживают 15 мин.

Процесс загрузки останавливают, что оставшийся в сосуде порошок оказывается сухим без видимых следов влаги.

Полученный порошок изучают методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на предмет наличия следов внешней кристаллизации. СЭМ-микрофотография, показанная на ФИГ. 5, подтверждает заполнение внутренних полостей частиц.

Материал СМИЧ, нагруженных лекарственным средством, перемешивают с разрыхлителем (3%, отношение объемов), подсластителями (приблизительно 1%, отношение объемов) и ароматизаторами (приблизительно 0,5%, отношение объемов).

Для смешивания с частицами СМИЧ проводилось простое перемешивание порошков. Полученную порошковую смесь таблетировали, прикладывая сжимающую силу 0,5 тонн.

Материал СМИЧ подходит для отверждения растворов, содержащих масло, например, жирорастворимых витаминов или ароматизаторов. Таблетки, полученные с использованием материала СМИЧ, имеют высокую механическую прочность, например, твердость таблетки 5x1 мм достигает 50 Н, что эквивалентно прочности на разрыв при растяжении 6,4 мПа.

Полученные СМИЧ-таблетки характеризуются исключительно быстрой распадаемостью, для которой требуется минимальный объем воды (например 30% (отношение объемов)). Благодаря последнему материал СМИЧ очень привлекателен для использования в твердых лекарственных формах ОДТ/РРП. Частицы СМИЧ остаются интактными после распада таблетки; они связывают не более 30% воды.

#### **ПРИМЕР 7.** Референтный способ, опубликованный в патенте CN1292803С

Референтный материал матрицы готовили, как описано в настоящей заявке, выполняя операции, описанные в CN1292803С. В соответствии с этим способом для получения материала матрицы использовали полистирольные гранулы. Гранулы ПВХ были получены посредством сфероидизации с использованием механизма «обмена растворителей», с использованием опубликованных методов [J. Wang, F. Wang, H. Duan, Y. Li, J. Xu, Y. Huang, B. Liu, T. Zhang, ChemSusChem 2020, 13, 6426.] ПВХ-пластмассу растворяли в диметилацетамиде и осторожно, по каплям вносили в жидкость, содержащую водно-этанольную смесь. Сразу же образовывались

гранулы. Эти гранулы сушили и использовали в качестве матриц на следующих стадиях.

ПВХ-гранулы, смоченные связующим веществом (растворенным полистиролом, Styropor) помещали в форму для таблетирования 10 мм и свободно фиксировали верхний и нижний пуансоны, чтобы гранулы склеились между собой и приняли форму таблетки.

Полученный конгломерат сушили, обеспечивая наличие пор между частицами. Частицы гидроксиапатита смешивали с диспергирующим веществом, чтобы получить гомогенную массу, и в нее погружали матричный комплекс, чтобы обеспечить полное проникновение смеси НА-PVA-PVB (Mowiol 8-88, Sigma-Aldrich, смесь поливинилового спирта и следов поливинилбутирала) внутрь пористой структуры. Полученную форму сушили в печи при 80-100°C в течение 1 часа. Последние две стадии повторяли 5-кратно. После пятой сушки форму помещали в муфельную печь. Температуру в печи повышали до 600°C со скоростью 5°C в минуту. После достижения этой температуры печь поддерживали при 600°C в течение 2 часов. К концу 2-часового периода температуру устанавливали на 1100°C при скорости нагрева 5°C в минуту. Печь поддерживали при температуре 1100°C в течение 4 часов, по истечении которых нагревание останавливали, и печь остывала до комнатной температуры в течение ночи.

Далее готовили срезы полученной спеканием формы, чтобы исследовать ее внутреннюю структуру. СЭМ-изображение полученного материала показано на ФИГ. 13.

Как показано на ФИГ. 13, создана пористая структура с порами такого же размера, как при использовании ПВХ-матриц. Полученную структуру подвергали прессованию, чтобы получить таблетку размером 7x2 мм (приблизительно 70 мг) и тестировали ее твердость. Полученное спрессованное изделие было слишком хрупким для такого тестирования, и измеренная твердость были равной 0 или необнаружимой. С такой таблеткой было очень сложно обращаться, она рассыпалась на первичные частицы при легком прикосновении пальцем.

После прессования пористая структура формы (показанная на ФИГ. 6) была утрачена. Тестирование таблеток на распадаемость было невозможным из-за хрупкости таблеток.

## Заключение

Референтный способ получения частиц с полой структурой не подходит для дальнейшего использования этих частиц для доставки перорального лекарственного средства. Таблетки, сформированные согласно этому способу, очень непрочные, в связи с чем обращение с ними невозможно ни для пациента или обученного медицинского персонала. После прессования частиц в таблетки сформированная на матрице структура утрачивается.

### **ПРИМЕР 8.** Референтный способ, опубликованный в патенте US8940203

Сополимер N-изопропилакриламида и метакриловой кислоты (pNIPAM-MA) не синтезировали, а приобретали в компании Sigma-Aldrich (серия MKCF2244). Остальные стадии соответствовали описанным в Примере 1 в публикации US8940203.

#### Приготовление взвеси

1,25 г гидроксиапатита (Hap, 21223-1KG, Sigma-Aldrich) поддерживали при температуре 800° С в течение 1 часа. В стеклянном химическом стакане вместимостью 50 мл гидроксиапатит смешивали с 0,05 г диспергирующей фазы (полиакриловой кислоты (PAA, Sigma-Aldrich, серия STBG0155V). В гомогенизаторе перемешивали 1 мл гидрогелевого раствора pNIPAM-MA (1 объем pNIPAM-MA смешивали с 1 объемом дистиллированной воды (Polytron PT2100, Швейцария).

Частицы измельченного полиэтилена низкой плотности просеивали через сито; отбирали фракцию диаметром между 850 и 1000 микрон. 120 мг полученных частиц полиэтилена добавляли в химический стакан с гидрогелем pNIPAM-MA и вручную перемешивали до однородного состояния.

Полученную массу переносили из химического стакана в керамический тигель вместимостью 50 мл. Тигель использовали в качестве формы.

#### Процедура спекания

Спекание приготовленного материала в тигле осуществлялось в соответствии с описанием в патенте US8940203.

Процесс состоит из 4 стадий:

Стадия 1: нагревание до 650°С в течение 2 часов (со скоростью около 5°С/мин), выдерживание в течение 30 мин;

Стадия 2: нагревание до 1100°С со скоростью 20°С/мин; выдерживание в течение

10 мин.

Стадия 3: Выдерживание при 1100°C в течение 3 часов 10 мин.

Стадия 4: Охлаждение до 25°C.

Полученный пористый керамический материал (ФИГ. 9) имел форму тигля, в котором проводилась стадия спекания. Форма была утрачена во время извлечения из тигля из-за слабой структуры полученного керамического изделия (ФИГ. 9). Были получены СЭМ-изображения (HITACHI TM4000, Япония) поверхности полученных крупинок и измельченного порошка (ФИГ. 11 и ФИГ. 12).

Пористые керамические крупинки измельчали протирали через сито 1000 микрон, и порошок (100 мг) использовали для прессования таблеток диаметром 5 мм при приложении сжимающей силы 1000 кг. Спрессованный порошок представлял собой хрупкую таблетку, которая распадалась сразу после извлечения из формы. За пределами формы измерить твердость (Dr.Schleuniger, Швейцария) таблетки было невозможно, поскольку таблетка рассыпалась при легком прикосновении (ФИГ. 10).

Время распадаемости полученной таблетки не было измерено в связи с тем, что таблетка не была сформирована. На СЭМ-фотографии показаны блоки спекшихся частиц гидроксиапатита с незаполненными полостями в размере использованной полимерной (ПЭ) матрицы. Эти блоки могут быть измельчены до более мелких частиц; однако во время этой операции полая структура утрачивается. В связи с этим загрузка АФИ возможна только посредством адсорбции на поверхности измельченного материала.

Сыпучесть интактного материала измерить невозможно, поскольку он представляет собой лишь одну частицу. Сыпучесть измельченного материала низкая в связи с тем, что частицы имеют неправильную форму.

#### Заключение

Предложенный способ получения частиц с полой структурой не подходит для дальнейшего использования этих частиц для доставки перорального лекарственного средства. Таблетки, сформированные согласно этому способу, очень непрочные, в связи с чем обращение с ними невозможно ни для пациента или обученного медицинского персонала. После стадии измельчения или прессования частиц в таблетки сформированная на матрице структура утрачивается.

**ПРИМЕР 9.** Сравнение ОДТ Partek, продукта, полученного в Примерах 7 и 8, и

продукта, полученного способом по изобретению.

Основная цель заключалась в том, чтобы изучить образование и свойства частиц согласно вышеприведенным описаниям, включающим материал СМИЧ, и сравнить эти характеристики с требованиями к СМИЧ.

Перечень сравнительных экспериментов:

1. Морфология частиц. СМИЧ - это полая капсула, представленная одной частицей, с пористой оболочкой и диаметром около 50-100 микрон. Материалы, полученные в соответствии со способами, описанными в Примерах 6, 7, и 8, будут исследованы методом СЭМ и измерены.

2. Прессуемость частиц. Таблетки диаметром 11 мм будут изготовлены из равного количества материалов, полученных в соответствии со способами, описанными в Примерах 6, 7, и 8. Будет выполнено прессование таблеток при давлении сжатия 1 тонна, с последующим измерением таблеток с помощью твердомера. Ожидаемая твердость > 50 Н.

3. Распадаемость таблеток. Материалы, полученные в соответствии со способами, описанными в Примерах 6, 7, и 8, будут смешаны с 3% (отношение объемов) раствором кроскармеллозы натрия и спрессованы при сжимающей силе 0,5 тонн. Для получения ОДТ СМИЧ использовали материал СМИЧ. Для получения ОДТ СМИЧ-Л использовали материал СМИЧ-Л. Количество кроскармеллозы натрия для ОДТ СМИЧ и ОДТ СМИЧ-Л было одинаковым. Таблетки предполагалось исследовать во время распадаемости. Ожидаемое время полной распадаемости < 10 секунд.

4. Загрузка лекарственного средства. Материалы, полученные в соответствии с описаниями в Примерах 6, 7, и 8, будут загружены лекарственной субстанцией ивермектином, содержащейся в насыщенном этанольном растворе ивермектина. Сушка будет осуществляться в сушильном шкафу, помещенном в вытяжной шкаф. Ожидаемая способность к нагрузке составляет 50%. Успешная загрузка будет исследована с помощью СЭМ (Preisig et al., Drug loading into porous calcium carbonate microparticles by solvent evaporation (Загрузка лекарственного средства в пористые частицы карбоната кальция посредством испарения растворителя), EJPB, 87-3, 2014), дополнительная кристаллизация вещества частиц не предусмотрена.

Определение характеристик материалов СМИЧ и СМИЧ-Л

СМЭ-микрофотография материала СМИЧ показана на ФИГ.4.

## Определение характеристик ОДТ СМИЧ и сравнительный анализ

Выполнено сравнение времени распадаемости таблеток, полученных из СМИЧ, с таблетками, приготовленными по традиционной технологии и по технологиям, предложенным в патентах. Лекарственные формы, описанные в патентах US8940203 и CN1292803C, сравнивали с таблетками СМИЧ. В качестве традиционных ОДТ использовали готовую смесь EMPROVE® ESSENTIAL Partek® ODT (ОДТ Partek) на основе маннитола. Результаты сравнительного анализа показаны в Таблице 1. Были измерены параметры таблеток или пористых структур, имеющих диаметр 11 мм и массу около 300 мг. Для прессования таблеток использовали сжимающую силу 500 кг. Формы, полученные в соответствии с описанием в патентах US8940203 и CN1292803C, не подвергали прессованию, но использовали в том состоянии, в котором их извлекали из формы после спекания.

**Таблица 1.** Эксплуатационные характеристики прессованных изделий и форм, полученных из разных материалов

	<b>ОДТ СМИЧ</b>	<b>ОДТ - СМИЧ-Л</b>	<b>Partek ODT</b>	<b>US8940203</b>	<b>CN1292803C</b>
Время распадаемости, с	<10 сек.	<10 сек.	Около 60 сек.	Не распадается	Не распадается
Твердость, Н	60	120	111	0	0

На ФИГ. 6 (ОДТ Partek) и ФИГ. 7(ОДТ СМИЧ) показаны скриншоты видео, полученные через 10 секунд после начала процесса распадаемости. Результаты экспериментов и скриншоты показывают значительно более быструю распадаемость ОДТ СМИЧ по сравнению со смесью ОДТ Partek. Как показано на ФИГ. 8А/В, лекарственные формы, полученные в соответствии с описанием в Примерах 7 и 8, не распадаются. ОДТ СМИЧ-Л превосходят по твердости ОДТ Partek и ОДТ СМИЧ. Таблетки, полученные в соответствии с описанием в Примерах 7 и 8, недостаточно стабильны, для того чтобы использовать для измерения стандартное оборудование для фармацевтических испытаний. Снижение твердости таблеток после термообработки обусловлено изменениями эластичности лепестков на частицах СМИЧ после термической нагрузки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры, включающий следующие стадии:
  - a) объединение материала носителя с материалом матрицы, при котором формируется первичная структура материала носителя, окружающая материал матрицы;
  - b) трансформирование материала матрицы;
  - c) удаление трансформированного материала матрицы; и
  - d) получение частиц носителя, имеющих вторичные внутренние структуры.
2. Способ по п. 1, где материал матрицы представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где материал носителя представляет собой неорганический материал или состоит в основном из неорганического материала.
4. Способ по п. 3, где материал носителя и материал матрицы представляют собой неорганические соли или состоят в основном из неорганических солей.
5. Способ по любому из пунктов 1-4, где объединение материала носителя с материалом матрицы включает химическое осаждение, наложение и/или кристаллизацию материала носителя на материале матрицы.
6. Способ по п. 1 или п. 5, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры 600°C - 1200 °C.
7. Способ по п. 6, где трансформирование материала матрицы включает нагревание до температуры 600°C - 900 °C.
8. Способ по п. 6 или п. 7, где стадия трансформирования материала матрицы включает прокаливание.
9. Способ по любому из пунктов 6-8, где стадия трансформирования материала матрицы включает последующее добавление воды.
10. Способ по п. 9, где добавление воды является экзотермической реакцией.
11. Способ по любому из пунктов 1-10, где удаление материала матрицы включает растворение трансформированного материала матрицы с формированием вторичных внутренних структур.

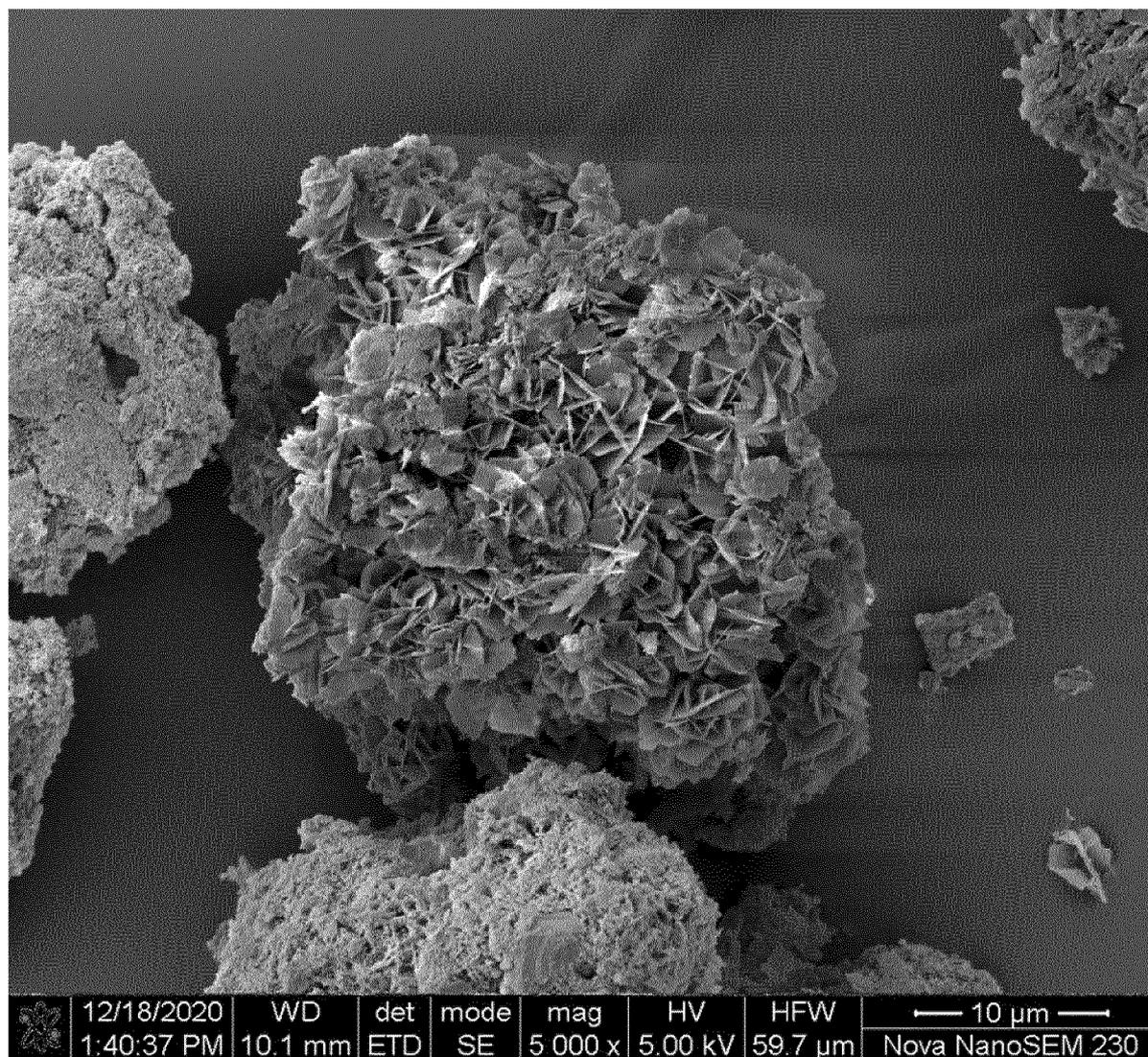
12. Способ по любому из пунктов 2-11, где материал матрицы включает карбонат кальция.
13. Способ по любому из пунктов 3-12, где материал носителя включает, по меньшей мере, одну соль и/или комплекс, который выбирают из группы, включающей фосфат кальция и фосфат магния.
14. Способ по п. 13, где диаметр частиц носителя составляет 1-300 мкм.
15. Способ по п. 13 или п. 14, где площадь поверхности частиц носителя находится между 15 м<sup>2</sup>/г и 400 м<sup>2</sup>/г.
16. Способ по любому из пунктов 13-15, где вторичная внутренняя структура включает поры с размером диаметра в диапазоне  $\geq 0.2$  мкм и  $\leq 1.5$  мкм.
17. Способ по любому из пунктов 13-16, где общий объем вторичных внутренних структур в полученных частицах носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, находится в диапазоне от  $\geq 10\%$  до  $\leq 90\%$  от объема частицы.
18. Частица носителя с вторичными внутренними структурами, полученная способом по любому из пунктов 1-17.
19. Частица носителя по п. 18, где частица носителя имеет способность к нагрузке лекарственным средством  $\geq 60\%$  (отношение объемов).
20. Частица носителя по п. 18 или п. 19, где частица носителя содержит терапевтическое средство.
21. Способ получения прессованного вещества носителя, включающий следующие стадии:
  - a) i) получение частицы носителя по любому из пунктов 1-17, и/или
  - ii) обеспечение частицы носителя по любому из пунктов 18-20; и
  - b) прессование частиц носителя, имеющих вторичную внутреннюю структуру, с получением прессованного вещества носителя.
22. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая частицу носителя по любому из пунктов 18-20 или прессованное вещество носителя, полученное по п. 21.
23. Твердая фармацевтическая композиция по п. 22, где терапевтическое средство выбирают из группы анксиолитических средств, седативных средств, наркотических средств, средств-антидепрессантов, противомигренозных

средств, противовоспалительных средств и противомикробных средств.

24. Твердая фармацевтическая композиция по п. 22 или п. 23, где твердая фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, один адъювант.
25. Твердая фармацевтическая композиция по п. 24, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей разрыхлители, лубриканты и вещества, улучшающие сыпучесть.
26. Твердая фармацевтическая композиция по п. 24 или п. 25, где, по меньшей мере, один адъювант выбирают из группы, включающей корригенты запаха, корригенты вкуса и корригенты внешнего вида.
27. Твердая фармацевтическая композиция по п. 26, где корригент вкуса выбирают из группы, включающей искусственные подсластители, модификаторы кислотности, смолы, производные целлюлозы, твердые жиры и соли.
28. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов 22-27, прессованное вещество носителя, полученное по п. 19, или частица носителя по п. 20 для применения в лечении.
29. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов 22-27, для применения в лечении гериатрического заболевания или нарушения.
30. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов 22-27 для применения в лечении педиатрического заболевания или нарушения.
31. Твердая фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 22-27, для применения в лечении гериатрического заболевания или нарушения, где гериатрическое заболевание или нарушение представляет собой гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение.
32. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов 22-27, для применения в лечении заболевания или нарушения, которое выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.
33. Твердая фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 22-27, для применения в лечении педиатрического или гериатрического заболевания или нарушения или в лечении гериатрического заболевания или нарушения, где гериатрическое заболевание или нарушение представляет собой гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение, где

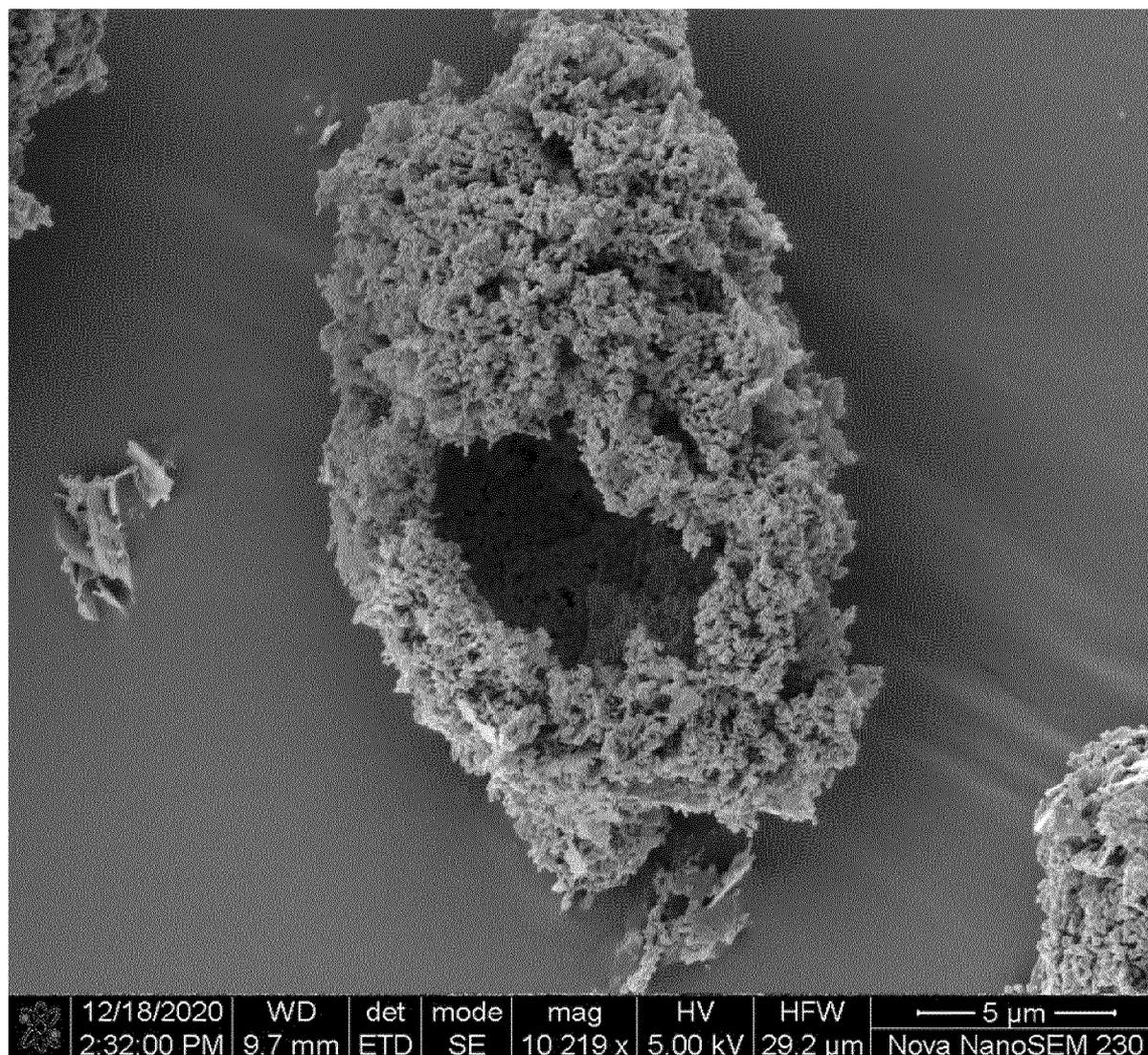
педиатрическое заболевание или нарушение, гериатрическое заболевание или нарушение или гериатрическое и педиатрическое заболевание или нарушение выбирают из группы, включающей тревожные расстройства, биполярные расстройства, боль, инфекции, мигрень, нарушения сна и депрессивные расстройства.

34. Твердая фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 22-27 , для применения в лечении заболевания или нарушения у животных.
35. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-27, для применения в диагностических целях.
36. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пунктов 22-27, для применения при сцинтиграфии.

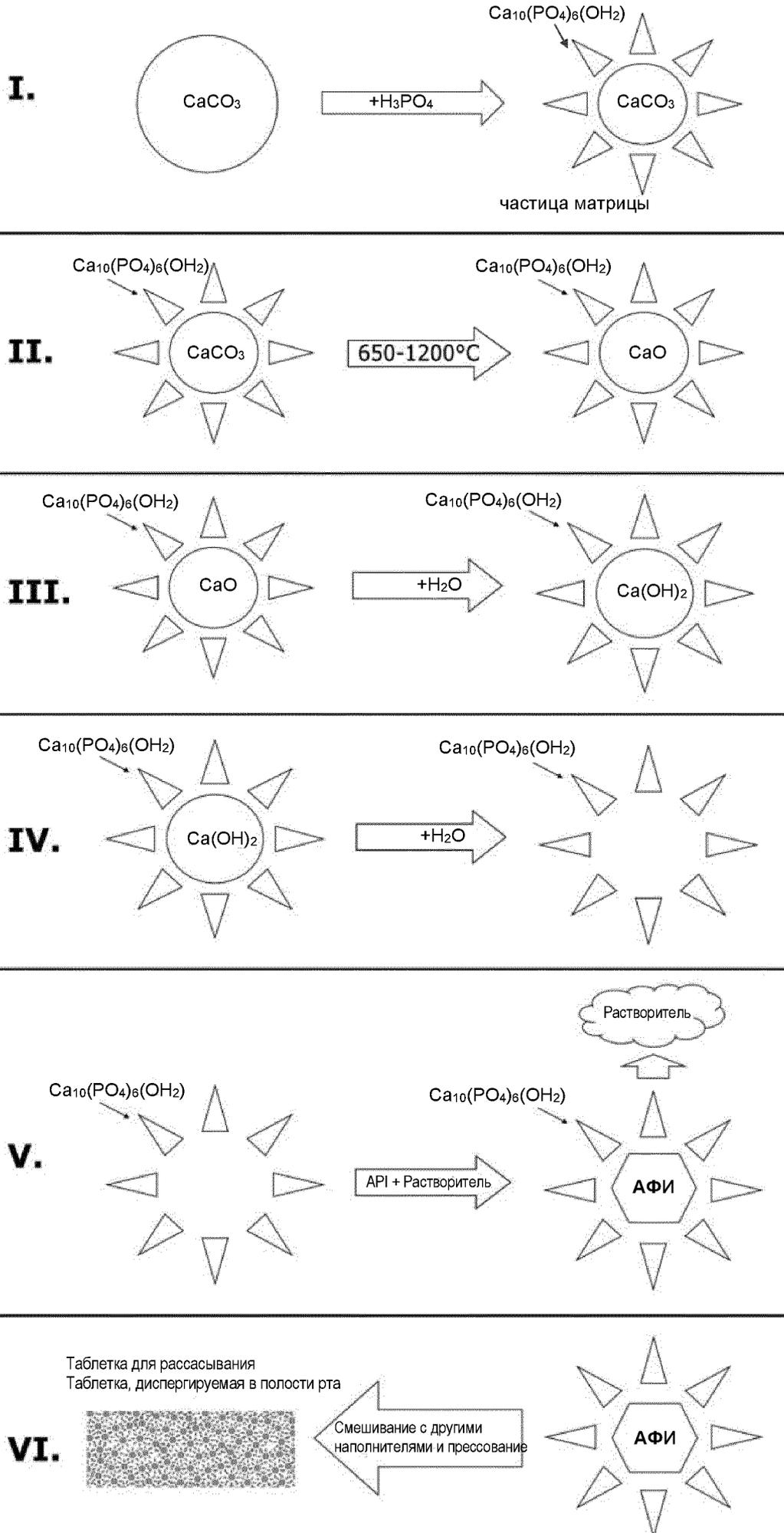


ФИГ. 1

2/11

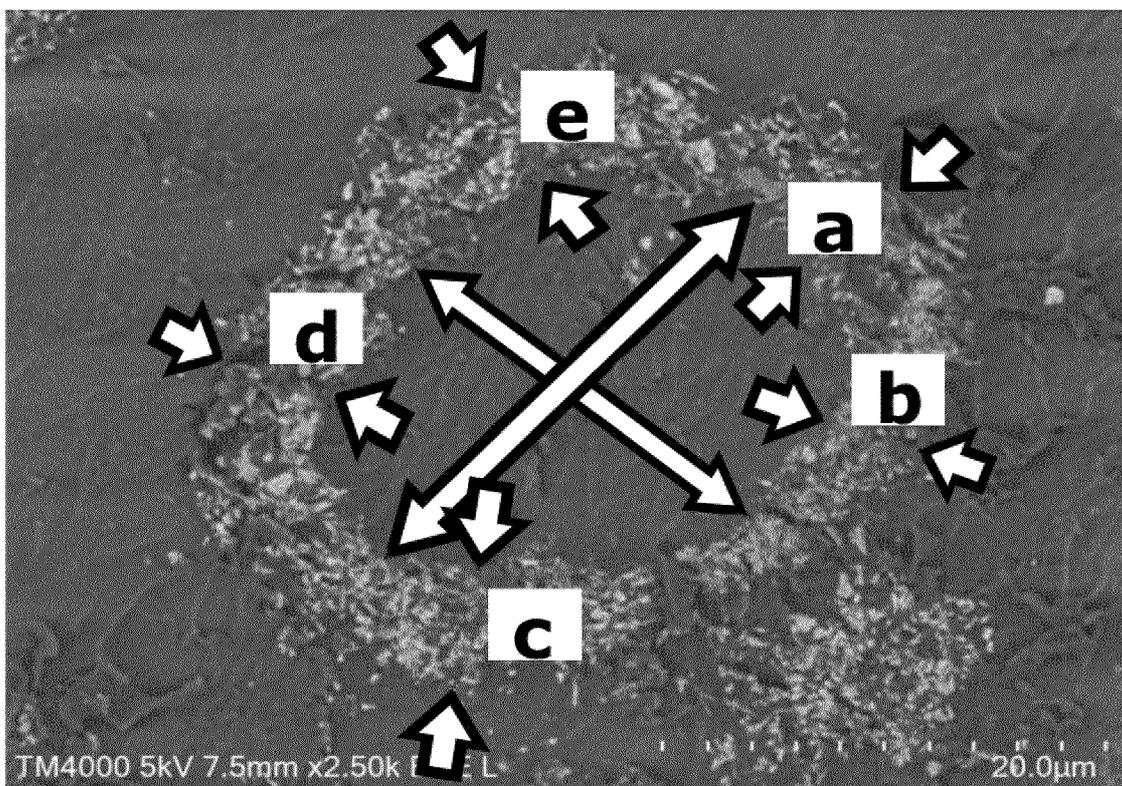


ФИГ. 2

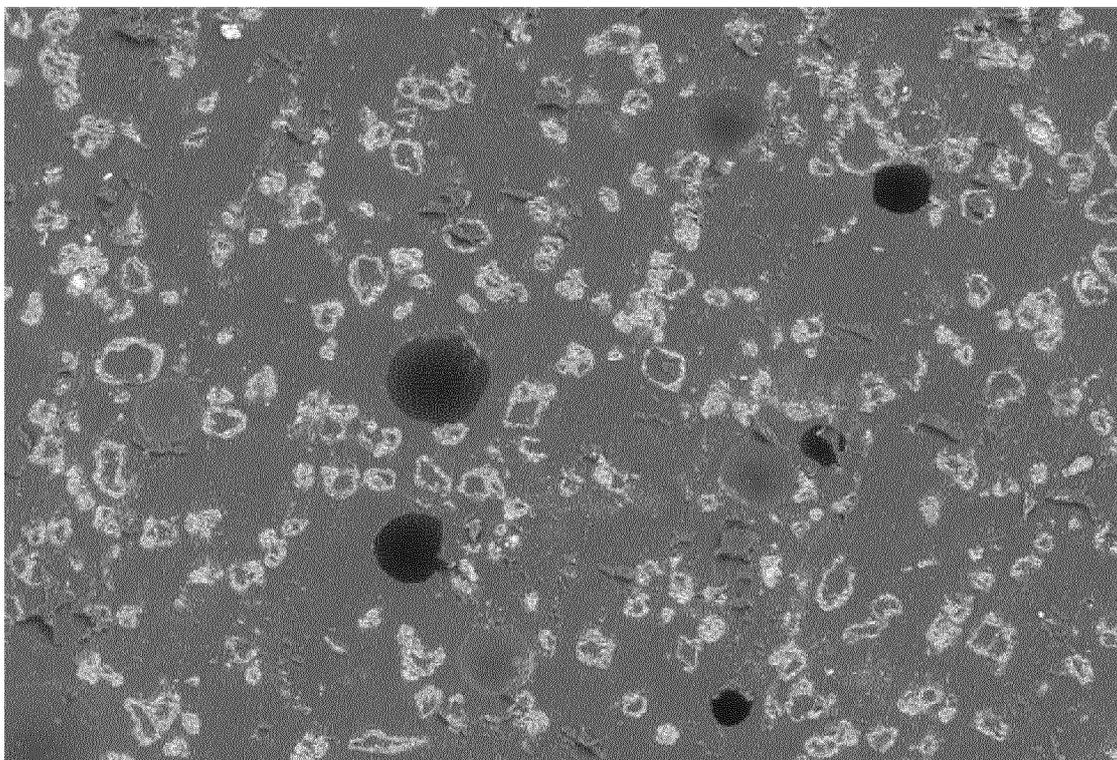


ФИГ. 3

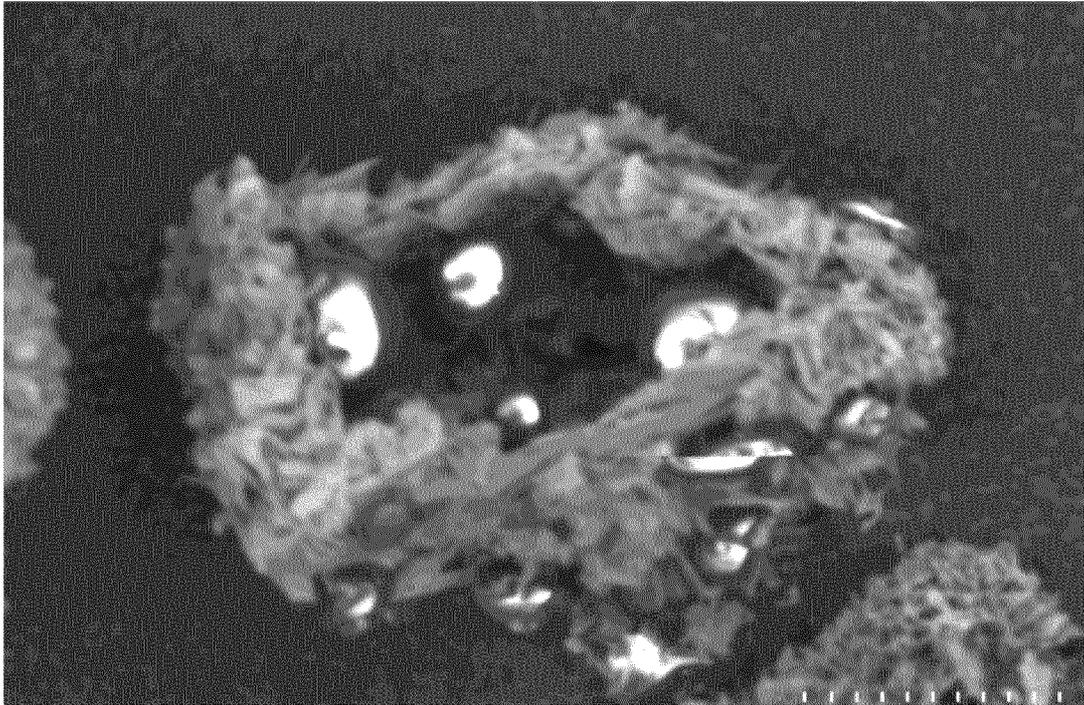
A



B

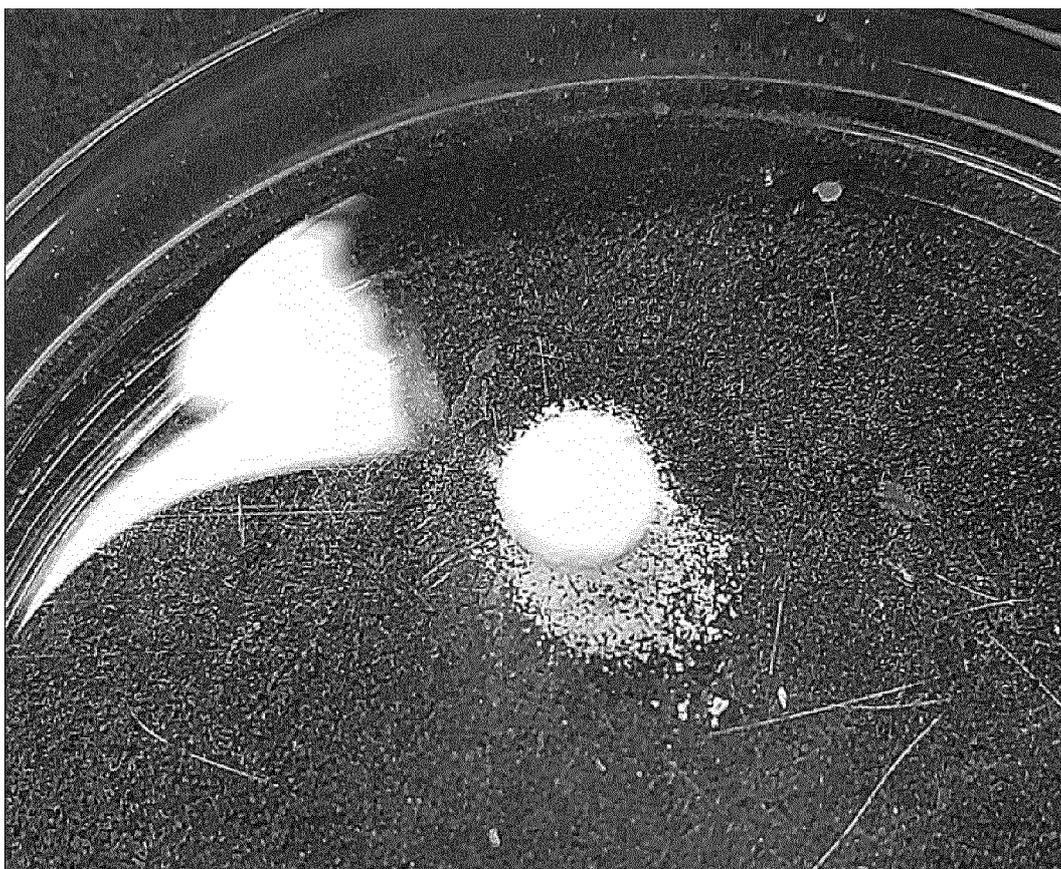


ФИГ. 4



ФИГ. 5

6/11

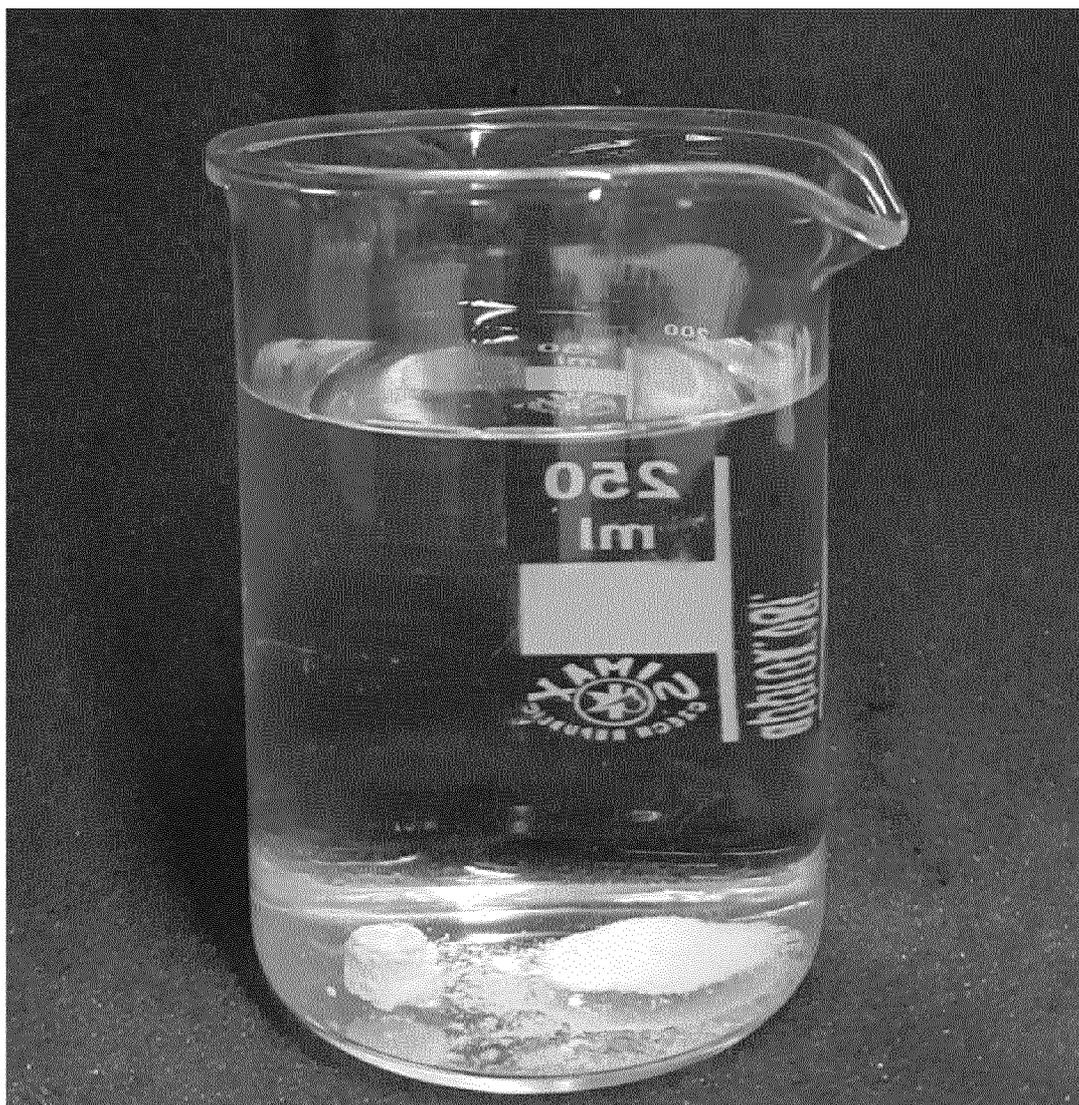


ФИГ. 6



ФИГ. 7

7/11



ФИГ. 8А

8/11

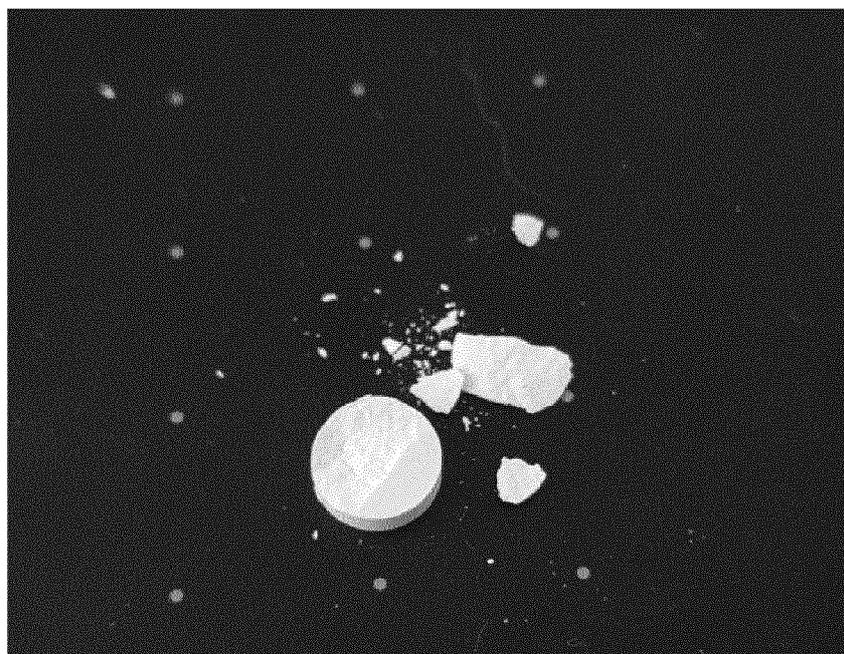


ФИГ. 8В

9/11

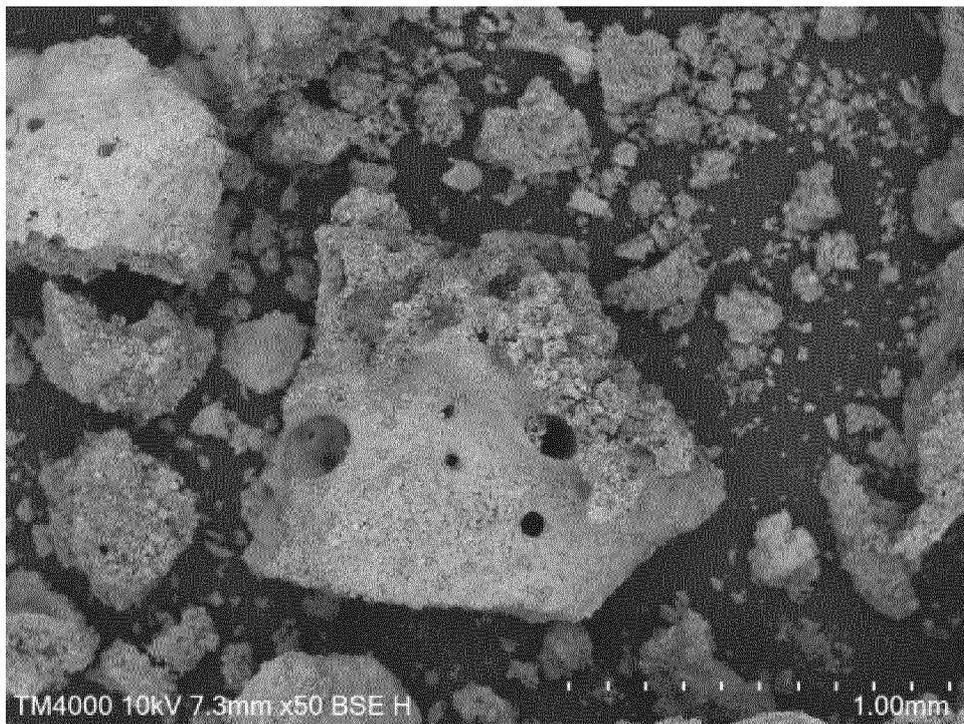


ФИГ. 9

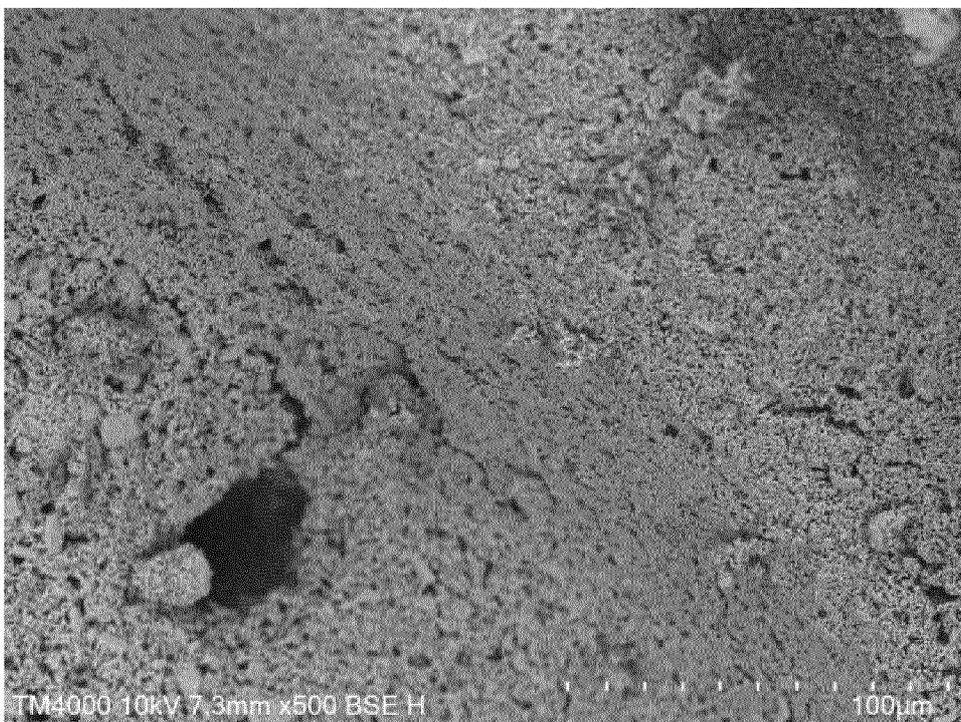


ФИГ. 10

10/11

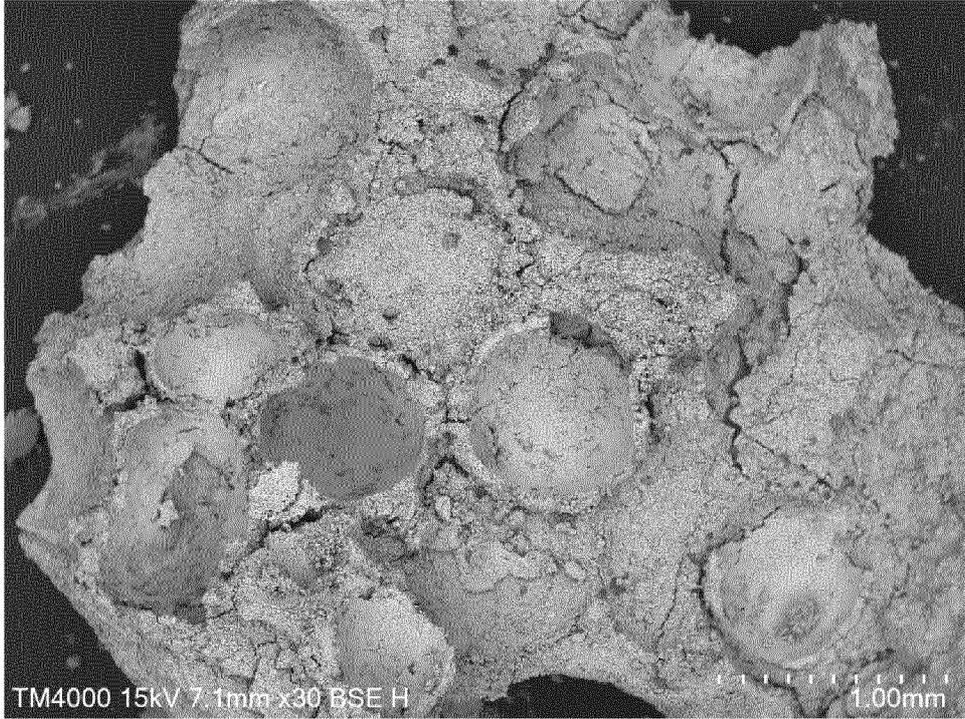


ФИГ. 11



ФИГ. 12

11/11



ФИГ. 13