

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2017/196201 A1

(43) Дата международной публикации
16 ноября 2017 (16.11.2017)

(51) Международная патентная классификация:
A61J 1/00 (2006.01) B65D 75/30 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2016/000278

(22) Дата международной подачи:
10 мая 2016 (10.05.2016)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители: ЗАЗУЛЯ, Анатолий Викторович
(ZAZULIA, Anatoly Viktorovich) [RU/RU]; ул. Зи-
повская, 22, кв. 913, Краснодар, 350072, Krasnodar
(RU). ЗАЗУЛЯ, Владимир Анатольевич (ZAZULIA,

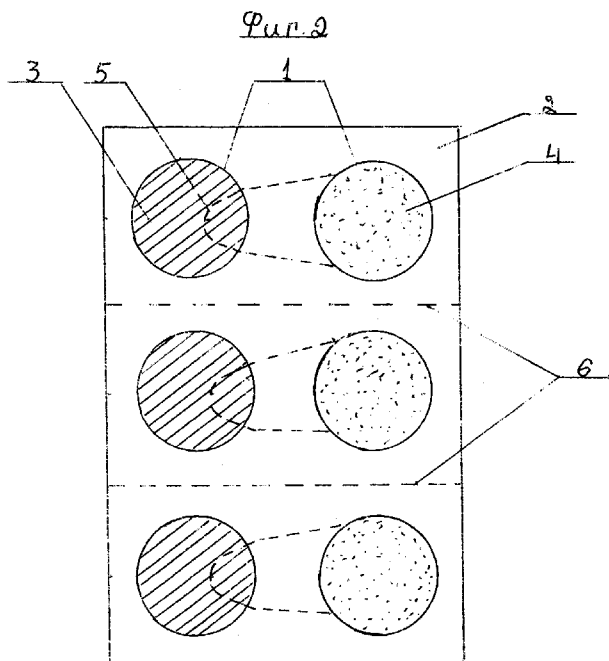
Vladimir Anatolevich) [RU/RU]; ул. Зиповская, 22, кв.
913, Краснодар, 350072, Krasnodar (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA,
LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,

(54) Title: DEVICE FOR THE LIFE-LONG ADMINISTRATION OF VARYING DOSES OF A GEROPROTECTOR AND FOR INCREASING HORMESIS POST-ADAPTATION

(54) Название изобретения: УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПОЖИЗНЕННОГО ПРИЁМА ПЕРЕМЕННЫХ ДОЗ ГЕРОПРОТЕКТОРА, ПОВЫШЕНИЯ ПОСТАДАПТАЦИИ ГОРМЕЗИС



(57) Abstract: The technical result of the invention is the creation of a biotechnical system consisting of combined blister pack elements which consecutively allow the delivery of a medicinal substance by different routes, namely the peroral delivery of a solid average therapeutic dose and the sublingual delivery of a subtherapeutic dose. The daily combination of different routes for delivering a solid average therapeutic dose perorally or a liquid subtherapeutic dose sublingually represents an entirely novel structural unit for drug therapy and permits the effect of hormesis post-adaptation. This previously unknown structural unit for drug therapy is permitted by laws of physics, namely quantum spin-spin and magnetic interactions. The advantage of a solid-liquid form of hormesis post-adaptation

[продолжение на следующей странице]



WO 2017/196201 A1

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— *об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))*

Опубликована:

— *с отчётом о международном поиске (статья 21.3)*

is that of eliminating the effect in the liver of first-pass metabolism of a subtherapeutic dose of medicine while increasing systemic bioavailability by virtue of the superfluidity effect of water, preventing the breakdown of a drug by hydrochloric acid in the stomach and the alkaline content of the intestines, and increasing the resistance of the body. For these reasons the production of a pharmaceutical preparation consisting of a solid average therapeutic dose for peroral delivery and a liquid subtherapeutic dose for sublingual delivery in a combined blister pack has significant potential.

(57) Реферат: Технический результат изобретения заключается конструктивно в создании биотехнической системы из совместных элементов блистерной упаковки, последовательно обеспечивающих лекарственному веществу отличные пути доставки твёрдой средней терапевтической дозы перорально или жидкой субтерапевтической дозы сублингвально. Ежедневное сочетание индивидуально отличных путей доставки твёрдой средней терапевтической дозы перорально или жидкой субтерапевтической дозы сублингвально являются качественно новой структурной единицей фармакотерапии и делает возможным эффект постадаптации гормезис. Эта ранее не известная структурная единица фармакотерапии обеспечивается физическими законами: квантовыми спин-спиновыми и магнитными взаимодействиями. Преимуществом твердой - жидкой формы постадаптации гормезис является устранение эффекта пресистемного метаболизма в печени субтерапевтической дозы лекарства с увеличением системной биодоступности за счёт эффекта сверхтекучести воды, предупреждение разрушения препарата хлороводной кислотой желудка и щелочным содержанием кишечника, повышение резистентности организма. По этим причинам является перспективным производство фармацевтического препарата в совместной блистерной упаковке твёрдой средней терапевтической дозой для перорального приёма и жидкой субтерапевтической дозы для сублингвального приёма.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПОЖИЗНЕННОГО ПРИЁМА ПЕРЕМЕННЫХ ДОЗ ГЕРОПРОТЕКТОРА, ПОВЫШЕНИЯ ПОСТАДАПТАЦИИ ГОРМЕЗИС.

Изобретение имеет отношение к медицине. Сущность изобретения заключается в создании устройства состоящего из блистерной упаковки с твёрдой формой лекарственного средства и жидкой формой лекарственного средства.

Технический результат изобретения заключается конструктивно в создании биотехнической системы из совместных элементов блистерной упаковки, последовательно обеспечивающих лекарственному веществу отличные пути доставки твёрдой средней терапевтической дозы перорально или жидкой субтерапевтической дозы сублигвально. 1 с. и 6 з.п. ф-лы., 2 ил.

В 2005 году группа биогеронтологов обнаружила под землёй в Африке вид млекопитающего с уникальными качествами, голого землекопа (*Heterocephalus glaber*). Голый землекоп имеет необыкновенную особенность - он пренебрежимо стареет. При пренебрежимом старении существует нулевая корреляция между возрастом и вероятностью смерти, ни внешний вид, ни уровень экспрессии генов не зависят в большой степени от возраста. Достижение пренебрежимого старения – это одна из хорошо поставленных и решаемых проблем, связанных с продолжительностью и качеством жизни человека и препаратом выбора является геропротектор.

Геропротекторы (защищающие от старости) общее название для группы веществ, в отношении которых обнаружена способность, увеличивать продолжительность жизни животных и людей. Геропротекторы оказывают положительное влияние на качество жизни организмов, в том числе увеличивают продолжительность жизни, увеличивают сопротивление стрессу, снижают скорость развития различных возрастных заболеваний и т.д. Научные исследования геропротекторов на животных активно влияют на исследования режима старения у людей.

Геропротекторы очень существенно продлевают молодость и жизнь человека – метформин самое изученное и надёжное лекарство, замедляет старение клеток и продлевает жизнь на 4-37% [1], аспирин кардио предупреждает рак, инсульт, инфаркт, стимулирует продление жизни на 8% [2], витамин К1 и К2 снижает смертность на 43% и предупреждает рак, инсульт, инфаркт [3], витамин В3 никотинамид рибозид увеличивает продление жизни модельных организмов на 240%, никотиновая кислота предохраняет личность человека от приобретённого слабоумия (пеллагра), деменции, депрессии, агрессивности, способствует репарации ДНК в клетках при повреждениях [4], антибиотик доксициклин замедляет старение всего организма, тормозит старение мозга [5], глюкозамин сульфат при лечении суставов, показал на людях уменьшение смертности от рака на 13%, от респираторных заболеваний на 41% [6] и др.

Возможно продление здорового долголетия геропротекторами (лекарственными препаратами), разработанными для лечения заболеваний, ассоциированных со старением (лёгкая иммунная активация, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания) у здоровых людей. Здесь действует старое правило: профилактика лучше лечения – лучше предупредить болезнь, чем лечить. Идентификация геропротектора в качестве профилактического фактора старения может иметь большое значение для здравоохранения.

Недостатком пожизненной профилактики и лечения заболеваний при старении человека, является необходимость постепенного увеличения дозировки лекарственного препарата вследствие компенсаторно-адаптивной реакции организма на это средство. В связи с этим встает проблема безопасности его длительного применения, что включает не только непосредственные побочные эффекты, но и развитие резистентности к геропротектору в процессе лечения. Привыкание к лекарственному средству вызывает необходимость длительного перерыва в приёмах лекарства, что ведёт к потере геропротекторного эффекта и необходимости подбора нового препарата.

Известны технические решения того же назначения, что и заявляемое устройство: например "блистерная упаковка", патент [7], патент [8]. Недостатком патентов, является отсутствие применения в блистерной упаковке жидкой лекарственной формы лекарственного вещества.

Известна методика повышения резистентности организма [9], включающая развитие реакции активации путем правильно подобранной дозы биостимулятора и систематическое ее изменение (сила воздействия) в сторону увеличения или уменьшения, по сигнальному показателю реакции - процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. Недостатком методики является проведения частых анализов крови. Анализ крови требует времени, и нужное изменение дозы запаздывает, что снижает эффективность метода.

Наиболее близкой к заявляемой является система, описанная в патенте [10]. Пациентам ежедневно вводят изменяющиеся субтерапевтические дозы биостимуляторов растительного происхождения. При этом ежедневную дозу определяют по закону случайных чисел (способ Монте-Карло) из диапазона их вариаций, каждая из которых отличается количеством препарата, содержащегося в одной капле настойки. Недостатком методики является отсутствие приёма средней терапевтической дозы для достижения лечебного эффекта и неадекватная терапевтическая биологическая доступность субтерапевтической дозы из-за её разрушения в желудке хлороводневой кислотой, щелочной средой в кишках и пищеварительными ферментами ЖКТ.

Объектом настоящего изобретения является биотехническая система из совместных элементов блистерной упаковки, такое конструктивное исполнение последовательно обеспечивает лекарственному веществу ежедневно индивидуально отличные пути доставки терапевтической дозы перорально или субтерапевтической дозы сублигвально, позволяет повысить, эффективность лечебного воздействия и которая лишена недостатков отмеченных выше.

В опубликованной работе группы Бурлаковой [11], посвященной исследованиям отклика нейрона на действие одного из химических веществ, было показано, что имеются две области: лечебное действие и биологическое воздействие низких концентраций, четко определявшихся в эксперименте. Последующими работами этой группы было показано, что аналогичный эффект при очень низких концентрациях демонстрируют очень многие химические вещества (конечно, не все), в том числе и многие лекарства.

В опубликованном обзоре экспериментальных и клинических исследований «Постадаптационный гормезис в перспективе» [12] группой F.A.C. Wiegant, H.A.B. Prins, R. Van Wijk, рассмотрен благоприятный эффект применения низких доз стрессоров на клетки или организмы, которые предварительно были подвержены высокой степени стрессоров. Начальная высокая степень нагрузки (высокая доза) активирует врожденные механизмы самовосстановления. Модуляция этих эндогенных стратегий адаптации путем введения последующей низкой степени нагрузки (низкой дозы) может создавать эффекты весьма полезные для биологической системы. Исследовательская программа группы Ван Вийка и Виганта была ориентирована на следующий вопрос: может ли эффект постадаптации гормезис быть продемонстрирован на молекулярном уровне синтеза стрессовых белков hsp28, hsp60, hsp70, hsp90 и hsp100 и как это отражается на динамике способности выживания. Ван Вийк и Вигант (2006, 2010) использовали в лабораторных условиях культивируемые клетки гепатомы крысы линии Reuber H35, предварительно обработанные большой дозой арсенита, меди, кадмия, ртути, свинца, двумя различными окислительными стрессовыми кондициями (menadion и diethyldithiocarbamate) или стрессом теплового шока, с последующей инкубацией при низких дозах первоначального стрессора. Было доказано, что без предварительной обработки высокой дозой, низкая доза стрессового воздействия (стрессора), используемая в исследованиях, не стимулировала обнаруживаемый синтез стрессовых белков hsp и они (белки) также не смогли повлиять на способность к выживанию.

Клеточные культуры, первоначально подвергнувшиеся вредным стрессовым условиям (высокой дозе), были инкубированы с более низкой дозой концентрации исходного стрессора в соотношении от 1:10 до 1:100. Синтез белков теплового шока *hsp*s, так и способность к выживанию увеличились благодаря постадаптации гормезис (*Ovelgönne et al.* 1995; *Wiegant et al.* 1997). Следующее при этом увеличение синтеза белков теплового шока интерпретируется как положительное явление, так как больше шаперонов будет задействовано в послестрессовом восстановлении (*Van Wijk and Wiegant* 2006; *Wiegant and Van Wijk* 2010). Наблюдается связь между суровостью условий предварительного воздействия и поствоздействием. Чем жестче исходные стрессовые условия, тем меньше требуется концентрации стрессора для стимуляции индукции стрессовых белков теплового шока *hsp*s и повышения способности к выживанию.

Термин «фармацевтические факторы» получил распространение в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существенной зависимости эффективности препаратов от методов их получения [13]. Биофармация показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к вспомогательным веществам и дистиллированной воде, унаследованного фармацией от далекого прошлого. До самого недавнего времени во вспомогательных веществах и дистиллированной воде видели только индифферентные формообразователи, значение которых сводилось к приданию соответствующей формы, объема лекарственного вещества и растворения с целью удобства его приема, транспортировки, хранения. Однако открытия последних десятилетий привели к осознанию биологической роли дистиллированной воды для лекарственных растворов. При температуре 36,6°C у воды, как хорошо известно, наблюдается минимум теплоемкости при постоянном давлении. В окрестности температур 36-37°C происходит скачок центра ОН полосы в спектре комбинационного рассеяния в дистиллированной воде, в которой растворяют лекарственное вещество, в этих пределах термодинамические параметры воды проходят через экстремум. Этот скачок интерпретирован как проявление фазового перехода второго рода, отражающего перестройку структуры сетки водородных связей в области температур особых точек, т.е. изменение наноструктуры воды [14].

Сугубо квантовые спин-спиновые и магнитные взаимодействия индуцируют конверсию орто и пара-изомеров протонов, эти не имеющие классического аналога резонансы энергий с эффектом сверхтекучести воды на молекулярном уровне, могут проявляться, как было установлено, именно в окрестностях температур особых точек воды 36-37°C. Существенное влияние на динамическую микроструктуру водной среды оказывает молекулярный кислород, поскольку его удаление из воды приводит к исчезновению наблюдаемых особенностей [15]. Столкновительный механизм накачки и резонансной передачи возбуждения в гелий-неоновом лазере поддерживает возможность резонансного обмена при столкновениях молекул, от суккусии при ударах закрытого сосуда с раствором лекарственного средства о твёрдую эластичную поверхность. В процессе производства лекарственного препарата, жидкая форма лекарственного средства нагревается до температуры 36–37°C, предпочтительно 36,6°C и в герметически закрытом сосуде вертикально встряхивается посредством суккусии о твёрдую эластичную поверхность в течении 30-90 секунд, предпочтительно 60 секунд, далее разливается в блистер пленки-подложки и запаивается пленкой-накладкой.

Биофармация утверждает: лекарственная форма всей совокупностью свойств (а не только активным веществом) воздействует на патологический процесс в организме и может считаться важной структурной единицей фармакотерапии. Поэтому ежедневное сочетание индивидуально отличных путей доставки твёрдой средней терапевтической дозы перорально или жидкой субтерапевтической дозы сублингвально являются качественно новой структурной единицей фармакотерапии и делает возможным эффект постадаптации гормезис. Эта ранее не известная структурная единица фармакотерапии обеспечивается физическими законами: квантовыми спин-спиновыми и магнитными взаимодействиями. Преимуществом твердой - жидкой формы постадаптации гормезис являются удобство и простота применения, не требующая воды для запивания препарата жидкая форма, быстрое начало действия препарата.

Преимуществом является устранение эффекта пресистемного метаболизма в печени субтерапевтической дозы лекарства с увеличением системной биодоступности за счёт эффекта сверхтекучести воды, предупреждение разрушения препарата хлороводневой кислотой желудка и щелочным содержанием кишечника, повышение резистентности организма.

По этим причинам является перспективным производство фармацевтического препарата в совместной блистерной упаковке с твёрдой средней терапевтической дозой для перорального приёма и жидкой субтерапевтической дозой для сублингвального приёма. Первоначально осуществляется пероральный приём твёрдой средней терапевтической дозы лекарственного препарата. Следующий, приём лекарственного средства осуществляется в жидкой субтерапевтической дозе, препарат выливается на язык или в чайную ложку без добавления воды и лекарственное средство необходимо держать во рту до проглатывания слюны в течение 1-2 минут.

Настоящее изобретение состоит конструктивно в биотехнической системе из совместных элементов блистерной упаковки, отличающейся тем, что она имеет следующую структуру (Фиг.1, Фиг2):

- а) относительно жёсткая пленка-подложка №1 имеющая, по меньшей мере, два параллельных ряда блистеров, в одном ряду твёрдая доза лекарственного средства №3, а в другом ряду напротив первого ряда, блистеры с жидким раствором №4 субтерапевтической дозы препарата.
- б) пленка-накладка №2 запечатывает отверстие блистеров.
- в) насечки №5 для открывания плёнки-накладки ячейки блистера с жидкой формой лекарственного препарата.
- г) линии перфорации на плёнках №6.

Примерами материалов для подложек являются алюминиевый ламинат, поливинилхлорид (ПВХ), поливинилденхлорид (ПВДХ), полиэтилен низкой плотности (ПЭТ), полипропилен (ПП) и другие ламинаты. Примерами материалов для накладок являются твердый алюминий, мягкий алюминий, бумага, полиэфир, поливинилхлорид (ПВХ) и др.

Распространенным способом герметизации блистерной упаковки является тепловой и, по меньшей мере, одна тонкая пленка должна обладать термопластичными свойствами.

Изобретение отличается тем, что в блистерной упаковке жидкую форму лекарственного средства можно распечатать по насечкам только после вскрытия твердой дозы, блистеры узнаваемы пациентом осязанием и визуально. Предпочтительно блистерная упаковка имеет, по меньшей мере, две группы, причем одна группа содержит твердую форму лекарственного препарата и подлежащий приему после него, жидкий субтерапевтический препарат, содержащийся в другой группе блистеров. Предпочтительно блистерная упаковка имеет перфорации, выполненные таким образом, что отдельные блистерные единицы, содержащие твердую и жидкую дозу лекарственного препарата, могли быть отделены от блистерной упаковки. Изобретение применимо ко всем видам материалов для пленки подложки и пленки наклейки, а также к любому количеству блистеров в одной упаковке, когда блистеры расположены, по меньшей мере, в два ряда друг против друга.

Пленка-накладка для твердой формы разрывается путём продавливания при надавливании пальцем на дно блистерной ячейки. После этого пленка-накладка блистера для жидкой формы отделяется от пленки-подложки посредством отслаивания по линии насечки.

Машина для изготовления блистерной упаковки по изобретению может быть общепринятого типа, однако должна быть снабжена средствами для заполнения в блистеры, через ряд твердой и жидкой формы лекарственного средства.

Форма пузырьков в блистерах может быть цилиндрической, овальной, полукруглой, параллелепipedной.

Приведённый пример предназначен для пояснения изобретения.

Известно, что в рационе современного человека, при отсутствии постоянного употребления в пищу морепродуктов (морские гребешки, мидии и моллюски), существует дефицит таурина [16].

В исследованиях линий мышей с «нокаутом транспортера таурина TauTKO» было замечено более быстрое сокращение мышечной массы животных, более быстрое старение клеток и сокращение их продолжительности жизни [17].

В исследованиях показано, что регулярное употребление добавок таурина снижает риск внезапно умереть от ишемической болезни сердца, приводит к снижению повышенного артериального давления, защищает сердце от старения, снижает риск ожирения [18]. Аминокислота таурин задерживает старение мозга, снижает возрастное ухудшение памяти и старческого слабоумия [19]. Таурин защищает мышцы от старения, слабости, дряблости [20]. Аминокислота таурин обладает профилактическим действием против поражения печени лекарством, алкоголем и др. [21]. Дефицит таурина может вызвать дистрофию сетчатки глаза [22]. Дефицит таурина может вызвать тяжёлое поражение сердца (дилатационная кардиомиопатия), которое часто заканчивается летально [23].

Пример 1.

Женщина 36 лет, донор крови, гемоглобин обычно 125-135. Утром перорально принимала 250 мг таурина в таблетке в течение 2 недель в профилактических целях. При очередной сдаче крови показатель гемоглобина 103. Донор проходила медицинское обследование, и определенного заболевания выявлено не было. В исследованиях на животных показано, что аминокислота таурин способна понижать гемоглобин в крови [24].

Проводили коррекцию уровня гемоглобина донора эффектом постадаптации гормезис, терапевтической твёрдой и жидкой субтерапевтической дозой таурина. Для этого использовали блистерную упаковку таурина с твёрдой дозой 250 мг, для перорально приема утром и жидкой субтерапевтической дозой 25 мг сублингвально вечером. Через 2 недели каждодневного приёма таурина в указанных дозах субъективно улучшилось состояние, повысилась работоспособность. Показатели гемоглобина крови донора нормализовались - 130. Таким образом, применение блистерной упаковки с твёрдой и жидкой субтерапевтической дозой лекарственного средства позволяет повысить эффект постадаптации гормезис.

По этим причинам, является перспективным производство фармацевтического препарата таурин в блистерной упаковке с твёрдой терапевтической и жидкой субтерапевтической дозой.

(56) Список документов, цитированных в отчёте о поиске:

[1]http://www.scienceagainstaging.com/Books/OBZOR_razvorot-final.pdf

[2]http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/2153.abstract

[3]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647393>

[4]<http://www.nature.com/nchembio/journal/v9/n11/full/nchembio.1352.html>

[5]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972141>

[6]<http://link.springer.com/article/10.1007%252Fs10654-012-9714-6>

[7] патент США 5236749, МКИ 5 В 65 D 75/60, В 32 В 3/16.

[8] патент Франции 2599343, МКИ 4 В 65 D 75/36, 1986 г.

[9] Адаптационные реакции и резистентность организма. Гаркави Л. Х. Квакина Е. Б. Уколова М. А. 1990, Ростов-на-Дону, с. 45

[10] патент РФ № 2069566 А61К 35/78

[11] Е.Б.Бурлакова, С.Ф.Терехова, Т.Н.Греченко, Е.Н.Соколов. Эффект подавления реакции окисления радикала липида при электрической активности изолированного нейрона. Биофизика, 1986, т.31, №5, с. 921-923.

[12] *7Dose-Response*, 9:209–224, 2011 *Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine* Copyright © 2011 University of Massachusetts ISSN: 1559-3258 DOI: 10.2203/dose-response.10-004.Wiegant

[13] Технология лекарственных форм. В двух томах. Под редакцией Л.А. Ивановой. М. Медицина.1991.

- [14] Bunkin A.F. and Pershin S.M. Temperature anomalies of liquid water stretching vibrations Raman band envelope // Physics of Vibrations, 1997, V.61(3), 158-164;
- [15] С.М.Першин. Орто/пара конверсия H₂O в воде и скачок «текучести» эритроцитов через микрокапилляр при температуре 36.6±0.3°C. <http://www.biophys.ru/archive/congress2009/pro-p87.pdf>
- [16] Schuller-Levis G, Park E. Is taurine a biomarker? Adv Clin Chem. 2006;41:1–21.
- [17]<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107409>
- [18] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18388409>
- [19]<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506115000434>
- [20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994395/>
- [21] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918604>
- [22] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1138364>
- [23] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616607>
- [24] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850928>

Формула изобретения.

1. Блистерная упаковка, в которой пленка-подложка, сформированная с блистерами, присоединена к плоской пленке-накладке и которая содержит, по меньшей мере, два параллельных ряда блистеров, отличающаяся тем, что блистеры одного ряда с твёрдым лекарственным средством расположены напротив блистеров другого ряда с жидкой формой лекарственного средства так, что только после вскрытия блистера с твёрдой формой препарата, появляется возможность раскрыть блистер с жидкой формой препарата, конструктивно биотехническая система из совместных элементов последовательно обеспечивает лекарственному веществу отличные пути доставки твёрдой средней терапевтической дозы перорально и последующий приём жидкой субтерапевтической дозы сублингвально.
2. Блистерная упаковка по п.1, отличающаяся тем, что линии насечек на плоской пленке-накладке для вскрытия жидкой формы лекарственного средства, расположены над блистером с твёрдой формой лекарственного средства.
3. Блистерная упаковка по п.1, отличающаяся тем, что она используется для одного фармацевтически активного лекарственного вещества в твёрдой и жидкой форме.
4. Блистерная упаковка по п.1, отличающаяся тем, что имеет перфорации, выполненные таким образом, что отдельные блистерные единицы, содержащие твёрдую и жидкую дозу лекарственного препарата, могут быть отделены от блистерной упаковки.

5. Блистерная упаковка по п.1, отличающаяся тем, что блистер для твёрдой формы лекарственного средства может быть заполнен средней терапевтической дозой в таблетке, капсуле, драже, грануле, порошке.
6. Устройство по п.1 отличающееся тем, что концентрация лекарственного вещества в жидкой субтерапевтической дозе к концентрации в твёрдой средней терапевтической дозе находятся в соотношении от 1:10 до 1:100, предпочтительно 1:10.
7. Устройство по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что в процессе производства препарата, жидкая форма лекарственного средства нагревается до температуры 36–37°C, предпочтительно 36,6°C и в герметически закрытом сосуде вертикально встряхивается посредством суккусии о твёрдую эластичную поверхность в течении 30-90 секунд, предпочтительно 60 секунд, далее разливается в блистер пленки-подложки и запаивается пленкой-накладкой.

Fig. 1

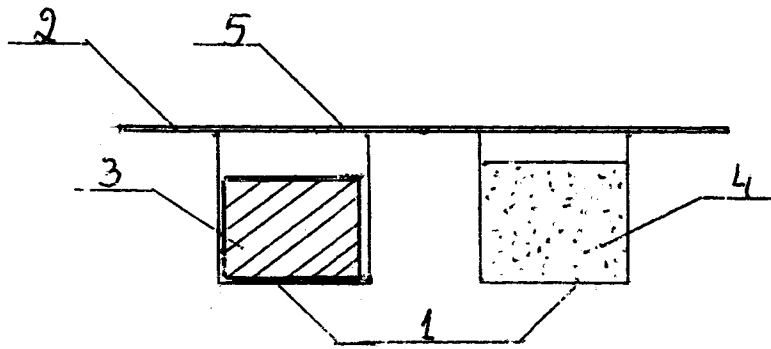
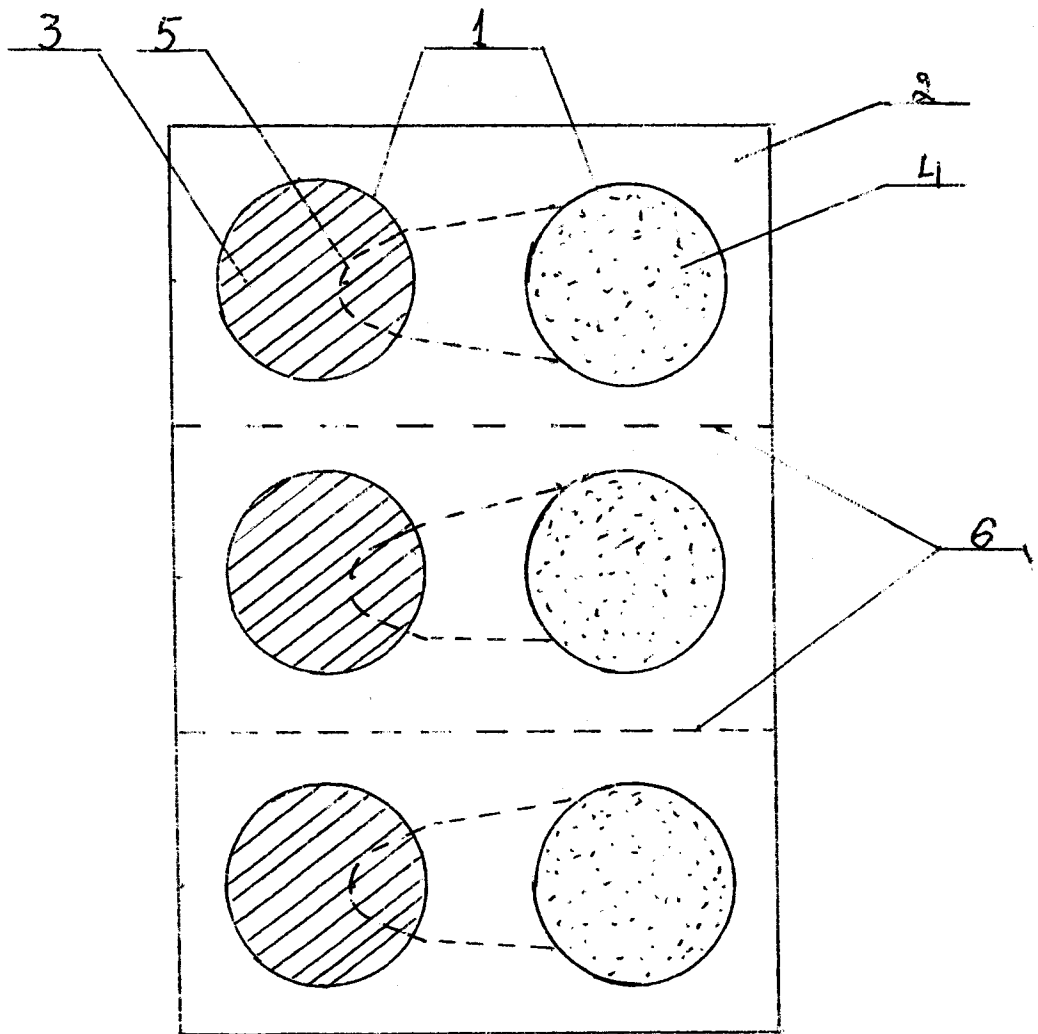


Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2016/000278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61J 1/00 (2006.01); A61J 1/03 (2006.01); B65D 75/30 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61J 1/00-1/03, B65D 75/30-75/36 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAPATIS, RUPAT, Patentscope, DWPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2314786 C2 (DZE PROKTER END GEMBL KOMPANI) 20.01.2008, item 1 of the claims, the drawings, fig. 4	1-7
A	RU 2548476 C2 (MENIKON SINGAPUR PTE LTD.) 20.04.2015, item 6 of the claims, the drawings, fig. 2-4	1-7
A	RU 2483708 C2 (DZE PROKTER END GEMBL KOMPANI) 10.06.2013, the drawings, fig. 1A	1-7
A	US 6253920 B1 (ASTRAZENECA AB) 03.07.2001, the abstract	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 February 2017 (08.02.2017)		Date of mailing of the international search report 16 February 2017 (16.02.2017)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000278

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;"><i>A61J 1/00 (2006.01)</i> <i>A61J 1/03 (2006.01)</i> <i>B65D 75/30 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																	
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A61J 1/00-1/03, B65D 75/30-75/36</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">EAPATIS, RUPAT, Patentscope, DWPI</p>																	
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Категория*</th> <th style="width: 70%;">Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th style="width: 20%;">Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>RU 2314786 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 20.01.2008, п. 1 формулы, чертежи, фиг. 4</td> <td style="text-align: center;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>RU 2548476 C2 (МЕНИКОН СИНГАПУР ПТЕ ЛТД.) 20.04.2015, п. 6 формулы, чертежи, фиг. 2-4</td> <td style="text-align: center;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>RU 2483708 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 10.06.2013, чертежи, фиг. 1A</td> <td style="text-align: center;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US 6253920 B1 (ASTRAZENECA AB) 03.07.2001, реферат</td> <td style="text-align: center;">1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	RU 2314786 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 20.01.2008, п. 1 формулы, чертежи, фиг. 4	1-7	A	RU 2548476 C2 (МЕНИКОН СИНГАПУР ПТЕ ЛТД.) 20.04.2015, п. 6 формулы, чертежи, фиг. 2-4	1-7	A	RU 2483708 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 10.06.2013, чертежи, фиг. 1A	1-7	A	US 6253920 B1 (ASTRAZENECA AB) 03.07.2001, реферат	1-7
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №															
A	RU 2314786 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 20.01.2008, п. 1 формулы, чертежи, фиг. 4	1-7															
A	RU 2548476 C2 (МЕНИКОН СИНГАПУР ПТЕ ЛТД.) 20.04.2015, п. 6 формулы, чертежи, фиг. 2-4	1-7															
A	RU 2483708 C2 (ДЗЕ ПРОКТЕР ЭНД ГЭМБЛ КОМПАНИ) 10.06.2013, чертежи, фиг. 1A	1-7															
A	US 6253920 B1 (ASTRAZENECA AB) 03.07.2001, реферат	1-7															
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																	
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table>			<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>													
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">08 февраля 2017 (08.02.2017)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">16 февраля 2017 (16.02.2017)</p>															
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо: В. Белова</p> <p>Телефон № (495)531-64-81</p>															