



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110773** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2011 13807</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>23.04.2010</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.02.2016</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2009901747, 61/172,300</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.04.2009, 24.04.2009</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>AU, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2016, Бюл.№ 4</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/AU2010/000467, 23.04.2010</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Додд Аарон (AU), Майзер Фелікс (AU), Расселл Едріан (AU), Норрет Марк (AU), Бош Х. Уїлльям (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>АЙСЬЮТИКА ПТІ ЛТД, 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia (AU)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2008/000042 A1, 03.01.2008 WO 2006/069419 A1, 21.06.2007 WO 2007/070851 A2, 21.06.2007 WO 2005/002542 A2, 13.01.2006</b></p>
--	---

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОРОШКІВ, ЩО МІСТЯТЬ НАНО- І МІКРОЧАСТИНКИ

### (57) Реферат:

Винахід стосується способів одержання порошків, що містять нано- і мікрочастинки біологічно активного матеріалу, які мають покращені характеристики обробки порошку, з використанням технологічних процесів сухого розмелювання, а також композицій, що містять такі матеріали, одержані з використанням таких біологічно активних матеріалів у формі дрібних частинок, і способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості зазначених біологічно активних матеріалів, що використовуються у вигляді зазначених медикаментів.

UA 110773 C2

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.187	60	80	83	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	96		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Fig. 1A

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід відноситься до способів одержання порошків, що містять наночастинки і мікрочастинки біологічно активного матеріалу, за допомогою процесів сухого помелу, а також, до композицій, що містять такі матеріали, медикаментів, одержуваних з використанням таких біологічно активних матеріалів у формі дрібних часток, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості зазначених біологічно активних матеріалів, що використовуються у вигляді зазначених медикаментів. Композиції, одержувані за цим винаходом, мають несподівано гарну придатність для обробки у вигляді порошків, що надає їм низку переваг при використанні у комерційних цілях.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Погана біодоступність є істотною проблемою для розробки композицій для терапії, косметичних виробів, сільського господарства і виробництва харчових продуктів, особливо, матеріалів, що містять біологічно активні речовини, погано розчинні у воді при фізіологічних значеннях рН. Біодоступність активного матеріалу – це ступінь, у якому активний матеріал стає доступним для цільових тканин організму або в іншому середовищі після системного введення, наприклад, орального або внутрішньовенного. На біодоступність впливають багато факторів, включаючи форму дозування та розчинність і швидкість розчинення активного матеріалу.

При використанні для терапевтичних цілей намагаються забезпечити видалення погано і повільно розчинних у воді речовин зі шлунково-кишкового тракту до їхнього всмоктування і потрапляння до кровообігу. Крім того, погано розчинні активні засоби не рекомендують або навіть вважають небезпечними для внутрішньовенного введення через ризик того, що частки таких засобів можуть блокувати кровоток у капілярах.

Відомо, що швидкість розчинення ліків, що складаються з твердих часток, збільшується зі збільшенням площі поверхні часток. Одним зі шляхів підвищення площі поверхні є зменшення розміру часток. Відповідно, вивчаються способи виготовлення тонко подрібнених лікарських препаратів, що забезпечують одержання часток фармацевтичних препаратів заданого діаметра і діапазону діаметрів.

Наприклад, методики сухого помелу використовуються для зменшення розміру часток і, отже, для впливу на всмоктування ліків. Однак при використанні традиційного сухого помелу межа подрібнювання досягається, як правило, приблизно при 100 мікронах (100 000 нм); при досягненні такого розміру часток матеріал створює кірку в камері помелу, запобігаючи подальшому подрібнюванню часток. Як альтернатива для зменшення розміру часток може використовуватися вологе подрібнювання, однак утворення пластівців обмежує нижню межу розміру часток при такому подрібнюванні приблизно 10 мікронами (10 000 нм). Однак процес вологого подрібнювання сприяє забрудненню активної речовини, що викликає певне упередження до вологого подрібнювання у фармацевтичній практиці. Іншим альтернативним способом подрібнювання служить розмелювання на повітряному струменевому млині, що дозволяє одержати частки діаметром приблизно від 1 до 50 мікронів (1000-50000 нм).

Сьогодні існують кілька підходів до розробки рецептури лікарських засобів, що містять погано розчинні активні інгредієнти. Один з підходів полягає в приготуванні активного інгредієнта у вигляді розчинної солі. Якщо такий підхід не можна застосувати, використовуються альтернативні підходи для покращення розчинності активного інгредієнта. Альтернативні підходи, як правило, полягають у впливі на активну речовину фізичними умовами, які змінюють фізичні або хімічні властивості такої активної речовини та покращують її розчинність. До таких підходів відносяться такі технології як дуже тонке подрібнювання, модифікування кристалічної або поліморфної структури, розробка олійних розчинів, використання суміші розчинників, стабілізаторів поверхні або комплексоутворювачів, мікроемульсій, надкритичних рідин і виробництво твердих дисперсій або розчинів. Для покращення складу певних терапевтичних засобів може використовуватися комбінація кількох згаданих вище процесів. Чимало таких підходів ґрунтуються на переведенні ліків в аморфний стан, що, як правило, веде до більшої швидкості розчинення. Однак, підходи до складання рецептури, які приводять до одержання аморфного матеріалу, не поширені в практиці створення комерційних препаратів через міркування стабільності та можливості рекристалізації матеріалу.

Як правило, такі методики одержання фармацевтичних композицій є складними. Наприклад, основною технічною складністю, з якою зустрічаються при полімеризації в емульсії, є видалення забруднюючих речовин, таких як мономери, що не вступили в реакцію, або ініціатори полімеризації (які можуть мати небажану токсичність), наприкінці технологічного процесу одержання фармацевтичного препарату.

Іншим способом одержання часток меншого діаметра служить формування мікрокапсул фармацевтичних засобів, що включає дуже тонке подрібнювання, полімеризацію та спільне

диспергування. Однак такі методики мають ряд недоліків, включаючи, як мінімум, неможливість одержання досить маленьких часток, таких, як частки, одержувані при механічному помелі, а також, наявність розчинників, що видаляються важко, і/або забруднюючих речовин, таких як токсичні мономери, що приводить до подорожчання процесу виробництва.

В останнє десятиліття проводяться активні наукові дослідження, спрямовані на покращення розчинності активних інгредієнтів шляхом переведення їх в ультратонкі порошки такими способами як помел та подрібнювання. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні та зменшення середнього розміру часток. У патенті США № 6,634,576 наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для одержання синергічної (взаємно посилюючої) суміші. У Міжнародній заявці на патент РСТ/AU2005/001977 (Композиції наночасток і спосіб їхнього синтезу) описується, серед іншого, спосіб, що містить етап, на якому сполука-прекурсор контактує з одним з реактивів в умовах механохімічного синтезу, при якому протікає твердотільна хімічна реакція між прекурсором і таким реактивом з утворенням терапевтично активних наночасток, диспергованих у матриці носія. Механохімічний синтез, обговорюваний у Міжнародній заявці на патент РСТ/AU2005/001977, відноситься до використання механічної енергії для ініціювання або сприяння хімічної реакції, трансформації кристалічної структури або зміні фазового стану матеріалу або суміші матеріалів, наприклад, за рахунок перемішування реакційної суміші в присутності розмелюючого засобу для передачі механічної енергії в реакційну суміш, і включає, серед іншого, "механохімічну активацію", "механохімічну обробку", "реакційний помел" і пов'язані з цим процеси.

У Міжнародній заявці на патент РСТ/AU2007/000910 (Способи приготування біологічно активних сполук у вигляді наночасток) описується, серед іншого, спосіб сухого помелу ралоксифену з лактозою і NaCl, що дозволяє одержувати наночастинки ралоксифену без значних проблем, пов'язаних з агрегацією часток.

Вирішальне значення для комерціалізації такої технології має можливість легко і дешево обробляти матеріали з одержанням остаточних препаратів, таких як пігулки або твердих желатинових капсул. Чимало з обговорених вище технологій вимагають, щоб частки отримувались в рідкій суспензії, так що для виробництва звичайних сухих препаратів, таких як пігулки, необхідна дорога та складна подальша обробка.

Деякі технології, такі як дуже тонке подрібнювання, дозволяють одержати матеріал у сухому виді, але часткам такого матеріалу властива значна здатність до зчеплення і великий статичний заряд. Це веде до поганої сипкості продукту та значному агрегуванню часток. Продукт не може рівномірно висипатися в ємності (такі як капсули) і агрегується при висипанні. Такий матеріал також у значній мірі прилипає до технологічного устаткування і ємностей, приводячи, таким чином, до значних втрат продукту. Одним з рішень, відомих у цій галузі, є зв'язування матеріалу з носієм або розчинення матеріалу з утворенням розчину для полегшення його подальшої обробки, однак такі етапи, у цілому, здорожують будь-який технологічний процес.

У роботі Fukami et al (Fukami et al. Обробка твердої речовини з утворенням наночасток значно підвищує проникнення ліків (пробукола), що знижують рівень холестерину, крізь клітинні мембрани. Mol. Pharmaceutics, прийнята 1 квітня 2009 року) описується процес виготовлення наночасток пробукола, що має ряд обмежень. По-перше, частки, одержувані способом, описаним Fukami, виходять липкими, і з ними важко працювати. По-друге, щоб подолати цю проблему, частки треба диспергувати у воді і розпорошувати у вигляді покриття часток-носіїв. Такий процес напильовання вимагає значної витрати енергії, є дорогим і збільшує собівартість продукту.

Цей винахід пропонує способи подолання проблем, виявлених в існуючих способах, забезпечуючи такий процес розмелювання, що дозволяє одержувати наночастинки і мікрочастинки біологічно активного матеріалу, порошок якого в значно більшому ступені придатний до подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені традиційними способами зменшення розміру часток.

Одним з обмежень багатьох існуючих технологічних процесів є те, що вони не придатні для використання в комерційних масштабах.

Цей винахід пропонує способи подолання проблем, виявлених в існуючих способах, забезпечуючи такий процес розмелювання, що дозволяє одержувати дрібні частки матеріалів легко й економічно навіть у великих комерційних масштабах.

Одним з прикладів галузей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим боєм. Багато безпечних засобів, такі як мелоксикам (випущений на ринок під маркою мобік<sup>®</sup> фармацевтичною компанією Boehringer Ingelheim), борються із



хронічним болем, але їх слід приймати щодня для підтримки терапевтичного рівня ліків у організмі.

Оскільки мелоксикам є погано розчинними у воді ліками, він повільно всмоктується (час до досягнення максимального рівня цих ліків у плазмі ( $T_{max}$ ) становить 4-5 годин), отже, спосіб, що забезпечує краще розчинення ліків, такий як пропонується у цьому винаході, швидше за все, забезпечить значно швидше всмоктування ліків, що приводить до швидшого прояву терапевтичної дії. Мелоксикам має також тривалий період напіввиведення (15 – 20 годин), що означає, що його можна приймати лише один раз на день. Використовуючи такий спосіб, як пропонується в цьому винаході, що забезпечує швидше всмоктування, такі ліки, як мелоксикам, можна було б застосовувати для полегшення гострого болю, забезпечуючи при цьому перевагу постійного знеболюючого ефекту протягом 24 годин.

Мелоксикам має також субоптимальну біодоступність на рівні 89 % при призначенні оральних капсул у порівнянні з внутрішньовенною формою дозування. Внесок у таку субоптимальну біодоступність вносить, швидше за все, і погана розчинність цих ліків у воді. Якщо погана розчинність цих ліків у воді вносить вклад у їхню субоптимальну біодоступність, покращення характеристик розчинення цих ліків при використанні способу, представленого в цьому описі винаходу, могло б дозволити одержати форму дозування, що містить менше активної речовини, забезпечуючи при цьому ефективну терапевтичну дію.

Хоча передумови цього винаходу обговорюються в контексті покращення придатності до обробки порошків біологічно активних матеріалів, які погано або повільно розчиняються у воді, галузі використання способів, пропонованих цим винаходом, не обмежуються покращенням придатності порошків для обробки, про що свідчить представлене нижче опис винаходу.

Крім того, хоча передумови цього винаходу обговорюються, у значній мірі, у контексті покращення придатності до обробки порошків терапевтичних або фармацевтичних сполук, галузі застосування способів, представлених у цьому винаході, явно цим не обмежуються. Наприклад, як ясно видно з наведеного нижче опису, галузі застосування способів, що є предметом цього винаходу, включають, не обмежуючись цим, виробництво нутрицевтиків і живильних речовин, комплементарних лікарських сполук, ветеринарних лікарських засобів і сільськогосподарських засобів, таких як пестициди, фунгіциди або гербіциди.

Крім того, представлений в цьому описі винахід можна було б застосувати до матеріалів, що містять такі біологічно активні сполуки, як, серед іншого, терапевтичні або фармацевтичні сполуки, нутрацевтики або живильні речовини, продукти для комплементарної медицини, такі як активні компоненти рослин або інших природних матеріалів, ветеринарні терапевтичні сполуки або сільськогосподарські сполуки, такі як пестициди, фунгіциди або гербіциди. Конкретними прикладами могли б послужити спеція куркума, що містить активну речовину куркумін, або лляне насіння, що містить альфа-ліноленову кислоту, омега-3 ненасичену жирну кислоту. Як показують ці приклади, цей винахід можна було б застосувати, серед іншого, до ряду природних продуктів, таких як насіння, какао, тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослини або харчові матеріали, що містять біологічно активні сполуки. Застосування цього винаходу до таких видів матеріалів дозволило б домогтися більшої доступності активної сполуки в таких матеріалах, що використовуються у відповідних галузях. Наприклад, якщо матеріал, що є предметом цього винаходу, споживається всередину (орально), активний компонент буде мати більшу біодоступність.

#### СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

Один з предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням способу сухого розмелювання, що дозволяє одержати маленькі частки матеріалу, причому порошки, одержувані сухим розмелом, що є предметом цього винаходу, мають кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру часток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу матеріал є біологічно активним матеріалом. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що зазначений спосіб одержання дрібних часток можна реалізувати в комерційному масштабі. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 10 000 нм або менше. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 5000 нм або менше. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що кристалічність активного матеріалу не змінюється або в основному не змінюється.

Таким чином, першим предметом цього винаходу є спосіб одержання порошків, що містять наночастинки і мікрочастинки біологічно активного матеріалу і мають кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру часток, що полягає в етапах сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу і придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить безліч розмелювальних тіл, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні, принаймні, у частково розмеленому подрібнюючому матеріалі. Переважно, діаметр часток біологічно активного матеріалу дорівнює або є меншим ніж 10 000 нм.

Переважно, порошок біологічно активного матеріалу, отриманий способом, що є предметом цього винаходу, характеризується кращою придатністю для подальшої обробки, ніж порошок біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовлений з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має кращі характеристики сипкості в порівнянні з сипкістю біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленого з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має менший статичний заряд у порівнянні зі статичним зарядом біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленого з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має меншу когезійну здатність в порівнянні з когезійною здатністю біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленого з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має меншу схильність до агрегації в порівнянні зі схильністю до агрегації біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленого з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має меншу схильність до прилипання до інших матеріалів у порівнянні зі схильністю до прилипання до інших матеріалів, характерною для біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленого з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, характеризується більшою однорідністю в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, характеризується меншими рівнями пилу в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, меншою мірою розділяється за величиною часток, ніж біологічно активний матеріал, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовлений з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має більшу об'ємну щільність і щільність після утрясання в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має кращу сипкість, визначену за відношенням Хауснера або індексом Карра, у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має меншу стисливість у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має більшу проникність у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має вищу мінімальну енергію запалення у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має більшу об'ємну швидкість висипання через лійку в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал,

приготовлений відповідно до цього винаходу, характеризується меншим критичним прохідним отвором у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має менший кут природного укусу в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має менший динамічний кут природного укусу в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів.

Другим предметом цього винаходу є спосіб одержання суміші, що містить наночастинки і/або мікрочастинки біологічно активного матеріалу, що має кращу придатність до подальшої обробки, ніж суміш, отримана традиційними способами, причому зазначений спосіб включає етапи сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу та придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить безліч розмелювальних тіл протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні, принаймні, в частково розмеленому подрібнюючому матеріалі. В одному з варіантів здійснення цього винаходу, середній (медіанний) розмір часток суміші, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15,000 нм, 10,000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм і 2000 нм. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, середній (медіанний) розмір часток суміші, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж 50 мкм. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, середньозважений за об'ємом (D<sub>4,3</sub>) розмір часток суміші дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 40000 нм, 30000 нм, 20000 нм, 15,000 нм, 10,000 нм, 8000 нм, 6000 нм і 5000 нм. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, середньозважений за об'ємом (D<sub>4,3</sub>) розмір часток суміші дорівнює або є меншим ніж 70 мкм. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, відсоток часток у суміші, визначений за об'ємом часток, вибирається з наступних значень: для часток діаметром більших ніж 2 мкм (% > 2 мкм) - з групи значень: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для часток діаметром більших ніж 10 мкм (% > 10 мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для часток діаметром, що дорівнює або є меншим ніж 20 мкм (% ≤ 20 мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % і 100 %.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній діаметр часток біологічно активного матеріалу, визначений за кількістю часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній діаметр часток біологічно активного матеріалу дорівнює або перевищує 25 нм.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) діаметр часток біологічно активного матеріалу, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток біологічно активного матеріалу дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 20000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 20000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 10000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 10000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 5000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 5000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 200 нм"). Переважно, значення D<sub>x</sub> гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм,

1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де  $x$  дорівнює або є більше ніж 90.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину. Ще більше. Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступені кристалічності біологічно активного матеріалу до того, як такий матеріал був оброблений способом, описаним у цьому описі винаходу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значним чином після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу час розмелювання обраний з одного з наступних діапазонів: від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 90 хвилин, від 10 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 45 хвилин, від 10 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 20 хвилин, від 2 хвилин до 10 хвилин, від 2 хвилин до 5 хвилин, від 1 хвилини до 20 хвилин, від 1 хвилини до 10 хвилин, і від 1 хвилини до 5 хвилин.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює середовище вибирається з наступного набору: кераміка, скло, полімери, ферромагнетики і метали. Переважно, подрібнюючим середовищем є сталеві кульки, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнюючим середовищем є кульки з оксиду цирконію, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. Переважно, апарат для сухого розмелювання являє собою млин, обраний з наступних варіантів млинів: млин тонкого помелу (горизонтальний або вертикальний), конічний млин, баштовий млин, голландер, орбітальний млин, вібраційний подрібнювач, кулачковий вібраційний млин, кульовий млин самопливного типу, рейковий млин, роликовий млин і дробарка. Переважно, подрібнює середовище в пристрої для розмелювання механічно перемішуються 1, 2 і 3 обертовими валами. Переважно, цей спосіб реалізується таким чином, щоб безперервно одержувати біологічно активний матеріал.

Переважно, загальна (об'єднана) кількість біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища в млині в будь-який час дорівнює або перевищує одне з наступних значень: 200 г, 500 г, 1 кг, 2 кг, 5 кг, 10 кг, 20 кг, 30 кг, 50 кг, 75 кг, 100 кг, 150 кг, 200 кг. Переважно, загальна (об'єднана) кількість біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища в млині менше ніж 2000 кг.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди, гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметику, комплеметарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, адитиви нуклеїнових кислот, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи та похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротиноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки та інгібітори циклооксигенази-2, протиглистні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби,

антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимускаринові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні та нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхніх замінників, серцеві іотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні і муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паращитовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, полові гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби та ксантини. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаквалон, циклоспорин А, прогестерон і естрадіол або які-небудь їхні солі або похідні.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції. Переважно, один матеріал або суміш двох і більше матеріалів обрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстро́за, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль із тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тартрат, натрій яблучнокислий, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, калій яблучнокислий, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, діоксид кремнію, термічний діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, крейда, слюда, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 338, полксамер 407, поліоксил-2-стеаріловий ефір, поліоксил-100-стеаріловий ефір, поліоксил-20-стеаріловий ефір, поліоксил-10-стеаріловий ефір, поліоксил-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, 40 касторова олія, поліоксил-60-гідрогенізована касторова олія, 100 касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеаріловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію

метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламістристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни жирного ряду. Переважно, концентрація одного (або першого) матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 5-99 % (ваг./ваг.), 10-95 % (ваг./ваг.), 15-85 % (ваг./ваг.), 20-80 % (ваг./ваг.), 25-75 % (ваг./ваг.), 30-60 % (ваг./ваг.), 40-50 % (ваг./ваг.). Переважно, концентрація другого або наступного матеріалів вибирається з наступних діапазонів значень: 5-50 % (ваг./ваг.), 5-5-40 % (ваг./ваг.), 5-30 % (ваг./ваг.), 5-20 % (ваг./ваг.), 10-40 % (ваг./ваг.), 10-30 % (ваг./ваг.), 10-20 % (ваг./ваг.), 20-40 % (ваг./ваг.), або 20-30 % (ваг./ваг.), або якщо другий або наступний матеріал є поверхнево-активною речовиною або розчинним у воді полімером, концентрація такого матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 0, 1-10 % (ваг./ваг.), 0, 1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0, 1-2 % (ваг./ваг.), 0, 1-1 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0, 5-3 % (ваг./ваг.), 0, 5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0, 5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0, 75-1 % і 1 % (ваг./ваг.).

Переважно, подрібнююче середовище вибирається з наступної групи речовин:

(а) лактози моногідрат або лактози моногідрат у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонко подрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламістристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(б) лактоза безводна або лактоза безводна в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір),

триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді);

(с) маніт або маніт у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(d) Цукроза або цукроза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(e) Глюкоза або глюкоза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407,

полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді)

(f) Натрію хлорид або натрію хлорид у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(g) Ксиліт або ксиліт у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).



(h) Винна кислота або винна кислота в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинової кислоти, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинової кислоти, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полосамер 407, натрію лаурилсульфат і полосамер 338, натрію лаурилсульфат і полосамер 188, полосамер 407, полосамер 338, полосамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

(i) Мікрокристалічна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинової кислоти, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинової кислоти, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полосамер 407, натрію лаурилсульфат і полосамер 338, натрію лаурилсульфат і полосамер 188, полосамер 407, полосамер 338, полосамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

(j) Каолін у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинової кислоти, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинової кислоти, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полосамер 407, натрію лаурилсульфат і полосамер 338, натрію лаурилсульфат і полосамер 188, полосамер 407,

полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(к) Тальк у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, каолін, кальцію карбонат, оксид бурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

Переважно, подрібнююче середовище вибирається з наступних матеріалів: матеріали, що зазвичай розглядаються як безпечні для фармацевтичних препаратів; матеріали, що розглядаються як прийнятні для використання в сільськогосподарських препаратах; і матеріали, що розглядаються як прийнятні для використання у ветеринарних препаратах.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовуються допоміжні засоби для розмелювання або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжні засоби для розмелювання вибираються з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активна речовина, полімер, стеаринова кислота та її похідні. Переважно, поверхнево-активна речовина присутня у твердій фазі або може виготовлятися у вигляді твердої речовини. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколи (ПЕГ), полоксамери, полоксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленсорбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину і жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламініетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамиди,

нонілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, поллоксамер 188, поллоксамер 407, поллоксамер 338, поліоксил-2-стеаріловий ефір, поліоксил-100-стеаріловий ефір, поліоксил-20-стеаріловий ефір, поліоксил-10-стеаріловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, цетостеаріловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламинтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни жирного ряду.

Переважно, полімер вибирають з наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти та сополімери акрилової кислоти.

Переважно, допоміжний засіб для розмелювання використовується в концентрації, обраній з наступних діапазонів: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0,5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0,75-1 % і 1 % (ваг./ваг.).

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, вибирають з наступних речовин: поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастило, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування або інгаляційні препарати у вигляді сухих порошків, та інші матеріали, необхідні для спеціальної доставки ліків. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають під час сухого розмелювання. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають при сухому розмелі в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 1-5 % загального часу помелу, що залишився, 1-10 % загального часу помелу, що залишився, 1-20 % загального часу помелу, що залишився, 1-30 % загального часу помелу, що залишився, 2-5 % загального часу помелу, що залишився, 2-10 % загального часу помелу, що залишився, 5-20 % загального часу помелу, що залишився, і 5-20 % загального часу помелу, що залишився. Переважно, розпушувач вибирають з наступних речовин: ПВП з поперечними зшивками, кармелоза з поперечними зшивками та натрій крохмаль гликолят. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають до активного матеріалу, що розмелюється, і подрібнюючого середовища та потім обробляють у процесі механосинтезу. Механосинтетичне розмелювання приводить до того, що механічна енергія прикладається до порошку або суміші часток, розмір яких перебуває в мікрометровому і нанометровому діапазоні.

Причини використання засобів, що полегшують розмелювання, включають, серед іншого, забезпечення кращої здатності диспергуватися, боротьбу з агломерацією і виділення або втримання часток активної речовини всередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів,

що полегшують розмелювання, є, серед іншого, ПВП з поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрій крохмаль гликолят, повідон (ПВП), повідон ДО12, повідон ДО17, повідон ДО25, повідон ДО29/32 і повідон К30, стеаринова кислота, магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат, натрію стеариллактат, цинку стеарат, натрію стеарат або літію стеарат, інші тверді жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, лауринова кислота, пальмітинова кислота, ерукова кислота, бегенова кислота або їхні похідні (такі як складні ефіри та солі), амінокислоти, такі як лейцин, ізолейцин, лізин, валін, метіонін, фенілаланін, аспартам або ацесульфам К. У бажаному варіанті виготовлення цього препарату засіб, що полегшує розмелювання, додається до суміші, що перемелюється, біологічно активного матеріалу та подрібнюючого середовища і далі обробляється в іншому перемелюючому пристрої такому як пристрій для механосинтезу, циклорозмелювання або ударного розмелювання, такому як кульовий млин, струминний млин, або пристрій для розмелювання з використанням гомогенізації під високим тиском, або в пристрої, що використовує комбінацію зазначених механізмів розмелювання. У дуже бажаному варіанті виконання цього винаходу засоби, що полегшують розмелювання, додаються до суміші, що перемелюється, біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища за деякий час до закінчення процесу помелу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 40 стеаратом. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 100 стеаратом. Переважно, індометацин розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поллоксамером 407. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поллоксамером 338. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поллоксамером 188. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поліефірними сульфатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і полівінілпіролідіном. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і полівінілпіролідіном із приблизною молекулярною вагою 30000 – 40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфонатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поверхнево-активною речовиною. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і лецитином. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і н-лауроїлсаркозином. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поліоксиетиленалкілефірними поверхнево-активними речовинами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і ПЕГ 6000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і діоксидом кремнію. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і аеросилом R972. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, винною кислотою і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з манітом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, індометацин розмелюють разом з манітом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з манітом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, індометацин розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними



[illegible]

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 40 стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози

[illegible]







здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом і діоксидом кремнію. Переважно, метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом і аеросилом R972. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом, винною кислотою і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному

5 варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію бікарбонатом, полоксамером 407 і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом, калію бікарбонатом і натрію

10 лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з лактози моногідратом, калію бікарбонатом, полоксамером 407 і натрію лаурилсульфатом

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і алкілсульфатами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і натрію

15 октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію

20 лаурилсульфатом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію

25 лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000.

30 В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і поліефірними сульфатами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом. Переважно, метаксалон

35 розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом з приблизною молекулярною вагою 30000 – 40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і алкілсульфонатами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і поверхнево-активною речовиною. Переважно, метаксалон розмелюють разом

40 з манітом і лецитином. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і н-лауроїлсаркозином. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і поліоксиетиленаалкілефірними поверхнево-активними речовинами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і ПЕГ 6000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і діоксидом кремнію. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і аеросилом R972. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, винною кислотою та натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, калію

50 бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу, середньозважений за об'ємом (D4,3) розмір часток суміші дорівнює або є більшим ніж один з наступних розмірів: 5000 нм, 10000 нм, 20000 нм, 25000 нм, 35000 нм, 40000 нм і 50000 нм.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу, характеристики придатності порошку до подальшої обробки включають: сипкість, статичний заряд, здатність до агрегації, однорідність вмісту, однорідність вмісту після поділу часток за розміром, здатність до

60

прилипання, здатність до злипання, пилоутворення, реологічні властивості порошку, здатність до поділу на фракції за розміром часток, об'ємну щільність, об'ємну щільність після утрясання, рухливість порошку, кут природного укусу, стисливість, проникність і мінімальну енергію запалення. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, такі характеристики біологічно

5 активного матеріалу як однорідність вмісту і/або однорідність вмісту після поділу часток за розміром відрізняються від середнього вмісту на значення, що є меншим або дорівнює одному з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу, статичний заряд становить одну з наступних величин: менше ніж 10 нКл/г, менше ніж 5 нКл/г, менше ніж 3 нКл/г, менше ніж 2

10 нКл/г, менше ніж 1,5 нКл/г, менше ніж 1,25 нКл/г, менше ніж 1 нКл/г, менше ніж 0,75 нКл/г, менше ніж 0,5 нКл/г, менше ніж 0,25 нКл/г і менше ніж 0,1 нКл/г. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал і/або суміш, що містить біологічно активний матеріал, характеризується меншою схильністю до прилипання до інших матеріалів, таким як, серед іншого, нержавіюча сталь, пластмаса, поліетилен і поліпропілен, у порівнянні зі

15 схильністю до прилипання біологічно активного матеріалу і/або суміші, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого радіуса, і виготовленої з використанням традиційного технологічного процесу.

Третім предметом цього винаходу є біологічно активний матеріал, отриманий способом, представленим у цьому описі винаходу, і композиція, що включає біологічно активний матеріал,

20 представлений у цьому описі винаходу. Переважно, середній розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток біологічно активного матеріалу дорівнює або

25 перевищує 25 нм. Переважно, середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм.

30 Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 20000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 20000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 10000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 10000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 5000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 5000 нм"). Переважно, об'ємний

35 відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний

40 відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 200 нм"). Переважно, значення  $D_x$  гранулометричного розподілу, вимірюване за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою

45 однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де  $x$  дорівнює або є більше ніж 90. Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 %

50 біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину.

55 Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступені кристалічності біологічно активного матеріалу до того, як такий матеріал був оброблений способом, описаним у цьому описі винаходу. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 %

60 біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 40 % біологічно активного

матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значним чином після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу. Переважно, біологічно активний матеріал, що входить у композицію, вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметичку, комплеметарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, адитиви нуклеїнових кислот, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи та похідні першого порядку. Переважно, якщо біологічно активний матеріал є природним матеріалом або похідним природного матеріалу, таким як, серед іншого, насіння, какао і тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, раковини та інші кістякові матеріали, медіанний розмір часток такого біологічно активного матеріалу, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж одне з наступних значень: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм і 3000 нм. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротиноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки й інгібітори циклооксигенази-2, протиглистіні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимускаринові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні та нейрорепетики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні замітники, серцеві інотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допаміноенергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати парацистовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, полові гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаквалон, циклоспорин А, прогестерон, цецекооксид, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксіоцтову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеп, метсульфурон, сальбутамл, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротиноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки й інгібітори циклооксигенази-2, протиглистіні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби.

Переважно, лікарські косметичні засоби, косметичні засоби, ліки для комплеметарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини і нутрацевтики вибирають з групи, що складається з: гліколевих кислот, молочних кислот, карагінан, мигдаль, червоне дерево, андрографіс волотистий, аніс, ромашку англійську, абрикосові кісточки, листя мучниці, листя журавлини, листя чорниці, листя груші, бета-каротин, бузина чорну, чорна малину, чорна шкарлупа волоського горіха, ожину, ламінарія, блетила смугаста, насіння огірочника, бойзенова ягода, бразильський горіх, корінь лопуха, екстракт іглиці понтійської, каламін, глюконат кальцію, календула, карнозна кислота, центела азіатську, деревне вугілля, плоди авраамова дерева, екстракт кореня цикорію, хітозан, холін, цикорій звичайний, ломиніс виноградолистий, кава арабіка, кумарин, критмум морський, куркумін, кава, какао, какао-порошок, какао-крупка, маса какао, какао терте, какао-продукти, кизил, ехінацея, синець звичайний, аніс, астрагал, чорниця, гіркий апельсин, клопогон гронovidний, котячий кіготь, ромашка, вітекс священний, журавлину,

кульбаба, ехінацея, хвойник, бузина чорну, кипрей вузьколистий, кінський каштан, гвоздика, примула вечірня, насіння фенхеля, пажитник, піретрум, лляне насіння, рутка лікарська, часник, герань, імбир, гінкго, женьшень, гідрастис, виноградні кісточки, зелений чай, гуава, глід, сінний цвіт, лісовий горіх, безсмертник, худія городні, хрін, шовковична ягода, гібіскус, зубрівка душиста, хміль, кінський каштан, падуб парагвайський, індійський аґрус, ірландські мохи, ягоди ялівця, корінь кудзу, будяк, лаванда, лимонник, шіітаке, солодець, лонгіфолія, мушмула, насіння лотоса, гарбуз мочальний, люпин, ягоди маріон, майоран, таволга, корінь астрагала солодколистого, мімоза, омела, шовковиця, ноні, бурі водорості, вівсьяні пластівці, материнка, папайя, петрушка, корінь півонії, гранат, насіння коранджі, понгамія пір'яста, насіння лободи, червона малину, шипшину, розмарин, шавлія, пальма сереноа, соя, сичуанський перець, кінський каштан павія, індійський мигдаль, терміналія срібну, лікувальний виноград *Tripterygium wilfordii*, тим'ян, куркума, валеріана лікарська, волоський горіх, листя білого чаю, ямс, гамамеліс, полин, деревій, валеріану, йохимбе, гарцинія, сметанне яблуко, дереза звичайну, спіруліна та шкірка дуріану.

В одному з кращих варіантів здійснення цього винаходу композиція містить біологічно активний інгредієнт разом з подрібнюючим середовищем, суміш матеріалів подрібнюючого середовища, допоміжні засоби для розмелювання, суміші допоміжних засобів для розмелювання, засоби, що сприяють помелу, і/або суміші засобів, що сприяють помелу, описані в цьому описі винаходу, у концентраціях і співвідношеннях, зазначених у цьому описі винаходу в частині опису способів, що є предметом цього винаходу.

Четвертим предметом цього винаходу є фармацевтична композиція, що містить біологічно активний матеріал, отриманий способом, представленим у цьому описі винаходу, і композиції, представлені в цьому описі винаходу. Переважно, предметом винаходу є фармацевтична композиція, що містить біологічно активний матеріал разом з подрібнюючим середовищем, суміш матеріалів подрібнюючого середовища, допоміжні засоби для розмелювання, суміші допоміжних засобів для розмелювання, засоби, що сприяють помелу, і/або суміші засобів, що сприяють помелу, описані в цьому описі винаходу, у концентраціях і співвідношеннях, зазначених у цьому описі винаходу в частині опису способів, що є предметом цього винаходу. Переважно, середній розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток біологічно активного матеріалу дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 20000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 20000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 10000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 10000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 5000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 5000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 200 нм"). Переважно, значення D<sub>x</sub> гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або є більше ніж 90. Переважно, біологічно активний матеріал, що входить у композицію, вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди, гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметичку, комплементарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, адитиви нуклеїнових

кислот, харчові продукти і їхні інгредієнти й аналоги, гомологи й похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротиноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки й інгібітори циклооксигенази-2, протиглистні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимускаринові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні й нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові і їхніх заступників, серцеві іотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допаміненергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати парашитовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, полові гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаквалон, циклоспорин А, прогестерон, целекооксид, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксифенову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеп, метсульфурон, сальбутамл, сірку, трибенуран і естрадіол або які-небудь їхні солі або похідні. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу композиція підготовлена до доставки в організм шляхом інгаляції та введення в ніс і/або в легені.

П'ятим предметом цього винаходу є спосіб лікування людей, що вимагають такого лікування, що полягає у введенні людині ефективної кількості фармацевтичної композиції, представленої в цьому описі винаходу. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу композиція вводиться шляхом інгаляції та введення в ніс і/або в легені.

Шостим предметом цього винаходу є використання фармацевтичної композиції, представленої в цьому описі винаходу, у виготовленні ліків для лікування людей, що потребують такого лікування. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу ліки підготовлені до доставки в організм шляхом інгаляції та введення в ніс і/або в легені.

Сьомим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, представленої в цьому описі винаходу, що полягає в об'єднанні терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, або композиції, описаної в цьому описі винаходу, разом з фармацевтично прийнятним носієм для одержання фармацевтично прийнятної форми дозування.

Восьмим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення ветеринарного продукту, що полягає в об'єднанні терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, або композиції, описаної в цьому описі винаходу, разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії.

Дев'ятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу. Переважно, сільськогосподарський продукт поєднують з прийнятними допоміжними речовинами для одержання препарату, такого як, серед іншого, гранули, що диспергуються у воді, гранули, що змочуються, сухі сипучі гранули або розчинні гранули, які використовуються для готування розчину для використання в сільському господарстві. Переважно, продукт вибирають з групи, що складається з: гербіцидів, пестицидів, засобів для обробки насіння, антидотів для гербіцидів, регуляторів росту рослин і фунгіцидів. Способи, представлені в цьому описі винаходу, можуть використовуватися для прискорення розчинення часток біологічно активного матеріалу у воді та інших розчинниках, що приводить до кращої, швидшої і повнішої підготовки та змішуванню. Це приведе до покращення стійкої ефективності продукту, такої як покращення функцій боротьби з бур'янами, захворюваннями і шкідниками, а також до інших практичних переваг, таким як швидше очищення техніки, ємностей і розпилювача, менша кількість промивних вод і зниження впливу на навколишнє середовище.

Іншим аспектом способу, представленого в цьому винаході, є те, що такий спосіб дозволяє одержати частки активної речовини, що мають велику площу поверхні. Такі порошки матимуть

покращені характеристики в таких галузях, як обробка насіння, де сухі порошки наносяться на насіння як фунгіциди, антидотів гербіцидів, регуляторів росту рослин та інших видів обробки. Більш значна площа поверхні забезпечить більшу активність на одиницю маси використовуваної активної речовини.

5 В іншому кращому аспекті цього винаходу, такі активні речовини як пестициди, фунгіциди та засоби для обробки насіння, оброблені способом, що є предметом цього винаходу, використовуються для готування суспензій активних речовин шляхом додавання їх до води або інших розчинників. Оскільки такі суспензії міститимуть дуже маленькі частки, що мають велику  
10 поверхню, вони будуть мати, принаймні, три бажані особливості. По-перше, дуже маленькі частки, що мають велику поверхню, краще прилипають до поверхонь, таких як листя і вся зелень, на яку наноситься суспензія. Це приведе до кращої стабільності активної речовини до дії опадів і тривалішому терміну її дії. По-друге, дуже маленькі частки, що мають велику поверхню, забезпечують краще покриття одиницею маси активної речовини, що наноситься. Наприклад, якщо на листя необхідно нанести 100 часток, і якщо діаметр часток зменшити до  
15 однієї третини вихідного діаметра способами, що є предметом цього винаходу, то дозування можна зменшити приблизно до 11 % від вихідної, що приведе до меншої вартості, меншої кількості залишків активної речовини на зібраній культурі та ослабленню впливу на навколишнє середовище. По-третє, менші частки забезпечать кращу біодоступність. Частки багатьох погано розчинних активних речовин, таких як фунгіциди і пестициди, прилипають до рослини і повільно розчиняються, забезпечуючи протягом днів і тижнів постійний захист від хвороб і шкідників. Використання способів, що є предметом цього винаходу, дозволяє забезпечити кращу біодоступність у багатьох випадках, що дозволяє знизити кількість використовуваної активної речовини. Як і в попередньому випадку, такий результат дозволить знизити вартість обробки та кількість залишків речовини на культурі, а також, послабити вплив на навколишнє середовище.

25 Переважно, біологічно активний матеріал є гербіцидом, пестицидом, засобами для обробки насіння, антидотом гербіцидів, регулятором росту рослин або фунгіцидом, обраним з групи речовин, що складається з: 2-поліфенолу, 8-гідроксихінолінсульфату, ацибензолару, аллілового спирту, азоксистробіну, основного беномілу, бензалконію хлориду, біфенілу, бастіцидіну- S, бордоської рідини, боскаліду, бургундської рідини, бутиламіну, каденазіму, кальцію  
30 полісульфіду, каптану, карбаматних фунгіцидів, кабеназіму, карвону, хлорпікрину, хлорталонілу, цислопіроксу, клотримазолу, коназолових фунгіцидів, гідроксиду міді, оксихлориду міді, сульфату міді, карбонату міді (II), сульфату міді (II), крезолу, крипродінілу, оксиду міді (I), циклогексиміду, цимоксанілу, 1, 3-хлорпропану, дегідрооцтової кислоти, дикарбоксимідних фунгіцидів, дифенокназолу, диметоморфу, дифеніламіну, дисульфіраму, етоксигіну, фамоксадону, фенамідону, флудіоксонілу, формальдегіду, фосетілу, фосетил-алюмінію, фурфуралу, гризеофульвіну, гексахлорбензолу, гексахлорбутадиєну, гексахлоропропену, гексакназолу, імазалілу, імадаклопідіду, йодметану, іпродіону, сірчистого  
35 вапна, макозебу, хлориду ртуті (II), оксиду ртуті (II), хлориду ртуті (I), металаксилу, метаму, метилброміду, метилізотіоціанату, метираму, натаміцину, ністатину, оловоорганічних фунгіцидів, окситіохіноксу, пенцикурону, пентахлорфенолу, ацетату фенілртуті, калію тіоціанату, процимідону, пропіконазолу, пропінебу, піраклостробіну, піразольних фунгіцидів, піридинових  
40 фунгіцидів, піриметанілу, піримідинових фунгіцидів, піролових фунгіцидів, хінолинових фунгіцидів, хінонових фунгіцидів, натрію азиду, стрептоміцину, сірки, тебуканазолу, тіабендазолу, тіомерсалу, толнафтату, толілфлуаніду, тріадімерсолу, трібутиліноксиду, тріфлуксістробіну, тріфлумурону, ундециленової кислоти, фунгіцидів на основі сечовини, вінклозоліну, зираму, 3-дигідро-3-метилу-1, 3-тіазол-2-іліденксілідену, складних ефірів 4-D, складних ефірів 4-DB, 4-паратіонметилу, ацетаміприду, аклоніфену, акрінатріну, алахлору, алетрину, альфа-циперметрину, алюмінію фосфіду, амітрази, анілофосу, азокназолу, азинфос-етилу, азинфос-метилу, беналаксилу, бенфлураліну, бенфуракарбу, бенфуресату,  
45 бенсулідіду, бензоксимату, бенхоілпропетилу, бетацифлутрину, бета-циперметрину, біфеноксу, біфентрину, бінапакрилу, біоалетрину, біоалетрину S, біоресметрину, бітеранолу, бродифакуму, бромфосу, бромпропілату, бромоксинілу, складних ефірів бромоксинілу, бупірімату, бупрофезіну, бутакарбоксиму, бутахлору, бутаміфосу, бутоксикарбоксину, бутралину, бутилату, кальцію сульфату, камбдацигалотрину, карбетаміду, карбоксину, хлордимеформу, хлорфенвинфосу, хлорфлуразурону, хлормефосу, хлорнітрофену, хлорбензилату, хлорофоксиму, хлорпропілату, хлорпрофаму, хлорпіріфосу, хлорпіріфосметилу, цинметиліну, клетодиму, кломазону, складних ефірів клопіраліду, складних ефірів 2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропіонової кислоти, ціанофосу, циклоату, циклопротрину, циклоксидиму, цифлутріну, цигалотрину, циперметрину, цифенотрину, ципроконазолу, дельтаметрину,  
50 деметон-S-метилу, десмедифаму, складних ефірів дихлорпропіонової кислоти, дихлорвосу,

диклофопметилдіетатилу, дикофолу, дифеноконазолу, диметахлору, диметомофу, диніконазолу, динітраміну, динобутону, діоксабензафосу, діоксакарбу, дисульфотону, диталімфосу, додеморфу, додину, едифенфосу, емабектину, емфентрину, ендосульфону, ЕФН-етіофенкарбу, епоксиконазолу, есфенвалерату, еталфураліну, етофумесату, етопрофосу, етоксietiлу, етофенпроксу, етридіазолу, етримфосу, фамоксадону, фенаміфосу, фенаримолу, феназахіну, фенітротіону, фенобукарбу, феноксапропетилу, феноксикарбу, фенпропатрину, фенпропідіну, фенпропіморфу, фентіокарбу, фентіону, фенвалерату, флуазифопу, флуазифопу-Р, флухлораліну, флуцитринату, флуфеноксиму, флуфеноксурону, флуметраліну, флуородіфену, флуороглікофенетилу, складних ефірів флуороксіпіру, флуреколбутилу, флуорохлораліну, флусилазолу, формотіону, гамма-гексахлороциклогексану, галоксифопу, галоксифопметилу, гексафлумурону, гідропрену, імібенконазолу, індоксакарбу, складних ефірів іоксинілу, ізофенфосу, ізопрокарбу, ізопропаліну, ізоксатіону, малатіону, манебу, складних ефірів 2-метил-4-хлорфеноксиоцтової кислоти, складних ефірів мекопроп-Р, мефосфолану, метальдегіду, метидатіону, метомілу, метопрену, метоксихлору, метолахлору, мевінфосу, моналідіу, міклобутанілу, N-2, напропаміду, нітрофену, нуаримолу, оксадіазону, оксикарбоксину, оксифторфену, пенконазолу, пендиметаліну, перметрину, фенізофаму, фенмедифаму, фенотрину, фентоату, фосалону, фосфолану, фосмету, складних ефірів піклораму, пірімікарбу, піріміфосетилу, піріміфосметилу, претилахлору, прохлоразу, профенофосу, профлураліну, промекарбу, пропахлору, пропанілу, пропафосу, пропахізафопу, пропаргіту, пропетамфосу, піметрозину, пірахлофосу, піридату, піріфеноксу, хіналфосу, хізалофопу-Р, ресметрину, спинетораму J, спинетораму L, спиносату А, спиносату В, тау-флувалінату, тебуконазолу, тебуфенозиду, тefлутрину, темефосу, тербуфосу, тетрахлоринфосу, тетраконазолу, тетрадифону, тетраметрину, тіаметоксаму, толклофосметилу, тралометрину, тиадимефону, триадіменолу, триазофосу, складних ефірів триклопіру, тридеморфу, тридіфану, трифлумізолу, трифлураліну, кsilікарбу, 3-дигідро-3-метил-1, 3-тіазол-2-іліденксилідену, складних ефірів 4-D, складних ефірів 4-DB, 4-паратіонметилу, ацетаміприду, ацетохлору, аклоніфену, акринатрину, алахлору, алетрину, альфа-циперметрину, алюмінію фосфіду, амітрази, анілофосу, азокназолу, азинфос-етилу, азинфос-метилу, беналаксилу, бенфлураліну, бенфуракарбу, бенфуресату, бенсулідіу, бензоксимату, бенхоілпропетилу, бетацифлутрину, бета-циперметрину, біфеноксу, біфентрину, бінакрилу, біоалетрину, біоалетрину S, біоресметрину, бітеранолу, бродифакуму, бромфосу, бромпропілату, бромоксинілу, складних ефірів бромоксинілу, бупірімату, бупрофезину, бутакарбоксиму, бутахлору, бутаміфосу, бутоксикарбоксину, бутраліну, бутилату, кальцію сульфату, камбдацигалотрину, карбетаміду, карбоксину, хлордимеформу, хлорфенвинфосу, хлорфлуразурону, хлормефосу, хлорнітрофену, хлорбензилату, хлорофоксиму, хлорпропілату, хлорпрофаму, хлорпіріфосу, хлорпіріфосметилу, цинметиліну, клетодиму, кломазону, складних ефірів клопіраліду, складних ефірів 2-(4-хлор-2-метилфенокси)пропіонової кислоти, ціанофосу, циклоату, циклопротрину, циклоксидиму, цифлутрину, цигалотрину, циперметрину, цифенотрину, ципроконазолу, дельтаметрину, деметон-S-метилу, десмедифаму, складних ефірів дихлорпропіонової кислоти, дихлорвосу, диклофопметилдіетатилу, дикофолу, диметахлору, диметомофу, диніконазолу, динітраміну, динобутону, діоксабензафосу, діоксакарба, дисульфотону, диталімфосу, додеморфу, додину, едифенфосу, емабектину, емфентрину, ендосульфону, ЕФН-етіофенкарбу, епоксиконазолу, есфенвалерату, еталфураліну, етофумесату, етопрофосу, етоксietiлу, етоксихіну, етофенпроксу, етридіазолу, етримфосу, фенаміфосу, фенаримолу, феназахіну, фенітротіону, фенобукарбу, феноксапропетилу, феноксикарбу, фенпропатрину, фенпропідіну, фенпропіморфу, фентіокарбу, фентіону, фенвалерату, флуазифопу, флуазифопу-Р, флухлораліну, флуцитринату, флуфеноксиму, флуфеноксурону, флуметраліну, флуородіфену, флуороглікофенетилу, складних ефірів флуороксіпіру, флуреколбутилу, флуорохлораліну, флусилазолу, формотіону, гамма-гексахлороциклогексану, галоксифопу, галоксифопметилу, гексафлумурону, гідропрену, імібенконазолу, індоксакарбу, складних ефірів іоксинілу, ізофенфосу, ізопрокарбу, ізопропаліну, ізоксатіону, малатіону, манебу, складних ефірів 2-метил-4-хлорфеноксиоцтової кислоти, складних ефірів мекопроп-Р, мефосфолану, метальдегіда, метидатіону, метомілу, метопрену, метоксихлору, мевінфосу, моналідіу, міклобутанілу, міклобутанілу, N-2, напропаміду, нітрофену, нуаримолу, оксадіазону, оксикарбоксину, оксифторфену, пенконазолу, перметрину, фенізофаму, фенмедифаму, фенотрину, фентоату, фосалону, фосфолану, фосмету, складних ефірів піклораму, пірімікарбу, пиримифосетила, пиримифосметилу, претилахлора, прохлораза, профенофосу, профлураліну, промекарба, пропахлора, пропанила, пропафосу, пропахізафопу, пропаргіта, пропетамфосу, піметрозину, піридата, пірифенокса, хіналфосу, хізалофопу-Р, ресметрину, спинетораму J, спинетораму L,



спиносаду А, спиносаду В, тау-флувалінату, тебуфенозиду, тефлутрину, темефосу, тербуфосу, тертрахлоринфосу, тетраконазолу, тетрадифону, тетраметрину, тіаметоксаму, толклофосметилу, тралометрину, триадіменола, триазофосу, складних ефірів триклопіру, тридеморфу, тридіфану, трифлумізолу, трифлураліну, ксилікарбу та будь-яких комбінацій

5 зазначених речовин.

Дев'ятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичного складу, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу, з прийнятними допоміжними речовинами для одержання складу, що може доставляти терапевтично ефективна кількість активної речовини в легеневу або носову область. Такий склад може бути, не обмежуючись цим, сухим порошком для оральної інгаляції в легені або складом для носової інгаляції. Переважно, у способі виготовлення такого фармацевтичного складу використовується лактоза, маніт, цукроза, сорбіт, ксиліт або інші цукри або поліоли як середовище для спільного подрібнювання разом з поверхнево-активною речовиною, такою як, серед іншого, лецитин, дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), фосфатидилгліцерин (ФГ), дипальмітоїлфосфатидилетаноламін (ДПФЕ), дипальмітоїлфосфатидилинозитол (ДПФІ) або інші фосфоліпіди. Розмір часток матеріалу, одержуваного відповідно до цього винаходу, дозволяє легко переводити такий матеріал у стан аерозолу, і такий матеріал підходить для способів доставки активної речовини в необхідну область, включаючи методи доставки в легені та в ніс.

Десятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення композиції для промислового використання, такого як фарби, полімери або інші функціональні покриття, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з прийнятними допоміжними речовинами для одержання композиції, що дозволяє доставляти частки активної речовини, такої як, серед іншого, фунгіцид у твердому стані, для створення покриття, стійкого до дії біологічних засобів, таких як, серед іншого, гриби або водорості. Тому що частки меншого діаметра забезпечують покриття більшої поверхні активними засобами на одиницю маси, ніж частки, отримані традиційним способом, така композиція може містити менше активної речовини. Частки, отримані способом, представленим у цьому винаході, забезпечать і естетичні переваги, тому що їх можна включити до складу покриття так, що зовні покриття не буде мати включень часток твердої речовини. Переважно, для реалізації способу виготовлення такої композиції використовується діоксид титану, діоксид кремнію, натрію хлорид або інші неорганічні солі з підходящою поверхнево-активною речовиною або полімером. Переважно, активною речовиною є фунгіцид, обраний зі списку гербіцидів, пестицидів, засобів для обробки насіння, антидотів гербіцидів, регуляторів росту рослин і фунгіцидів, описаних вище.

Одинадцятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення радіоконтрастного засобу для використання в радіологічних дослідженнях. Розповсюдженням прикладом таких засобів служить барію сульфат, що звичайно використовуються для дослідження шлунково-кишкового тракту. Такі засоби, як барію сульфат, в основному, нерозчинні у воді і використовуються як дискретні частки, дисперговані у всій досліджуваній області. Препарати активного матеріалу, використовуваного в якості радіоконтрастного засобу, виготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з іншими прийнятними допоміжними засоби, можуть застосовуватися для забезпечення підвищеної чутливості та меншої токсичності завдяки збільшеній площі поверхні часток меншого діаметра. Збільшена площа поверхні забезпечить більше покриття досліджуваної тканини, забезпечуючи, таким чином, кращий контраст. Якщо засіб має токсичні побічні ефекти, більший контраст на одиницю маси дозволить використовувати менше контрастної речовини в порівнянні з традиційними препаратами. Іншою перевагою виготовлення препарату способом, представленим у цьому описі винаходу, є можливість введення контрастної речовини у вигляді сухого препарату, крім, таким чином, небажаних аспектів пиття рідкого препарату.

Дванадцятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення композиції для використання як харчовий продукт, у якому одержання дрібних часток має інші функціональні переваги на додаток до швидшого розчинення активної речовини. Одним з прикладів служить композиція, активною речовиною якої є какао або тверді речовини, похідні какао. При обробці какао у виробництві шоколаду розмір часток повинен зменшуватися до такого розміру, при якому шоколад відчувається гладким і однорідним під час їжі. Менші частки какао також забезпечують кращий смак і аромат. Відомо, що шоколад вищої якості містить маленькі частки. Об'єднанням належної кількості активного матеріалу, такого як какао, какао порошок, зерна какао, очищені від лушпайки, маса какао і терте какао, способом, представленим у цьому описі

винаходу, разом з іншими харчовими інгредієнтами можна приготувати такий харчовий продукт як шоколад. Це можна робити для того, щоб покращити існуючі харчові продукти, такі як шоколад, або забезпечити ефективніший і дешевший технологічний процес для певних видів виробництва харчових продуктів. Іншим аспектом цього винаходу є готування харчового продукту для пиття шляхом об'єднання належної кількості активного матеріалу, такого як какао, какао порошок, зерна какао, очищені від лушпайки, маса какао і терте какао або кава, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з іншими харчовими інгредієнтами. Матеріали, одержувані з використанням цього винаходу, мають дуже маленькі частки і можуть використовуватися безпосередньо в питних продуктах, не залишаючи залишку продуктів, що утвориться через наявність більших часток. Прикладом таких матеріалів може служити напій какао або рідкий шоколад, для якого матеріал какао може розмелюватися разом з таким середовищем (матрицею), як цукор, глюкоза або лактоза. Крім кращого виділення смаку й аромату, у такому продукті може використовуватися безпосередньо природний продукт у тих випадках, коли в харчових продуктах, отриманих традиційним способом, використовуються тільки розчинні у воді екстракти. Яскравим прикладом цього є кавові продукти. Розчинна кава є зручною формою продукту, але виготовляється шляхом екстракції смакових речовин з кавових зерен з наступною переробкою в розчинний порошок. При цьому певна частина складного смаку й аромату кава губиться. Кава ж, приготовлена з мелених кавових зерен, має більш багатий смак і аромат, але вимагає складнішого готування, часто з використанням дорог апаратів. Деякі способи виготовлення кави включають заварювання мелених кавових зерен безпосередньо в чашці, однак такі способи приводять до товстого шару осаду на дні чашки. Матеріал, одержуваний способом, представленим у цьому описі винаходу, дозволить подолати існуючі в даній області обмеження. Готування композиції з кавових зерен дозволяє одержати повний букет смаку й аромату, а частки маленького розміру, одержувані з використанням цього винаходу, дають напій, у якому частки зважені в рідині та не утворюють товстого шару осаду. Ще однією перевагою цього винаходу є те, що одержуваний матеріал є сухим порошком і може легко упаковуватися або перероблятися в продукт, що запечатується. Ще однією перевагою цього винаходу є те, що природні продукти, такі як кава, виявляються введеними (капсульованими) в матрицю носія, і, таким чином, мають кращу придатність порошку до подальшої обробки в порівнянні з природними продуктами, розмеленими без будь-яких добавок. Такі матеріали, як кава, можуть розмелюватися у високооборотних млинах для одержання часток малого розміру, але такий матеріал виявляється липким, і з ним важко працювати. Інші технології, такі як вологе розмелювання, є дорожчими, тому що вони вимагають подальшої обробки, такої як розпилення, для одержання порошку. Кращими матрицями, використовуваними для розмелювання в цьому аспекті винаходу, включають, серед іншого, лактозу, сахарозу, фруктозу, маніт, глюкозу, ксиліт, сухе молоко, інші тверді речовини молока і лецитин. В одному з варіантів здійснення цього винаходу, частки біологічно активного матеріалу по цьому винаходу мають діаметр, що дорівнює або є меншим ніж 20000 нм. В одному з варіантів здійснення цього винаходу, частки біологічно активного матеріалу по цьому винаходу мають діаметр, що дорівнює або є меншим ніж 10000 нм. В одному з варіантів здійснення цього винаходу, частки біологічно активного матеріалу по цьому винаходу мають діаметр, що дорівнює або є меншим ніж 5000 нм.

Хоча спосіб, представлений у цьому описі винаходу, застосовується, зокрема, для виготовлення погано розчинних у воді біологічно активних матеріалів, обсяг винаходу цим не обмежується. Наприклад, спосіб, представлений у цьому описі винаходу, дозволяє виробляти біологічно активні матеріали, добре розчинні у воді. Такі матеріали можуть мати переваги в порівнянні з традиційними матеріалами за рахунок, наприклад, швидшого настання терапевтичної дії або можливості використовувати менші дози. На відміну від цього способу, методики вологого подрібнювання з використанням води (або іншого розчинника порівнянної полярності) не можна використовувати з такими матеріалами, тому що частки матеріалу помітно розчиняються в розчиннику.

Інші аспекти та переваги цього винаходу стануть очевидними для фахівців у даній галузі при вивченні наступного опису винаходу.

Короткий опис фігур

Фігура 1А. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з А по S.

Фігура 1В. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з Т по AL.

Фігура 1С. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з AM по BE.

Фігура 1D. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з BF по BX.

Фігура 1E. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з BY по CQ.

5 Фігура 1F. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з CR по DJ.

Фігура 1G. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з DK по EC.

10 Фігура 1H. Рентгенівська дифракційна картина: (A) після розмелювання напроксену натрію у винній кислоті; (B) немелений напроксен натрій і (C) немелена напроксену кислота.

Фігура 2A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor HD01 ємністю 110 мл, приклади з A по F.

Фігура 3A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, що містить суміш двох середовищ, і подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з A по E.

15 Фігура 4A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor HD01 ємністю 1 л, приклади з A по G.

Фігура 5A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor HD01 ємністю 750 мл, приклади з A по F.

20 Фігура 6A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor 1S ємністю ½ галону, приклади з A по R.

Фігура 6B. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor 1S ємністю ½ галону, приклади з S по AK.

Фігура 6C. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor 1S ємністю ½ галону, приклади з AL по AU.

25 Фігура 7A. Склад порошку і гранулометричний склад напроксену, подрібненого в різних млинах, приклади з A по O.

Фігура 8A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині HICOM, приклади з A по P.

30 Фігура 9A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor 1S ємністю ½ галону, приклади з A по S.

Фігура 9B. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor 1S ємністю ½ галону, приклади з T по AL.

Фігура 10A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого в різних великомасштабних млинах, приклади з A по F.

35 Фігура 11A. Склад порошку і гранулометричний склад харчового матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з A по S.

Фігура 11B. Склад порошку і гранулометричний склад харчового матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з T по AC.

40 Фігура 12A. Склад порошку і гранулометричний склад харчового матеріалу, подрібненого в млині тонкого помелу Attritor HD01 1S ємністю ½ галону, приклади з A по F.

Фігура 12B. Фотографії, отриманий наприкінці процесу розмелювання прикладу 12, зразок B.

Фігура 13A. Склад порошку і гранулометричний склад напроксену кислоти, подрібненої в маніте в млині тонкого помелу Attritor HD01 1S ємністю ½ галону, приклади з A по M.

45 Фігура 14A. Склад порошку і гранулометричний склад напроксену кислоти, подрібненої за допомогою млина SPEX, і гранулометричний склад після фільтрації, приклади з A по L.

Фігура 15. Таблиця, що представляє розмелювання різних активних речовин і деяких матриць (середовищ) без активної речовини, і розмір часток таких активних речовин, а також розмір часток активних речовин у різноманітних інших сумішах, виготовлених для випробування характеристик придатності порошку для подальшої обробки.

50 Фігура 16. Здатність порошку до прилипання, кут природного укусу і розмір часток, вимірюваний методом лазерної дифракції сухого порошку різних активних речовин/сумішей за прикладом 16.

Фігура 17. Вимірювання здатності порошку до прилипання до нержавіючої сталі. A: приклад 16, M; B: приклад 16, E; C: приклад 16, L; D: приклад 16 K.

55 Фігура 18. Вимірювання здатності порошку до прилипання до поліпропілену. A: приклад 16, B; B: приклад 16, G; C: приклад 16, F; D: приклад 16 L.

Фігура 19. Вимірювання здатності порошку до прилипання до скла. A: приклад 16, G; B: приклад 16, M; C: приклад 16, F; D: приклад 16 B.

60 Фігура 20. Об'ємна щільність і об'ємна щільність після утрушування та дані вимірювання реологічних властивостей порошку для різних активних речовин/сумішей за прикладом 16.

Фігура 21. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка S, після 20 хвилин розмелювання (1000х).

Фігура 22. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка S, після 20 хвилин розмелювання (6000х).

5 Фігура 23. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка S, після 20 хвилин розмелювання (60000х).

Фігура 24. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка S, після 30 хвилин розмелювання (1000х).

10 Фігура 25. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка S, після 20 хвилин розмелювання (100000х).

Фігура 26. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка R, після 20 хвилин розмелювання (1000х).

Фігура 27. Скануюча електронна мікроскопія прикладу 16, зразка R, після 20 хвилин розмелювання (100000х).

15 **ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ**

Загальна інформація

20 Фахівці в даній галузі розуміють, що описаний тут винахід піддається й іншим змінам і модифікаціям, крім описаних у цьому документі. Слід розуміти, що всі такі зміни і модифікації входять до обсягу цього винаходу. Цей винахід також включає всі етапи, особливості, композиції і матеріали, згадані або зазначені в цьому описі винаходу, як всі разом, так і кожний окремо, і будь-які та всі комбінації будь-яких двох і більше етапів або особливостей.

Обсяг цього винаходу не повинен обмежуватися конкретними варіантами його втілення, описаними в цьому документі і що є лише прикладами. Функціонально еквівалентні продукти, композиції та способи також явно входять до обсягу цього винаходу.

25 Описаний в цьому документі винахід може включати один або кілька діапазонів значень (радіусів часток, концентрацій тощо). Слід розуміти, що діапазон значень включає всі значення, що входять в нього, включаючи крайні значення діапазону, і значення, близькі до діапазону, що приводять до таких само або, в основному, до таких само результатів, що й значення, які перебувають у безпосередній близькості до значення, що визначає межу діапазону.

30 Всі публікації (включаючи патенти, патентні заявки, журнальні статті, лабораторні інструкції, книги або інші документи), процитовані в цьому описі винаходу, входять до нього за допомогою посилання. Таке включення не означає визнання того, що будь-яке з посилань є прототипом або становить частину загальновідомих відомостей для тих, хто працює в галузях, до яких відноситься цей винахід.

35 У цьому описі винаходу, якщо контекст не вимагає іншого тлумачення, слово "містити в собі" або його похідні, такі як "становити" або "становлячи", варто розуміти як включення певного цілого або групи цілих, але не виключення яких-небудь інших цілих або груп цілих. Відзначається також, що в цьому описі, зокрема, у формулі винаходу, такі терміни як "містити в собі", "становити" або "становлячи" і подібні їм можуть мати значення, визначене в патентному законодавстві США, наприклад, вони можуть означати "включає", "включений" або "включаючи" тощо.

45 Термін "терапевтично ефективна кількість", використовуваний у цьому описі винаходу стосовно способів лікування і певного дозування ліків, означає дозування, що забезпечує характерну фармакологічну реакцію, заради якої призначають ліки, у значної кількості осіб, що вимагають такого лікування. Підкреслюється, що "терапевтично ефективна кількість" ліків, призначена конкретному пацієнтові в конкретному випадку не завжди може бути ефективною у лікуванні захворювань, зазначених у цьому описі винаходу, навіть якщо фахівці вважають таке дозування "терапевтично ефективною кількістю". Слід також розуміти, що дозування ліків у певних випадках вимірюються як дозування для орального прийому або, при згадуванні рівнів ліки, як концентрації ліків у крові. Термін "придушує" містить у собі загальноприйняті значення, включаючи запобігання, обмеження, зниження, зупинку або обіг розвитку або важкості симптому. Тому цей опис винаходу включає призначення ліків як для терапевтичних, так і профілактичних цілей.

55 Термін "біологічно активний матеріал" означає біологічно активну сполуку або речовину, що включає біологічно активну сполуку. У цьому визначенні сполука, як правило, означає певний хімічний структурний елемент, а хімічна формула або формули можуть використовуватися для опису речовини. Такі сполуки, як правило, але не обов'язково, можуть ідентифікуватися в літературі за допомогою унікальної системи класифікації, такої як номер відповідно до реферативного журналу "Chemical Abstracts" (номер CAS). Деякі сполуки можуть бути складнішими та мати змішану хімічну структуру. Такі сполуки можуть мати тільки емпіричну

формулу і визначатися якісно. Сполука, як правило, є чистим матеріалом, хоча очікується, що до 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % речовини можуть становити інші домішки тощо. Прикладами біологічно активних сполук є, серед іншого, фунгіциди, пестициди, гербіциди, речовини для обробки насіння, лікувальні та інші косметичні засоби, засоби для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, фармацевтичні активні речовини, біологічні засоби, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи та похідні першого порядку. Речовиною, що містить біологічно активну сполуку, є будь-яка речовина, одним з компонентів якої є біологічно активна сполука. Прикладами речовин, що містять біологічно активні сполуки, є, серед іншого, фармацевтичні препарати та продукти, косметичні препарати і продукти, промислові препарати і продукти, сільськогосподарські препарати і продукти, харчові продукти, насіння, какао і тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, раковини та інші кістякові матеріали.

Будь-який з термінів "біологічно активний", "активний", "активний матеріал" повинен мати таке ж значення, як і біологічно активний матеріал.

Термін "подрібнююче середовище" ("матриця") визначається як будь-яка інертна речовина, разом з якою може поєднуватися і поєднується та розмелюється біологічно активний матеріал. Термін "середовище, що розмелюється спільно" і "середовище" ("матриця") можуть використовуватися замість терміна "подрібнююче середовище" і навпаки.

Термін "частки такого ж, аналогічного або більшого розміру" означає, що середній (медіанний, визначений за об'ємом часток) діаметр часток активного матеріалу, отриманого традиційним способом виготовлення, є таким само, якщо на  $\pm 20$  % відрізняється від середнього діаметра часток активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу; аналогічним, якщо середній діаметр відрізняється на  $\pm 5$  мкм; або більшим, якщо середній розмір більше, ніж діаметр часток активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, але менше і дорівнює 20 мкм.

Термін "традиційний процес" означає інший (відмінний від представленого в цьому описі винаходу) технологічний процес сухого виробництва, що приводить до зменшення часток біологічно активного матеріалу. Прикладами таких процесів є, серед іншого, традиційне розмелювання у кульовому млині (при відсутності матриці або у випадках, коли вміст активного матеріалу перевищує 80 % за вагою), штифтовому млині, повітряно-струменевому млині або інших струменевих млинах.

Термін "наночастка" означає частки, середній (медіанний, за об'ємом) діаметр яких становить 1000 нм або менше.

Термін "мікрочастка" означає частки, середній (медіанний, за об'ємом) діаметр яких становить від 1000 нм до 20000 нм, включно.

Термін "композитні частки" означає об'єднання наночасток і/або мікрочасток біологічно активного матеріалу разом з частками подрібнюючого середовища (розмеленого або частково розмеленого) у частки більшого діаметра.

Термін "суміш" означає результат змішування часток біологічно активного матеріалу і допоміжних речовин у перебігу процесу, що забезпечує або призначений для забезпечення рівномірного розподілу часток біологічно активного матеріалу і допоміжних речовин в остаточній порошковій суміші. У цьому визначенні терміни "допоміжна речовина" і "подрібнююче середовище" або "матриця" є взаємозамінними. Сукупність композитних часток, одержуваних з використанням цього винаходу, є прикладом такої суміші. Переважно, суміш виготовляється з використанням простих процесів змішування, що не включають гранулювання, але допускають етап розмелювання.

Термін "однорідність вмісту" визначається як міра того, наскільки однорідно розподілений активний матеріал у суміші. Суміш з більшою однорідністю вмісту характеризується тим самим значенням концентрації активної речовини в багатьох зразках, взятих з різних місць суміші (наприклад, з верхньої, середньої або нижньої частини). Як правило, однорідність вмісту вимірюється проведенням кількісного аналізу зразка з використанням методу ВЕРХ або аналогічної методики визначення концентрації активної речовини в зразку. Як правило, однорідність вмісту виражається як % відхилення багатьох зразків від відомої середньої концентрації у всій суміші.

Термін "поділ на фракції за розміром часток" означає розшарування гранулометричного складу порошку або суміші. Таке розшарування може бути викликано будь-яким фізичним процесом, але, як правило, воно відбувається у випадках, коли порошок або суміш висипається або рухається іншим способом. Прикладами процесів, які можуть викликати поділ часток на фракції, служать, серед іншого, транспортування, змішування та висипання через лійку в бункер

або інше технологічне устаткування. Порошок або суміш у нерозділеному на фракції стані має рівномірний розподіл часток по розмірах по всій масі порошку або суміші, отже, будь-який зразок, взятий з будь-якої частини мішка або контейнера з порошком (наприклад, з верхньої, середньої або нижньої частини), буде мати однаковий гранулометричний склад. У порошку, у

якому відбувся поділ часток на фракції, деякі частини порошку відрізняються від інших частин

більшими частками, а деякі - дрібнішими частками, ніж інші частини порошку. Зразки, взяті з різних частин частини мішка або контейнера з порошком (наприклад, з верхньої, середньої або нижньої частини), у якому відбулося розшарування часток по розмірах, як правило, матимуть різний гранулометричний склад.

Суміші і композитні частки

Традиційний підхід (з використанням сухої обробки) до зменшення розміру часток активної речовини полягає в розмелюванні в струменевому млині. Прикладом такого процесу є розмелювання у повітряно-струменевому млині (відоме також як дуже тонке подрібнювання або мікронізація). Ця методика та інші аналогічні методики розмелювання, як правило, дозволяють зменшити діаметр часток до розміру від 2 до 10 мкм. Порошок, одержуваний повітряним розмелом, як правило, має погані характеристики придатності до подальшої обробки. Такий порошок часто має властивість злипатися, має низьку сипкість, високий статичний заряд і низьку об'ємну щільність. Для того щоб переробити такий тонко подрібнений активний матеріал у такий продукт, як, серед іншого, тверда форма дозування або порошок для інгаляцій, його слід спочатку переробити в підходящу суміш з іншими допоміжними речовинами. Створення суміші дуже дрібних часток з поганою придатністю для обробки – це непростий процес. Створення суміші має ряд переваг, таких як розведення активної речовини, збільшення об'єму активної речовини до форм дозування, що мають практичний розмір, і створення порошку з кращою сипкістю, що легше обробляти в подальшому технологічному процесі, такому як гранулювання або пресування пігулок.

Для створення суміші з покращеними характеристиками придатності для подальшої обробки можуть використовуватися допоміжні речовини, розмір часток яких значно перевищує розмір тонко розмелених часток активної речовини. Однак такий підхід має недолік, пов'язаний з можливістю розшарування часток на фракції за розміром під час змішування або протягом наступного технологічного процесу. Якщо відбувається поділ часток такої суміші на фракції за розміром часток, однорідність вмісту буде низкою, що досить небажано у фармацевтичному виробництві. Якщо використовуються допоміжні речовини, що мають частки, діаметр яких аналогічний діаметру часток тонко подрібненої активної речовини, то розшарування часток менш імовірно, але придатність порошку до подальшої обробки буде поганою. На практиці, завжди добиваються компромісу за рахунок використання допоміжної речовини з проміжним розміром часток. У такому випадку, обережне змішування та обробка дозволять зберегти прийнятну однорідність вмісту і покращити характеристики придатності порошку до обробки так, щоб полегшити подальшу обробку, таку як вологе або сухе гранулювання.

Якщо необхідний високий рівень однорідності вмісту, альтернативним підходом може послужити обробка допоміжної речовини разом з активною речовиною у повітряно-струменевому млині. Такий процес дозволить одержати суміш, у якій частки допоміжної й активної речовини мають майже однаковий діаметр, що запобігає розшаруванню часток на фракції за розміром. Однак такий матеріал матиме низькі характеристики придатності до подальшої обробки і потребуватиме обережного поводження в подальших процесах. Швидше за все, такий матеріал потребуватиме вологого або сухого гранулювання.

Представлений в цьому описі винахід дозволяє дивним і несподіваним чином подолати обидві зазначені проблеми. Ще більш дивним є те, що цей винахід дозволяє подолати зазначені проблеми, навіть якщо частки активної речовини, отримані в процесі розмелювання, виявляються значно меншими, ніж частки активної речовини, отримані в традиційному процесі розмелювання, такому як розмелювання у повітряно-струменевому млині. Фахівці в даній галузі могли б очікувати, що якщо частки діаметром 2 мкм мають низькі характеристики придатності для подальшої обробки, то частки діаметром 200 нм матимуть ще гірші характеристики придатності для подальшої обробки.

Вважають, що процес, представлений у цьому описі винаходу, дозволяє подолати проблему поганої придатності порошку для подальшої обробки і проблему низької однорідності вмісту за рахунок одночасного виробництва наночасток і/або мікрочасток активної речовини, змішування таких часток з подрібнюючим середовищем/матрицею (допоміжними речовинами) і формування композитних часток активної речовини і часток матриці. У такий спосіб порошок отримує три явних переваги в перебігу одного процесу. По-перше, виготовляються наночастинки і/або мікрочастинки активної речовини, по-друге, діаметр часток отриманої суміші є досить великим,

щоб отриманий порошок мав більшу придатність для подальшої обробки, ніж порошок, одержуваний традиційними методами, і, по-третє, формування композитних часток забезпечує стійку однорідність вмісту.

Вважають, у перебігу процесу, представленого в цьому описі винаходу, частки активної речовини рівномірно розподіляються по композитних частках так, що кожна композитна частка містить активну та допоміжну речовини в однаковій пропорції. Це означає, що навіть якщо відбудеться розшарування часток по розмірах, у суміші збережеться краща однорідність вмісту. Навпаки, традиційна суміш часток активної речовини, що мають менший діаметр, ніж частки допоміжної речовини, матиме погану однорідність вмісту, якщо в суміші відбудеться поділ часток на фракції за розміром.

Фахівці в даній галузі визнають, що вимірювання гранулометричного складу порошку або суміші порошоків має значення, тому що така інформація може використовуватися для прогнозування придатності порошку для подальшої обробки. Методи, використовувані для визначення розміру часток порошоків, добре відомі фахівцям у даній галузі. До розповсюджених методів відноситься вимірювання лазерної дифракції потоку порошку, диспергованого в повітрі. Вимірювання лазерної дифракції можна також проводити в розчинниках, якщо розчинник не розчиняє компоненти порошку або частки порошку. Такі ж методи можна використовувати для визначення розподілу часток за розміром в суміші порошоків або, у випадку описаного тут винаходу, для композитних часток. У випадку представленого в цьому описі винаходу, гранулометричний склад композита і суміші - це одне й те саме. У випадках, коли використовуються вимірювання на основі розчинника для характеристики композитних часток, слід простежити, щоб розчинник не руйнував композитні частки, тому що такі вимірювання не дозволяють оцінити характеристики композита у вигляді сухого порошку. Тому, бажано вимірювати розподіл часток по розмірах у композитах з використанням методу сухого порошку, такого як повітряна дисперсія з лазерною дифракцією.

Переважно, середній (медіанний) діаметр часток суміші, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є більшим ніж один з наступних розмірів: 2000 нм, 3000 нм, 4000 нм, 5000 нм, 6000 нм, 8000 нм, 10000 нм, 15000 нм, 20000 нм. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток суміші дорівнює або є меншим ніж 50 мкм.

Переважно, середньозважений (D4,3) діаметр часток суміші дорівнює або є більшим ніж один з наступних розмірів: 5000 нм, 10000 нм, 15000 нм, 20000 нм, 25000 нм, 35000 нм, 40000 нм. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток суміші дорівнює або є меншим ніж 70 мкм.

Переважно, відсоток часток у суміші, визначений за об'ємом часток, вибирається з наступних значень: для часток діаметром більше ніж 2 мкм ( $\% > 2$  мкм) - з групи значень: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для часток діаметром більше ніж 10 мкм ( $\% > 10$  мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для часток діаметром, що дорівнює або є меншим ніж 20 мкм ( $\% \leq 20$  мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % і 100 %.

Характеристики придатності порошку до подальшої обробки

Вираз "характеристики придатності порошку до подальшої обробки" включає, серед іншого: сипкість, статичний заряд, здатність до агрегації, здатність до злипання, характеристики однорідності, однорідність вмісту, однорідність вмісту після поділу часток за розміром, пилоутворення, реологічні властивості порошку, здатність до поділу на фракції за розміром часток, об'ємну щільність, рухливість порошку, стисливість, проникність і/або характеристики запалення. У цьому описі винаходу представлений процес розмелювання біологічно активного матеріалу з одержанням часток зменшеного діаметра, причому порошки і/або суміші, одержувані з використанням процесу, що є предметом цього винаходу, мають кращу придатність для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційного процесу одержання біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, у випадках, коли: продукт зберігається у флаконах, мішках, контейнерах або інших пакувальних системах; видається/дозується; змішується; гранулюється (у процесі вологої або сухої грануляції); упаковується або фасується і переробляється і/або транспортується в перебігу інших виробничих етапів.

В одному з кращих варіантів здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має кращу придатність для подальшої обробки, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має кращу сипкість, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Це

має особливе значення при обробці матеріалу. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має менший статичний заряд, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, статичний заряд становить одну з наступних величин: менше ніж 10 нКл/г, менше ніж 5 нКл/г, менше ніж 3 нКл/г, менше ніж 2 нКл/г, менше ніж 1,5 нКл/г, менше ніж 1,25 нКл/г, менше ніж 1 нКл/г, менше ніж 0,75 нКл/г, менше ніж 0,5 нКл/г, менше ніж 0,25 нКл/г і менше ніж 0,1 нКл/м. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має меншу здатність до злипання, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, питома енергія продукту (нижче значення якої вказує на меншу сполучну здатність), обумовлена при вимірюванні реологічних властивостей, становить одну з наступних величин: менше ніж 12 мДж/г; менше ніж 10 мДж/г; менше ніж 9 мДж/г; менше ніж 8 мДж/г; менше ніж 7 мДж/г; менше ніж 6 мДж/г; менше ніж 5 мДж/г; менше ніж 4 мДж/г; або менше ніж 3 мДж/г. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має меншу схильність до агрегації, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, характеризується меншою схильністю до прилипання до інших матеріалів, таким як, серед іншого, нержавіюча сталь, пластмаса, поліетилен і поліпропілен, у порівнянні зі схильністю до прилипання біологічно активного матеріалу, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого радіуса, і виготовленого з використанням традиційного технологічного процесу.

Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, характеризується більшою однорідністю, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, такий біологічно активний матеріал зберігає свою кращу однорідність, незважаючи на численні виробничі етапи і зміни, внесені в матеріал. Переважно, біологічно активний матеріал зберігає свою кращу однорідність, незважаючи на деякий поділ часток на фракції по розмірах. Наприклад, навіть якщо частки біологічно активного матеріалу, що відрізняються за розміром, розділяться на фракції за розміром, однорідний вміст активної речовини в частках збережеться. Переважно, однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші (навіть після поділу на фракції за розміром) відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або є меншим одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

Переважно, композитні частки, виготовлені способами, що є предметом цього винаходу, містять як біологічно активний матеріал, так і матеріал матриці, і такі композитні частки мають більшу однорідність, ніж частки матеріалу, виготовлені з використанням традиційних технологічних процесів. Це дає переваги при виготовленні фармацевтичних препаратів, тому що композитні частки, виготовлені способами, що є предметом цього винаходу, готові до використання та не вимагають введення додаткових допоміжних речовин для збільшення об'єму матеріалу так, щоб з нього можна було б скласти фармацевтичну композицію. Крім того, композитні частки, виготовлені способами, що є предметом цього винаходу, містять як біологічно активний матеріал, так і матеріал матриці, і такі композитні частки утворюють порошок, що має кращу плинність в порівнянні з порошком з часток, виготовлених з використанням традиційних технологічних процесів.

Це забезпечує значні переваги в готуванні наночасток і/або мікрочасток. Наприклад, під час виготовлення препарату на основі тонко подрібненої активної речовини з використанням традиційного процесу, таку активну речовину змішують з допоміжними речовинами, що збільшують об'єм препарату, і потім обережно обробляють (методом сухого або вологого гранулювання для покращення сипкості продукту) так, щоб уникнути поділу вмісту, що має низьку однорідність, на фракції за розміром часток. Однак активні речовини, виготовлені з використанням способу, що є предметом цього винаходу (що дозволяє одержувати частки діаметром менше ніж 1 мкм, що дозволить фахівцям очікувати значно більших проблем з поділом на фракції за розміром часток), у ході того ж процесу переробляються в композитні частки, що містять також матеріал матриці, забезпечуючи кращу однорідність у порівнянні з активними речовинами, що виготовляються традиційними способами, і не вимагаючи подальших етапів обробки.

Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, характеризується меншим пилоутворенням, ніж порошок біологічно активного



матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, має кращі реологічні властивості, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу.

Переважно, напруження зсуву продукту становить одне з наступних значень: менше ніж 3 кПа; менше ніж 2,75 кПа; менше ніж 2,5 кПа; менше ніж 2,35 кПа; менше ніж 2,25 кПа; менше ніж 2,1 кПа; менше ніж 2,0 кПа; менше ніж 1,85 кПа; менше ніж 1,75 кПа; менше ніж 1,50 кПа; менше ніж 1,25 кПа; або менше ніж 1,0 кПа. Переважно, основна енергія потоку продукту становить одне з наступних значень: менше ніж 500 мДж; менше ніж 450 мДж; менше ніж 400 мДж; менше ніж 375 мДж; менше ніж 350 мДж; менше ніж 325 мДж; менше ніж 300 мДж; або менше ніж 250 мДж. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, характеризується меншим поділом часток на фракції за розміром, ніж порошок біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, біологічно активний матеріал, порошок якого одержують з використанням цього винаходу, характеризується більшою об'ємною щільністю або об'ємною щільністю після утрушування в порівнянні з порошком біологічно активного матеріалу з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра, виготовлений з використанням традиційного процесу. Переважно, об'ємна щільність продукту має одне з наступних значень: більше 0,3 г/мл; більше 0,4 г/мл, більше 0,45 г/мл, більше 0,5 г/мл, більше 0,55 г/мл, більше 0,60 г/мл, більше 0,65 г/мл, більше 0,7 г/мл, більше 0,75 г/мл, більше 0,80 г/мл, більше 0,85 г/мл, більше 0,90 г/мл або є більше ніж 1,0 г/мл. Переважно, об'ємна щільність продукту після утрушування має одне з наступних значень: більше 0,3 г/мл, більше 0,4 г/мл, більше 0,45 г/мл, більше 0,5 г/мл, більше 0,55 г/мл, більше 0,60 г/мл, більше 0,65 г/мл, більше 0,7 г/мл, більше 0,75 г/мл, більше 0,80 г/мл, більше 0,85 г/мл, більше 0,90 г/мл або більше 1,0 г/мл. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має кращу сипкість, обумовлену за відношенням Хауснера або індексом Карра, у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має меншу стисливість у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, відсоток стискальності, вимірюваний за допомогою порошкового реометра, менше ніж одне з наступних значень (%): 30, 25, 20, 17, 15, 13 і 10. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має більшу проникність у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, перепад тиску (причому менший перепад тиску вказує на кращу проникність), вимірюваний як перепад тиску у шарі порошку в порошковому реометрі, має одне з наступних значень: менше ніж 20 мбар; менше ніж 15 мбар; менше ніж 10 мбар; менше ніж 7 мбар; менше ніж 5 мбар; менше ніж 4 мбар; або менше ніж 3 мбар. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має вищу мінімальну енергію запалення в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має більшу об'ємну швидкість висипання через лійку в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, характеризується меншим критичним прохідним отвором у порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має менший кут природного укусу в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів. Переважно, біологічно активний матеріал, приготовлений відповідно до цього винаходу, має менший динамічний кут природного укусу в порівнянні з біологічно активним матеріалом, що містить частки такого ж, аналогічного або більшого діаметра, і виготовленим з використанням традиційних процесів.

В одному з кращих варіантів здійснення цього винаходу, суміш, одержувана з використанням цього винаходу, має кращу придатність для подальшої обробки, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра),

виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, має кращу сипкість, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, має менший статичний заряд, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, статичний заряд становить одну з наступних величин: менше ніж 10 нКл/г, менше ніж 5 нКл/г, менше ніж 3 нКл/г, менше ніж 2 нКл/г, менше ніж 1,5 нКл/г, менше ніж 1,25 нКл/г, менше ніж 1 нКл/г, менше ніж 0,75 нКл/г, менше ніж 0,5 нКл/г, менше ніж 0,25 нКл/г і менше ніж 0,1 нКл/м. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, має меншу здатність до злипання, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, питома енергія продукту (більше низьке значення якої вказує на меншу сполучну здатність), обумовлена при вимірюванні реологічних властивостей, становить одну з наступних величин: менше ніж 12 мДж/г; менше ніж 10 мДж/г; менше ніж 9 мДж/г; менше ніж 8 мДж/г; менше ніж 7 мДж/г; менше ніж 6 мДж/г; менше ніж 5 мДж/г; менше ніж 4 мДж/г; або менше ніж 3 мДж/м. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, має меншу схильність до агрегації, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, характеризується меншою схильністю до прилипання до інших матеріалів, таким як, серед іншого, нержавіюча сталь, пластмаса, поліетилен і поліпропілен, у порівнянні зі схильністю до прилипання суміші (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовленої з використанням традиційного процесу.

Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, характеризується більшою однорідністю, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, такий біологічно активний матеріал зберігає свою кращу однорідність, незважаючи на численні виробничі етапи та зміни, внесені в матеріал. Переважно, біологічно активний матеріал зберігає свою кращу однорідність, незважаючи на деякий поділ часток на фракції по розмірах. Наприклад, навіть якщо частки біологічно активного матеріалу, що відрзняються за розміром, розділяться на фракції за розміром, однорідний вміст активної речовини в частках збережеться. Переважно, однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші (навіть після поділу на фракції за розміром) відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або є меншим ніж одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, характеризується меншим пилоутворенням, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, має кращі реологічні властивості, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу.

Переважно, напруження зсуву продукту становить одне з наступних значень: менше ніж 3 кПа; менше ніж 2,75 кПа; менше ніж 2,5 кПа; менше ніж 2,35 кПа; менше ніж 2,25 кПа; менше ніж 2,1 кПа; менше ніж 2,0 кПа; менше ніж 1,85 кПа; менше ніж 1,75 кПа; менше ніж 1,50 кПа; менше ніж 1,25 кПа; або менше ніж 1,0 кПа. Переважно, основна енергія потоку продукту становить одне з наступних значень: менше ніж 500 мДж; менше ніж 450 мДж; менше ніж 400 мДж; менше ніж 375 мДж; менше ніж 350 мДж; менше ніж 325 мДж; менше ніж 300 мДж; або менше ніж 250 мДж. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, характеризується меншим поділом часток на фракції за розміром, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена з використанням цього винаходу, характеризується більшою об'ємною щільністю або об'ємною щільністю після утрушування, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, об'ємна щільність продукту має одне з наступних значень: більше ніж 0,3 г/мл; більше ніж 0,4 г/мл, більше ніж 0,45 г/мл, більше ніж 0,5 г/мл, більше ніж 0,55 г/мл, більше ніж 0,60 г/мл, більше ніж 0,65 г/мл, більше ніж 0,7 г/мл, більше ніж 0,75 г/мл, більше ніж 0,80 г/мл, більше ніж 0,85 г/мл, більше ніж 0,90 г/мл або більше ніж 1,0 г /ml. Переважно, об'ємна

щільність продукту після утрушування має одне з наступних значень: більше ніж 0,3 г/мл, більше ніж 0,4 г/мл, більше ніж 0,45 г/мл, більше ніж 0,5 г/мл, більше ніж 0,55 г/мл, більше ніж 0,60 г/мл, більше ніж 0,65 г/мл, більше ніж 0,7 г/мл, більше ніж 0,75 г/мл, більше ніж 0,80 г/мл, більше ніж 0,85 г/мл, більше ніж 0,90 г/мл або більше ніж 1,0 г/мл. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має кращу сипкість, визначену за відношенням Хауснера або індексом Карра, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має меншу стисливість, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, відсоток стискальності, вимірюваний за допомогою порошкового реометра, менше ніж одне з наступних значень (%): 30, 25, 20, 17, 15, 13 і 10. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має більшу проникність, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, перепад тиску (причому менший перепад тиску вказує на кращу проникність), вимірюваний як перепад тиску у шарі порошку в порошковому реометрі, має одне з наступних значень: менше ніж 20 мбар; менше ніж 15 мбар; менше ніж 10 мбар; менше ніж 7 мбар; менше ніж 5 мбар; менше ніж 4 мбар; або менше ніж 3 мбар. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має більш високу мінімальну енергію запалення, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має більшу об'ємну швидкість висипання через лійку, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, приготувана відповідно до цього винаходу, характеризується меншим критичним прохідним отвором, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має менший кут природного укусу, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу. Переважно, суміш, виготовлена відповідно до цього винаходу, має менший динамічний кут природного укусу, ніж суміш (що містить біологічно активний матеріал з частками такого ж, аналогічного або більшого діаметра), виготовлена з використанням традиційного процесу.

Наприклад, процес, що пропонується у цьому винаході, дозволяє покращити придатність порошку до подальшої обробки в порівнянні з порошками, одержуваними традиційними способами, що містять частки такого ж, аналогічного або більшого розміру, якщо біологічно активний матеріал виготовляється, обробляється або використовується в складі препарату та зберігається в капсулі. Такий матеріал легше засипається в капсулу з дозатора. Матеріал має покращену сипкість, так що він рівномірно висипається в капсулу і не злипається у значній мірі при висипанні, а також, не прилипає до пристроїв для пересипання або контейнерам, і, таким чином, не приводить до значних втрат продукту. Характеристики нагромадження статичної електрики на частках такого матеріалу покращуються, оскільки матеріал не прилипає до дозатора або контейнерів. Придатність такого порошку до подальшої обробки покращується, оскільки він може ефективно виготовлятися, оброблятися і зберігатися без значних втрат продукту через погану сипкість, істотну агрегацію часток, прилипання і високий статичний заряд. Придатність такого порошку до подальшої обробки покращується, оскільки він може виготовлятися відповідно до вимог до кількісного аналізу та однорідності вмісту, викладеними у Фармакопеї США. Матеріал має покращену придатність до подальшої обробки в сухому виді. Матеріал має покращену придатність до подальшої обробки при об'єднанні з додатковими функціональними допоміжними речовинами. Наприклад, матеріал має покращену придатність до подальшої обробки при об'єднанні з розпушувачами, зв'язувальними речовинами, засобами, що змочують, наповнювачами тощо, так що не виникає ніяких проблем з поділом часток на фракції по розмірах або з однорідністю активної речовини в суміші. Матеріал має покращену придатність до подальшої обробки так, що його можна легко обробляти за допомогою стандартного устаткування, такого як роликовий прес (сухий гранулятор) і вологий гранулятор.

#### Розмір часток

Існує широкий набір методик, які можна використовувати для визначення розміру часток певного матеріалу. Фахівці в даній галузі також розуміють, що майже всі такі методики полягають не в безпосередньому вимірюванні діаметра часток, як це можна було б робити за допомогою лінійки, а у вимірюванні деякого фізичного явища, що інтерпретується як таке, що

вказує на розмір частки. Для процесу такої інтерпретації слід зробити деякі допущення, щоб можна було проводити математичні розрахунки. Такі допущення дають у результаті такі дані, як еквівалентний розмір сферичних часток або гідродинамічний радіус.

Серед таких різноманітних методик є дві, використовувані найчастіше. Фотонно-кореляційна спектроскопія, яку називають також "динамічним розсіюванням світла", звичайно використовується для вимірювання розмірів часток, що мають діаметр менше ніж 10 мкм. Як правило, таке вимірювання дає еквівалентний гідродинамічний радіус, що виражається часто як середній розмір числового розподілу. Іншим розповсюдженим способом вимірювання розмірів часток служить лазерна дифракція, що звичайно використовується для вимірювання розмірів часток діаметром від 100 нм до 2000 мкм. Відповідно до цієї методики розраховується об'ємний розподіл еквівалентних сферичних часток, яке можна виразити за допомогою таких ідентифікаторів як середній діаметр часток або % часток даного діаметра.

Фахівці в даній галузі розуміють, що різні методики, такі як фотонно-кореляційна спектроскопія та лазерна дифракція, вимірюють різні властивості ансамблю часток. У результаті використання багатьох методик вимірювання буде отримано багато відповідей на питання "чому дорівнює діаметр часток?". Теоретично, різні параметри, вимірювані різними методиками, можна перетворити і порівняти, однак, це не практично для реальних систем часток. Тому діаметр часток, використовуваний для опису цього винаходу, буде наведений у вигляді двох різних наборів значень, отриманих цими двома звичайно застосовуваними методиками вимірювання, так щоб можна було проводити вимірювання кожної з цих методик для подальшої оцінки у зв'язку з описом цього винаходу.

Для вимірювань за допомогою фотонно-кореляційної спектроскопії або відомого фахівцям еквівалентного методу термін "кількісно середній діаметр часток" визначається як середній діаметр часток, визначений за кількістю часток.

Для вимірювань за допомогою лазерної дифракції або відомого фахівцям еквівалентного методу термін "середній діаметр часток" визначається як середній діаметр часток, визначений за об'ємом еквівалентних сферичних часток. Якщо використовується термін "середній" (медіанний), це означає, що використовується значення діаметра часток, що ділить всю кількість часток навпіл, так що 50 % загальної кількості часток мають діаметр більше або менше ніж таке значення. Медіанний діаметр часток часто записують як D50, D(0,50) або D[0,5], або аналогічним чином. Використовувані в цьому описі винаходу позначення D50, D(0,50) або D[0,5] слід розуміти як "медіанний діаметр часток".

Термін "Dx розподілу часток за розміром" означає x-ий процентиль розподілу; таким чином, D90 означає 90-ий процентиль, D95 – 95-ий процентиль тощо. Приймаючи D90 як приклад, він часто записується як D(0,90), D[0,9], або аналогічним чином. При позначенні медіанного діаметра часток і Dx заголовна літера "D" може використовуватися так само, як і мала "d", і вони мають те саме значення. Іншим способом опису розподілу часток за розміром служить середньозважений розмір за об'ємом (D4,3). (D4,3) визначається як сума діаметрів у четвертому ступені, розділений на суму діаметрів у кубі.

Іншим звичайно використовуваним способом опису розподілу часток за розміром, вимірюваному за допомогою лазерної дифракції або відомого фахівцям еквівалентного методу, є зазначення того, який відсоток розподілу перебуває нижче або вище певного діаметра. Термін "відсоток часток, діаметром менше ніж", що часто представляється як "% <", визначається як об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж певне значення, наприклад, % < 1000 нм. Термін "відсоток часток, діаметром більше ніж", що часто представляється як "% >", визначається як об'ємний відсоток часток діаметром вище ніж певне значення, наприклад, % > 1000 нм.

Розмір часток, що використовуються в описі цього винаходу, повинен визначатися під час використання або незадовго перед використанням. Наприклад, розмір часток вимірюється через 2 місяці після того, як матеріал був розмелений з використанням одного зі способів помелу, представлених у цьому описі винаходу. Переважно, розмір часток вимірюється в один з моментів часу, обраних з наступних значень: через 1 день після розмелювання, через 2 дні після розмелювання, через 5 днів після розмелювання, через 1 місяць після розмелювання, через 2 місяці після розмелювання, через 3 місяці після розмелювання, через 4 місяці після розмелювання, через 5 місяців після розмелювання, через 6 місяців після розмелювання, через 1 рік після розмелювання, через 2 роки після розмелювання, через 5 років після розмелювання.

Розмір часток багатьох з матеріалів, підданих розмелюванню з використанням способів, представлених у цьому описі винаходу, можна легко виміряти. Якщо активний матеріал погано розчиняється у воді, а середовище, у якому він подрібнюється, добре розчиняється у воді, можна просто одержати дисперсію такого матеріалу у водному розчиннику. У такому випадку, середовище для подрібнювання розчиняється, а активний матеріал залишається у зваженому

стані в розчиннику. Діаметр часток у такій суспензії може бути вимірюваний такими методами як фотонно-кореляційна спектроскопія або лазерна дифракція.

Підходящі методи вимірювання точного розміру часток матеріалу, що має значну розчинність у воді, при низькій розчинності подрібнюючого середовища в диспергуючому розчині на водній основі, описані нижче.

1. У випадках, коли нерозчинна матриця (подрібнює середовище), така як мікрокристалічна целюлоза, запобігає вимірюванню активного матеріалу, можна використовувати техніку поділу, таку як фільтрація або центрифугування, для відділення нерозчинної матриці від часток активного матеріалу. Знадобляться також інші допоміжні методики для визначення того, чи не був при використанні такого методу поділу вилучений активний матеріал, так що це також варто брати до уваги.

2. Якщо активний матеріал занадто добре розчинний у воді, можна розглянути інші розчинники для вимірювання розміру часток такого матеріалу. Якщо можна знайти розчинник, у якому активний матеріал розчиняється погано, а подрібнює середовище - добре, то вимірювання можна провести відносно нескладно. Якщо такий розчинник знайти важко, то можна використовувати інший підхід, відповідно до якого підбирається розчинник (наприклад, ізооктан), у якому не розчиняється ні подрібнює середовище, ні активний матеріал. Потім розмір часток порошку вимірюється в іншому розчиннику, а якому розчиняється активний матеріал, але не розчиняється подрібнює середовище. Таким чином, маючи результати вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища та одночасного вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища і активного матеріалу, можна одержати розмір часток активного матеріалу.

3. У деяких випадках для одержання інформації про гранулометричний склад активного матеріалу можна використовувати аналіз зображень. До підходящих методів вимірювання з використанням зображень відноситься трансмісійна електронна мікроскопія, скануюча електронна мікроскопія, оптична мікроскопія і конфокальна мікроскопія. Крім таких стандартних методик знадобиться одночасне використання деяких додаткових методів для поділу даних, отриманих для часток активного матеріалу і для часток подрібнюючого середовища. Залежно від хімічного складу використовуваних матеріалів, такими додатковими методами можуть бути елементний аналіз, спектроскопія комбінаційного розсіювання, ІЧ спектроскопія з перетворенням Фур'є або флуоресцентна спектроскопія.

Інші визначення

Використовувані в цьому описі винаходу вирази "сухе розмелювання" або "сухе розмелювання", якщо контекст не вимагає іншого, повинні означати розмелювання, фактично, під час відсутності рідин. Навіть якщо рідини присутні, то в таких кількостях, що вміст млина зберігає характеристики сухого порошку.

"Сипкість" означає, що порошок має фізичні характеристики, що роблять його придатним для обробки з використанням типового устаткування, використовуюваного для виготовлення фармацевтичних композицій і препаратів.

Інші визначення окремих термінів, що використовуються у цьому описі винаходу, приводяться в докладному описі винаходу і є широко застосовуваними. Якщо інше не визначено, всі інші наукові та технічні терміни, використовувані в цьому описі винаходу, мають звичайні значення, відомі фахівцям в галузі, до якої відноситься цей винахід.

Термін "придатний для розмелювання" означає, що подрібнює середовище може фізично руйнуватися в умовах помелу, що використовуються у способі, представленою в цьому описі винаходу. В одному з варіантів здійснення цього винаходу розмелене подрібнює середовище має розмір часток, порівнянний з розміром часток біологічно активного матеріалу. В іншому варіанті здійснення цього винаходу розмір часток подрібнюючого середовища істотно зменшується при розмелі, але не до таких невеликих значень, як діаметр часток біологічно активного матеріалу.

Інші визначення окремих термінів, що використовуються у цьому описі винаходу, приводяться в докладному описі винаходу і є широко застосовуваними. Якщо інше не визначено, всі інші наукові та технічні терміни, використовувані в цьому описі винаходу, мають звичайні значення, відомі фахівцям в галузі, до якої відноситься цей винахід.

Конкретна інформація

В одному з варіантів здійснення цього винаходу мова йде про спосіб одержання композиції, що включає етапи сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу та придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить безліч розмелювальних тіл протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні у принаймні частково розмеленому подрібнюючому матеріалі.

Суміш активного матеріалу та подрібнюючого середовища потім можна відокремити від розмелювальних тіл та видалити з млина.

Відповідно до одного з предметів цього винаходу, суміш активного матеріалу та подрібнюючого середовища проходить подальшу обробку. Відповідно до іншого предмета цього винаходу, подрібнююче середовище відділяється від часток біологічно активного матеріалу. Ще одним предметом цього винаходу є те, що, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від часток біологічно активного матеріалу.

Розмелювальні тіла повинні мати істотну стабільність до стирання та ерозії під час процесу сухого розмелювання. Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища та кількістю біологічно активного матеріалу у формі часток і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу.

Цей винахід відноситься також до біологічно активних матеріалів, одержуваних зазначеними способами, до ліків, вироблених з використанням зазначених активних матеріалів, і до способів лікування тварин, включаючи людину, використовуючи терапевтично ефективну кількість зазначених біологічно активних матеріалів, що використовуються у вигляді зазначених ліків.

#### Комерційний масштаб

Цей винахід пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати сухим розмелом, описаним у цьому документі, у комерційному масштабі. Однієї з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток біологічно активного матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 20 000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток біологічно активного матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 10 000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток біологічно активного матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 5000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток біологічно активного матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток біологічно активного матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Це може приводити до більш ефективного та ощадливого технологічного процесу.

Однієї з ключових цілей зниження виробничих витрат служить інкапсулювання наночасток у матеріали, які не буде потрібно видаляти. Це дозволяє здійснити простий процес виготовлення, для якого можуть використовуватися традиційні технології готування препаратів для перетворення наночасток, інкапсульованих у матрицю, безпосередньо в кінцевий продукт. Для цього, матеріали, використовувані в матриці, повинні бути прийнятні для регуляторних органів, що діють у даній галузі. У деяких випадках матеріали можуть бути прийнятними для використання, але лише в обмежених кількостях. Іншим аспектом вибору матриці служить її функціональність. Деякі матриці, що дозволяють одержати інкапсульовані наночастинки вищої якості, можуть бути прийнятними з погляду їхньої безпеки, але такі матеріали можуть зробити виготовлення таких форм дозування, як пігулки, обмеженим.

#### Покращення характеристик розчинення

Пропонований технологічний процес дозволяє одержати біологічно активний матеріал, що володіє покращеними характеристиками розчинення. Покращені характеристики розчинення дають значні переваги, включаючи покращення біодоступності біологічно активного матеріалу *in vivo*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. З іншого боку, покращений характер розчинення спостерігається *in vivo* за рахунок спостереження покращеного профілю біодоступності. Стандартні методи визначення характеристик розчинення матеріалу *in vitro* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящий метод визначення покращених характеристик розчинення *in vitro* може полягати у визначенні концентрації зразка матеріалу в розчині протягом певного періоду часу та порівнянні результатів, отриманих для випробуваного і контрольного зразка. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в розчині досягається за більш короткий час, ніж максимальна концентрація контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращі характеристики розчинення. Зразком для вимірювання в цьому випадку служить суміш біологічно активного матеріалу з подрібнюючим середовищем і/або іншими добавками, обробленими способами, що є предметом цього винаходу. Контрольним зразком у цьому випадку служить фізична суміш (не піддана обробці способами, що є предметом цього винаходу) компонентів у зразку для вимірювання в такому ж співвідношенні між кількістю активного матеріалу, подрібнюючого середовища і/або добавки, як і в експериментальному зразку. Для випробування швидкості розчинення може також використовуватися склад

прототипу експериментального зразка. У такому випадку склад контрольного зразка повинен підбиратися в такий же спосіб. Стандартні методи визначення покращених характеристик розчинення матеріалу *in vivo* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящим методом визначення покращених характеристик розчинення в організмі людини може служити вимірювання швидкості всмоктування активного матеріалу після прийняття дози ліків шляхом вимірювання концентрації випробуваної сполуки в плазмі протягом певного періоду часу та порівняння результатів, отриманих для випробуваної сполуки і контролю. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в плазмі досягається за більш короткий час, ніж максимальна концентрація контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращу біодоступність та кращі характеристики розчинення. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях pH у шлунково-кишковому тракті, що дорівнює значенню pH, при якому покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях pH, що сприяють зазначеним покращенням у характері розчинення, при порівнянні результатів вимірювань для випробуваного та контрольного зразка. Підходящі методи кількісного визначення концентрації сполуки в зразку *in vitro* або в зразку *in vivo* широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящі методи можуть включати використання спектроскопії або радіоізотопних міток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу спосіб кількісного визначення розчинення визначається для розчину, значення pH якого становить одне з наступних значень: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7,3, pH 7,4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 або pH 0,5.

#### Кристалічність

Методи визначення кристалічності біологічно активних матеріалів широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящими методами можуть служити рентгенівська дифракція, диференціальна скануюча калориметрія, спектроскопія комбінаційного розсіювання або ІЧ спектроскопія.

#### Аморфність

Методи визначення вмісту аморфної речовини в біологічно активних матеріалах широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящими методами можуть служити рентгенівська дифракція, диференціальна скануюча калориметрія, спектроскопія комбінаційного розсіювання або ІЧ спектроскопія.

#### Подрібнююче середовище (матриця)

Як буде описано нижче, вибір підходящого подрібнюючого середовища дозволяє домогтися особливих переваг використання способу, що є предметом цього винаходу.

Значною перевагою способу, що є предметом цього винаходу, служить використання розчинного у воді подрібнюючого середовища разом з погано розчинним у воді біологічно активним матеріалом. Це приводить, принаймні, до двох переваг. Перша перевага полягає в тому, що змішування порошку, що містить біологічно активний матеріал, з водою - наприклад, при прийманні порошку всередину в якості складової оральних ліків - подрібнююче середовище розчиняється, вивільняючи частки активного матеріалу так, що площа поверхні часток активного матеріалу з розчином стає максимальною, що приводить до швидкого розчинення активної сполуки. Другою ключовою перевагою є можливість, за необхідності, видалити або частково видалити подрібнююче середовище перед подальшою обробкою або приготуванням препарату.

Іншою перевагою способу, що є предметом цього винаходу, служить використання нерозчинного у воді подрібнюючого середовища, особливо, у випадках сільськогосподарського використання, коли біологічно активний матеріал, такий як фунгіцид, як правило, поставляється в складі сухого порошку або суспензії. Наявність нерозчинної у воді матриці (подрібнюючого середовища) забезпечує таку перевагу, як підвищена стабільність до дії опадів.

Не бажаючи обмежуватися певною теорією, вважають, що фізичне руйнування (включаючи, серед іншого, зменшення розміру часток) подрібнюючого середовища, що піддається розмелюванню, забезпечує цьому винаходу перевагу, діючи як ефективніший розчинник, ніж подрібнююче середовище, що містить більші частки. До того ж, як буде описано далі, досить значною перевагою даного винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в способі, що є предметом цього винаходу, підходять також для використання в ліках. Цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що містять як біологічно активний матеріал, так і подрібнююче середовище (матрицю), або, у деяких випадках, біологічно активний матеріал і певну частку подрібнюючого середовища, ліки, отримані зазначеним способом, і способи лікування тварин, включаючи людину, використовуючи терапевтично ефективну кількість зазначених біологічно активних матеріалів у вигляді зазначених ліків. Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим

середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні ліків.

5 Аналогічним чином, сільськогосподарська хімічна композиція може містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в сільськогосподарських хімічних композиціях.

10 В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище придатне для використання в ліках і легко відділяється від біологічно активного матеріалу способами, що не залежать від розміру часток. Такі подрібнюючі середовища докладніше описані нижче в цьому описі винаходу. Такі подрібнюючі середовища мають істотну перевагу, оскільки вони

15 допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнююче середовище може бути включене разом з біологічним матеріалом до складу ліків.

У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище твердіше, ніж біологічно активний матеріал, і, отже, може зменшувати розмір часток біологічно активного матеріалу в умовах сухого розмелювання, використовуваного в цьому винаході. Не бажаючи обмежуватися певною теорією, вважають, що подрібнюючі середовища, що піддається розмелювання, забезпечує цьому винаходу перевагу, діючи другим способом, коли менші частки подрібнюючого середовища, отримані в умовах сухого розмелювання, забезпечують більшу взаємодію з біологічно активним матеріалом. Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища та кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу. Переважно, співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища та кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища є достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації наночасток активного матеріалу. Як правило, підбирається подрібнююче середовище, що не вступає в хімічні реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, що використовуються у цьому винаході, за винятком випадків, коли, наприклад, подрібнююче середовище підбирається так, щоб вступати в механохімічну реакцію. Такою реакцією може бути перетворення вільної основи або кислоти в сіль або навпаки.

30 Як уже зазначалося вище, спосіб, що є предметом цього винаходу, вимагає, щоб подрібнююче середовище розмелювалося разом з біологічно активним матеріалом; тобто, подрібнююче середовище фізично руйнується в умовах сухого помелу, що є предметом цього винаходу, для полегшення утворення і утримання (у матриці) часток біологічно активного матеріалу меншого діаметра. Точне значення необхідного ступеня руйнування залежить від певних властивостей подрібнюючого середовища (матриці) і біологічно активного матеріалу, співвідношення між кількістю біологічно активного матеріалу та подрібнюючого середовища і гранулометричного складу біологічно активного матеріалу.

Фізичні властивості подрібнюючого середовища, необхідного для досягнення необхідного ступеня руйнування, залежать від конкретних умов розмелювання. Наприклад, більш тверде подрібнююче середовище може руйнуватися в значній мірі при використанні більш активного розмелювання.

45 Фізичні властивості подрібнюючого середовища, що мають відношення до ступеня руйнування такого середовища в умовах сухого розмелювання, включають твердість, стиранистість, вимірювану по твердості, в'язкість руйнування і показник крихкості.

Низька твердість (зазвичай, нижче 7 за шкалою Мооса) біологічно активного матеріалу необхідна для розламування часток під час обробки, так щоб під час розмелювання утворювалися мікроструктури композиційного матеріалу. Переважно, твердість біологічно активного матеріалу повинна бути нижче ніж 3 за шкалою Мооса.

50 Переважно, подрібнююча суміш має низьку абразивність. Низька абразивність необхідна для зведення до мінімуму забруднення суміші біологічно активної речовини і подрібнюючої суміші розмелювальними тілами і/або матеріалом камери подрібнювання млина для подрібнюючого середовища. Непрямим показником абразивної здатності може служити вимірювання рівня забруднюючих речовин, що виникають під час розмелювання.

60 Переважно, подрібнююче середовище має невелику схильність до агрегації під час розмелювання. Хоча важко об'єктивно оцінити тенденцію до агрегації під час помелу, можна одержати суб'єктивну оцінку, спостерігаючи за рівнем "спікання" з утворенням осаду



подрібнюючого середовища на розмелювальних тілах, і стінках камери помелу млина для подрібнюючого середовища в ході сухого розмелювання.

Подрібнююче середовище може бути неорганічною або органічною речовиною.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше таких матеріалів: поліюлі (спирти цукрів), наприклад (не обмежуючись цим), маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, моноцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, дицукриди і трицукриди, наприклад (не обмежуючись цим), безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, поліцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, інші вуглеводи, наприклад (не обмежуючись цим), крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, хімічно модифіковані допоміжні речовини, такі як попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquacoat®), полівінілацетат фталат (Sureteric®), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT®) і поліметакрилати (Eudragit® і Acryl-EZE®), молочні продукти, наприклад (не обмежуючись цим), сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, інші функціональні допоміжні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, відповідні солі органічних кислот, наприклад (не обмежуючись цим), натрію цитрат, натрію тарtrat, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тарtrat, яблучнокислий калій, калію аскорбат, неорганічні солі, такі як натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, гідрокарбонати фармацевтично прийнятних лужних металів, таких як, серед іншого, натрій, калій, літій, кальцій і барій, солі амонію (або солі летучих амінів), наприклад (не обмежуючись цим), амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, інші неорганічні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), термічний діоксид кремнію, крейда, слюда, діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, інші глини або матеріали на основі глини або алюмосилікати, поверхнево-активні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцеріолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, поліоксил-2-стеаріловий ефір, поліоксил-100-стеаріловий ефір, поліоксил-20-стеаріловий ефір, поліоксил-10-стеаріловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеаріловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (ПОЕ-15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію

метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

5 У бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище є матрицею, що, як правило, вважається безпечною фахівцями у фармацевтиці.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу комбінація двох і більше підходящих речовин (матриць), таких як перелічені вище, може використовуватися в якості подрібнюючого середовища для забезпечення покращених характеристик, таких як скорочення утворення щільного осаду, і ще більше покращення характеристик розчинення. Використання комбінації матриць може також представляти перевагу, якщо матриці мають різну розчинність, що дозволяє видаляти або частково видаляти одну з матриць, залишаючи іншу або частину іншої матриці для інкапсуляції або часткової інкапсуляції біологічно активного матеріалу.

10 Іншим дуже бажаним аспектом представленого способу є включення в матрицю підходящого засобу, що полегшує розмелювання, для покращення характеристик помелу. Покращеними характеристиками помелу є, серед іншого, скорочення утворення щільного осаду та вищий ступінь видалення порошку із млина.

Прикладами підходящих засобів, що полегшують розмелювання, служать поверхнево-активні речовини, полімери та неорганічні речовини, такі як двоокис кремнію (включаючи 20 колоїдний двоокис кремнію), алюмінію силікати і глини.

Існує широкий набір поверхнево-активних речовин, які можуть бути підходящими засобами, що полегшують розмелювання. Дуже бажаним є використання твердої поверхнево-активної речовини або поверхнево-активної речовини, яке можна зробити твердим. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленаккілові ефіри, 25 поліоксиетиленастеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полксамери, полксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленасорбіту, 30 складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину і жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламініетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафтралінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфенолы, 35 складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамати, нонілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

40 Переважно, активну-поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, 45 гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 338, полксамер 407, поліоксил-2-стеаріловий ефір, поліоксил-100-стеаріловий ефір, поліоксил-20-стеаріловий ефір, поліоксил-10-стеаріловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, 50 полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, цетостеаріловий спирт, макрогель-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, 55 сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 60 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію

додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламинтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

Переважно, полімер вибирають з наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти та сополімери акрилової кислоти.

Переважно, концентрація засобів, що сприяє розмелювання, вибирається з наступних діапазонів значень: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0,5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0,75-1 % і 1 % (ваг./ваг.).

Розмелювальні тіла

У способі, що є предметом цього винаходу, використовуються переважно хімічно інертні та тверді розмелювальні тіла. Використовуваний у цьому описі винаходу термін "хімічно інертні" означає, що розмелювальні тіла не вступають у хімічну реакцію з біологічно активним матеріалом або подрібнюючим середовищем.

Як описувалися вище, розмелювальні тіла досить стійкі до розламу та ерозії в ході процесу розмелювання.

Бажано, щоб розмелювальні тіла мали будь-яку з різноманітних гладких, правильної форми, плоских або скривлених поверхонь і не мали гострих або виступаючих країв. Наприклад, підходящі розмелювальні тіла можуть мати еліптичну, овальну, сферичну форму або форму прямого циліндра. Переважно, розмелювальні тіла мають форму, обрану з наступних (одну або кілька): бусини, кулі, сфери, палички, прямі циліндри, барабани або прямі напівциліндри (тобто прямі циліндри з напівсферичними торцями того ж радіуса, що й циліндр).

Залежно від природи біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, розмелювальні тіла бажано, мають середній діаметр часток (тобто "розмір часток") приблизно від 0,1 мм до 30 мм, більш бажано – приблизно від 1 мм до 15 мм, ще більш бажано – приблизно від 3 мм до 10 мм.

Розмелювальні тіла можуть містити різні речовини, такі як кераміку, скло, метал або полімерні композиції певної форми. Підходящими розмелювальними тілами як правило, є сферичні тіла, що мають, як правило, гарну твердість (тобто 60-70 за шкалою С при визначенні твердості за методом Роквелла), сферичність, стабільність до стирання, і вузький розподіл по розмірах, і можуть включати, наприклад, кульки, виготовлені з хромованої сталі марки 52100, нержавіючої сталі марки 316 або 440С або високоуглецевої сталі 1065.

Кращий керамічний матеріал може бути обраний, наприклад, із широкого спектра кераміки, бажано, такої, що має достатню твердість та міцність на розлам для запобігання сколів або розламів під час розмелювання, та досить високу щільність. Підходящим значенням щільності для середовища, що розмелює, є щільність у діапазоні приблизно від 1 до 15 г/см<sup>3</sup>. Бажано, приблизно від 1 до 8 г/см<sup>3</sup>. Кращий керамічний матеріал можна вибрати з наступних: стеатит, алюмінію оксид, цирконію оксид, цирконій-кремній діоксид, стабілізований ітрієм цирконію оксид, стабілізований магнієм цирконію оксид, нітрид кремнію, карбід кремнію, стабілізований кобальтом карбід вольфраму тощо, а також суміші зазначених речовин.

Кращим скляним розмелювальним середовищем є скляні кульки (наприклад, бусини), що мають вузький розподіл по діаметру, довговічні, і такі, що включають, наприклад, кульки з вапняно-силікатного скла, яке не містить свинцю, і боросилікатного скла. Кращим полімерним розмелювальним середовищем є переважно пластикові кульки, виготовлені з матеріалу, який можна вибрати з широкого асортименту полімерних смл, що мають достатню твердість і крихкість, що дозволяє уникати відколів і розламів під час розмелювання, і стабільністю до стирання, що дозволяє звести до мінімуму стирання матеріалу розмелювальних тіл що приводить до забруднення продукту, і які не мають таких домішок, як метали, розчинники та залишки мономерів.

Бажані полімерні смоли можна вибрати, наприклад, з полістиролів з поперечними зв'язками, таких як полістирол, поперечно зв'язаний дивінілбензолом, сополімерів стиролу, поліакрилатів, таких як поліметилметакрилат, полікарбонатів, поліацеталей, полімерів і сополімерів вінілхлориду, поліуретанів, поліамідів, поліетиленів високої щільності, поліпропіленів тощо. Використання полімерних розмелювальних тіл для подрібнювання

матеріалів до часток дуже маленького діаметра (на відміну від механохімічного синтезу) описується, наприклад, у Патентах США №№ 5 478 705 і 5 500 331. Полімерні смоли, як правило, мають щільність у діапазоні приблизно від 0,8 до 3,0 г/см<sup>3</sup>. Кращими є полімерні смоли з вищою щільністю. Як альтернативу можна використовувати розмелювальне середовище у вигляді композитних часток, які містять щільне ядро, до якого кріпиться полімерна смола.

Частки-ядра можна вибирати з речовин, відомих як придатні для виготовлення розмелювальних середовищ, таких як, наприклад, скло, оксид алюмінію, оксид цирконію-кремнію, оксид цирконію, нержавіюча сталь тощо. Переважно, щільність ядра перевищує приблизно 2,5 г/см<sup>3</sup>.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу розмелювальне середовище виготовляється з феромагнітної речовини, що полегшує видалення забруднювачів, що виникають у результаті стирання подрібнюючого середовища, з використанням методики магнітного поділу.

Кожний тип розмелювальних тіл має свої переваги. Наприклад, метали мають найвищу питому вагу, що підвищує ефективність подрібнювання за рахунок збільшення ударної енергії. Вартість металу змінюється від низької до високої, але проблемою може виявитися забруднення остаточного продукту металом. Скло має перевагу з погляду низької вартості і доступності маленьких бусинок діаметром до 0,004 мм. Однак питома вага скла менше, ніж в інших матеріалів, і потрібно значно більше часу для розмелювання. Нарешті, кераміка має переваги з погляду високої зносостійкості і низкою здатності давати забруднення, простоти очищення та високої твердості.

#### Сухе розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і подрібнює середовище у вигляді кристалів, порошку тощо поєднують у підходящих співвідношеннях з великою кількістю розмелювальних тіл у камері помелу, що механічно струшують (з перемішуванням або без перемішування) з певною інтенсивністю протягом заздалегідь визначеного часу. Як правило, подрібнюючий апарат використовується для передачі моменту руху розмелювальним тілам при прикладанні зовнішніх зусиль струшування, у результаті чого в камері помелу здійснюються різні види поступального, обертального та зворотного руху її вмісту, або при прикладанні внутрішніх зусиль перемішування за допомогою обертової осі з лезами, пропелером або крильчаткою, або лопатями на кінці, або при використанні комбінації таких дій.

Під час розмелювання, що передається розмелювальним тілам, рух може привести до прикладання зусиль зрушення та до численних ударів і зіткнень значної інтенсивності між розмелювальними тілами та частками біологічного матеріалу і подрібнюючого середовища. На характер і інтенсивність сил, які прикладаються розмелювальними тілами до біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, впливає широкий спектр параметрів обробки, включаючи тип подрібнюючого апарата, інтенсивність створюваних сил, кінематичні аспекти процесу, розмір, щільність, форма та склад розмелювальних тіл, вагове співвідношення між біологічно активним матеріалом і подрібнюючою сумішшю та розмелювальними тілами тривалість розмелювання, фізичні властивості як біологічно активного матеріалу, так і подрібнюючого середовища, атмосфери під час струшування, та інше.

Переважно, млин може повторно і безперервно докладати зусиль механічного здавлювання та зрушення до біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища. Підходящими млинами є, серед іншого: високоенергетичні кульові млини, піскові, бісерні або перлові млини, ковшові, планетарні млини, вібраційні кульові млини, багатоосні шейкери/міксери, кульові млини з перемішуванням, горизонтальні невеликі млини, багатокільцеві млини тонкого подрібнювання тощо, включаючи невеликі млини. Подрібнюючий пристрій може також мати один або кілька обертових валів.

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу сухе розмелювання здійснюється в кульовому млині. В іншому описі цього винаходу згадується сухе розмелювання з використанням саме кульового млина. Прикладами такого типу млинів служать млин тонкого помелу, конічний млин, баштовий млин, планетарний млин, вібраційний подрібнювач і кульовий млин самопливного типу. Сухе розмелювання у відповідності зі способом, що є предметом цього винаходу, може здійснюватися також з використанням інших засобів, крім кульового млина. Наприклад, сухе розмелювання може здійснюватися також з використанням вихрового млина, рейкового млина, роликового млина або крушилки.

#### Біологічно активний матеріал

Біологічно активний матеріал містить активні сполуки, включаючи сполуки для використання у ветеринарії та медицині, такі як, серед іншого, активні фармацевтичні продукти, нутрицевтики,

лікувальні та інші косметичні матеріали, засоби для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотіди, нуклеїнові кислоти, і сільськогосподарські сполуки, такі як пестициди, гербіциди і фунгіциди, засоби, що підвищують схожість тощо.

5 До інших біологічно активним матеріалам відносяться, серед іншого, харчові продукти, насіння, какао, порошок какао, зерна какао, маса какао і терте какао, тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, раковини та інші кістякові матеріали.

10 У бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал є органічною сполукою. У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал є органічною терапевтично активною сполукою для використання у ветеринарній медицині або для лікування людей.

15 У бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал є неорганічною сполукою. У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал є сіркою, гідроксидом міді, металоорганічним комплексом або оксихлоридом міді.

20 Біологічно активний матеріал зазвичай є матеріалом, від якого фахівці в даній галузі очікують гарної розчинності. Біологічно активний матеріал може бути традиційною активною речовиною або ліками, хоча спосіб обробки, що є предметом цього винаходу, може застосовуватися до препаратів або засобів, які вже мають частки меншого розміру, ніж їх відповідні традиційні форми.

25 Біологічно активні матеріали, що підходять для використання в цьому винаході, включають активні речовини, біологічні речовини, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотіди, нуклеїнові кислоти і їхні аналоги, гомологи і похідні першого порядку. Біологічно активний матеріал можна вибрати з різноманітних відомих класів ліків, включаючи, серед іншого: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротиноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки та інгібітори циклооксигенази-2, протиглисті препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимускаринові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні і нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні замінники, серцеві інотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні і муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати парашитовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, полові гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби і засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини.

45 Опис таких класів активних засобів і список видів кожного класу наводиться в "Martindale's The Extra Pharmacopoeia", 31 видання (The Pharmaceutical Press, Лондон, 1996 p.), включеним у цей опис за допомогою посилання. Іншим джерелом назв активних засобів служить "Настільний довідник лікаря" (Physicians Desk Reference (60-е видання, 2005 p.), знайомий фахівцям у даній галузі. Активні засоби доступні в торгівлі і/або можуть готуватися з використанням методик, відомих фахівцям.

50 Вичерпний список ліків, для яких придатні способи, що є предметом цього винаходу, був би надто обтяжливим для цього опису винаходу, однак, посилання на загальні фармакопеї, зазначені вище, дозволить фахівцям в даній галузі вибрати, практично, будь-які ліки, до яких можна застосувати спосіб, що є предметом цього винаходу.

55 Крім того, очікується, що в майбутньому будуть створені або стануть комерційно доступними нові хімічні речовини та інші активні речовини, до яких можна застосувати способи, що є предметом цього винаходу.

60 Не порушуючи загальної застосовності методу, що є предметом цього винаходу, більш конкретні приклади біологічно активних матеріалів включають, серед іншого: галоперидол (антагоніст дофаміна), DL-ізопротеренола гідрохлорид (β-адренергічний агоніст), терфенадін (антагоніст H1), пропранолола гідрохлорид (β-адренергічний антагоніст), дезипраміна гідрохлорид (антидепресант), силденафіла цитрат, тадалафіл і варденафіл. Способи, що є

предметом цього винаходу, також можуть бути корисні у виготовленні малих знеболюючих засобів (інгібіторів циклооксигенази), феноамових кислот, пироксикама, інгібіторів циклооксигенази і напроксену.

Як обговорювалося в попередній інформації до цього винаходу, біологічно активні матеріали, які погано розчиняються у воді при значеннях рН, що відповідають шлунково-кишковому тракту, здобувають особливі переваги при обробці способом, що є предметом цього винаходу, і спосіб, що є предметом цього винаходу, з особливими перевагами застосовується до матеріалів, які погано розчиняються у воді при значеннях рН, що відповідають шлунково-кишковому тракту.

Такі матеріали включають, серед іншого: альбендазол, альбендазолсульфоксид, альфаксалон, ацетилдигоксин, аналоги ацикловіру, альпростади́л, амінофостин, аніпамі́л, анти́тромбін III, атеноло́л, азидотимі́дин, беклобрат, беклометазон, беломі́цин, бензокаї́н та його похідні, бета-каротин, бета-ендорфін, бета-інтерферон, безафі́брат, біновум, піперидин, бромазепа́м, бромокриптин, буциндо́лол, буфлomeдил, бупівакаї́н, бусульфан, кад랄азин, каптотезин, кантаксантин, каптоприл, кабамазепин, кабопрост, цефалексин, цефалотин, цефамандол, цефазедон, цефлуороксим, цефиненоксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефсулодин, цефтізоксим, хлорамбуцил, кромогліци́нову кислоту, циклоні́кат, циглітазон, клоні́дин, кортексо́лон, кортикостерон, корті́зол, корті́зон, циклофосфа́мід, циклоспори́н А та інші циклоспорини, цитара́бін, дезокрі́птин, дезогестре́л, складні ефі́ри декаметазону, такі як ацетат, дезоцин, діазепа́м, диклофена́к, дідезоксіаденозі́н, дідезоксіінозі́н, дигі́токсин, дигоксин, дигідроергота́мін, гідроергото́ксин, дилті́азем, антагоні́сти дофа́міну, доксокубі́цин, еконазо́л, ендра́лазін, енкефа́лін, еналапри́л, епопростено́л, естрадіо́л, естраму́стин, етофі́брат, етопозид, фактор зсі́лості кро́ві IX, фактор VIII, фелбама́т, фенбендазо́л, фенофі́брат, фексофене́дин, флунари́зин, флурбипрофе́н, 5-фторураци́л, флуразепа́м, фосфомі́цин, фосмидомі́цин, фуросемі́д, галопа́міл, гамма-інтерферон, гентамі́цин, гелефрі́н, глі́клазид, глі́пізид, гризеофу́львін, гаптоглобулі́н, вакцина проти гепатиту В, гідрала́зін, гідрохлорти́азид, гідрокорти́зон, ібупрофе́н, ібупрокса́м, індинаві́р, індомета́цин, йодовані ароматичні рентгеноконтрастні засоби, такі як йодамі́д, іпратропі́я бромі́д, кетоконазо́л, кетопрофе́н, кетоті́фен, кетоті́фенфума́рат, К-строфа́нтин, лабетало́л, лактобактеріальну вакцину, лідокаї́н, лідофла́зін, лізури́д, лізури́да гідромалеа́т, лоразепа́м, ловастатин, мефенамову кислоту, мелфала́н, меманти́н, месулергі́н, метерголі́н, метотрекса́т, метилдигоксин, метилпредні́золон, метроні́дазол, метизоприно́л, метипраноло́л, мелкефа́мід, метолазо́н, метопроло́л, метопроло́л тартра́т, міконазо́л ні́трат, міноксиди́л, мізопі́дазол, молсі́домін, надоло́л, нафі́верин, нафазатро́м, напроксе́н, природні інсулі́ни, незапі́діл, нікардипі́н, нікоранди́л, ніфедипі́н, нілудипі́н, німодипі́н, ні́тразепа́м, ні́трендипі́н, ні́трокампто́тезін, 9-9- ні́трокампто́тезін, оланза́пин, окса́зепа́м, окспреноло́л, окситетраци́клін, пеніцилі́ни, такі як пеніцилі́н G бенета́мін, пеніцилі́н ПРО, фені́лбу́тазон, пі́кота́мід, пиндо́лол, пі́посульфан, пі́ретані́д, пі́рибедил, пі́роксика́м, пі́рпрофе́н, активатор пла́зминоге́ну, предні́золон, предні́зон, прегне́нолон, прока́рбазин, прокате́рол, прогестеро́н, проінсулі́н, пропафе́нон, пропано́лол, пропентофі́ллі́н, пропо́фол, пропраноло́л, рало́ксифе́н, рифапенти́н, симва́статин, на́півсинте́тичні інсулі́ни, со́бреро́л, со́мастатотин та його похідні, со́матро́пин, сти́ламі́н, су́льфінало́л гідрохлори́д, су́льфінпі́разон, су́локтиди́л, супрофе́н, су́льпро́стон, синтети́чні інсулі́ни, талино́лол, таксо́л, такоте́р, тестостеро́н, тестостеро́ну пропіо́нат, тестостеро́ну ундека́ноа́т, тетрака́н HI, тиара́мід HCl, толме́тин, тра́ніла́ст, трикві́лар, трома́нтадин HCl, урокі́наза, валі́ум, верапа́міл, ві́дара́бін, ві́дара́бін фосфа́т натрі́єва сі́ль, ві́нбла́стин, ві́нбу́рин, ві́нкамі́н, ві́нкристи́н, ві́ндези́н, ві́нпроце́тин, ві́тамі́н А, ві́тамі́ну Е сукци́нат і рентгеноконтрастні засоби. Ліки можуть бути нейтральними, основними або кислими, а також, можуть бути солями кислоти або основами. Як правило, конкретна хімічна форма і функціональні групи, включаючи кислоту або основну групу, не є визначальним чинником, за винятком можливої хімічної реакції з певною матрицею, успішного одержання біологічно активної речовини з частками зменшеного розміру. Цей винахід не обмежується будь-яким конкретним класом ліків, типом застосування, хімічним типом або функціональною групою. Придатність біологічно активного матеріалу для використання в цьому винаході, у першу чергу, визначається механічними властивостями матеріалу. Крім того, деякі біологічно активні матеріали можуть краще всмоктуватися через шкіру, якщо вони представлені у вигляді препаратів, що містять дрібні частки. Такі біологічно активні матеріали включають, серед іншого, вольтарен (диклофенак), рофекокси́б та ібупрофе́н.

Як правило, біологічно активний матеріал може витримувати температури, що розвиваються при типовому сухому розмелі без охолодження, які можуть перевищувати 80 °C. Тому матеріали, що мають температуру плавлення 80 °C і вище, дуже підходять для використання в

цьому винаході. При використанні біологічно активних матеріалів з нижчою температурою плавлення, млин можна охолоджувати, дозволяючи обробляти матеріали зі значно нижчою температурою плавлення способом, що є предметом цього винаходу. Наприклад, у простому млині з водяним охолодженням підтримується температура не вище 50 °С, а ще нижчу

температуру розмелювання можна підтримувати при використанні охолодженої води. Фахівці в даній галузі розуміють, що високоенергетичний кульовий млин може бути спроектований так, щоб він міг працювати при будь-якій температурі від -30 °С до 200 °С. Для деяких біологічно активних матеріалів перевагою може виявитися підтримка температури розмелювання на рівні, істотно нижчому ніж температура плавлення біологічно активного матеріалу.

Біологічно активний матеріал одержують у традиційній формі на комерційній основі і/або готують відомими фахівцям способами. Бажано, хоча й не обов'язково, щоб розмір часток біологічно активного матеріалу був менше ніж приблизно 1000 мкм при визначенні методом ситового аналізу. Якщо діаметр часток біологічно активного матеріалу грубого помелу перевищує приблизно 1000 мкм, то бажано зменшити діаметр часток субстрату біологічно активного матеріалу до менше ніж 1000 мкм за допомогою стандартного способу розмелювання.

Оброблений біологічно активний матеріал

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній розмір часток, визначений за кількістю часток, що дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 10000 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній розмір часток, визначений за об'ємом часток, що дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

Такі значення діаметра часток відносяться до часток, або повністю диспергованим, або частково агрегованим.

Агломерати біологічно активного матеріалу після обробки

Агломерати часток біологічно активного матеріалу, розмір часток якого попадає в зазначені вище діапазони, повинні розглядатися як такі, що входять до обсягу цього винаходу, незалежно від того, чи перевищують розміри агломератів зазначені вище діапазони. Агломерати часток біологічно активного матеріалу, загальний розмір яких попадає в зазначені вище діапазони, повинні розглядатися як такі, що входять до обсягу цього винаходу.

Агломерати часток біологічно активного матеріалу повинні розглядатися як такі, що входять до обсягу цього винаходу, якщо під час використання або подальшої обробки розмір часток агломерату попадає в зазначені вище діапазони.

Агломерати часток біологічно активного матеріалу, розмір часток якого попадає в зазначені вище діапазони, під час використання або подальшої обробки повинні розглядатися як такі, що входять до обсягу цього винаходу, незалежно від того, чи перевищують розміри агломератів зазначені вище діапазони.

Час обробки

Переважно, біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище піддають сухому розмелюванню протягом найкоротшого часу, необхідного для утворення суміші біологічно активного матеріалу в подрібнюючому середовищі, так щоб біологічно активний матеріал мав покращені характеристики розчинення при зведенні до мінімуму можливого забруднення за рахунок розмелювання середовища і/або великої безлічі розмелювальних тіл. Значення такого часу сильно залежить від біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища та може змінюватися від 1 хвилини до декількох годин. Час сухого розмелювання, що перевищує 2 години, може привести до розкладання біологічно активного матеріалу та до підвищення рівня небажаного забруднення.

Підходящу швидкість струшування і загальний час розмелювання підбирають залежно від типу і розміру млина, а також, залежно від подрібнюючого середовища, співвідношення між вагою біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища та вагою великої кількості розмелювальних тіл, хімічних і фізичних властивостей біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, та інших параметрів, які можна експериментально оптимізувати.

Позднання подрібнюючого середовища з біологічно активним матеріалом і відділення подрібнюючого середовища від біологічно активного матеріалу

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище (матриця) не відділяється від біологічно активного матеріалу, а зберігається разом з біологічно активним матеріалом у кінцевому продукті. Переважно, подрібнююче середовище вважається, як правило, безпечним для фармацевтичних продуктів.

5 В іншому варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище відділяється від біологічно активного матеріалу. В одному варіанті, коли подрібнююче середовище розмелюється не повністю, немелене подрібнююче середовище відділяється від біологічно активного матеріалу. В іншому варіанті, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від біологічно активного матеріалу.

10 Можна видалити будь-яку частину подрібнюючого середовища, включаючи, серед іншого, 10 %, 25 %, 50 %, 75 % або, в основному, все подрібнююче середовище.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу значна частина розмеленого подрібнюючого середовища може містити частки, діаметр яких дорівнює і/або є меншим ніж діаметр частини біологічно активного матеріалу. Якщо частина розмеленого подрібнюючого середовища, що підлягає відділенню від часток біологічно активного матеріалу, містить частки приблизно такого ж і/або меншого розміру, ніж частки біологічно активного матеріалу, не можна застосувати методи поділу, засновані на гранулометричному складі.

20 У таких випадках, спосіб, що є предметом цього винаходу, може включати відділення, принаймні, частини розмеленого подрібнюючого середовища від біологічно активного матеріалу за допомогою методів, що включають, серед іншого, електростатичний поділ, магнітний поділ, центрифугування (поділ по щільності), гідродинамічний поділ, пінна флотація.

Переважно, етап відділення, принаймні, частини розмеленого подрібнюючого середовища від біологічно активного матеріалу може здійснюватися за допомогою таких засобів, як селективне розчинення, промивання або сублімація.

25 Переважним варіантом здійснення цього винаходу послужило б використання подрібнюючого середовища, що складається з двох і більше компонентів, причому, принаймні, один компонент – добре розчиняється у воді та, принаймні, один компонент - погано розчиняється у воді. У цьому випадку можна використовувати промивання для видалення компонента подрібнюючого середовища, що добре розчиняється у воді, залишаючи біологічно активний матеріал в інкапсульованому виді в компоненті, що залишився, подрібнюючого середовища (матриці). У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу матриця, що має низьку розчинність, служить функціональною допоміжною речовиною.

30 Істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу (тому що вони фізично руйнуються в бажаному ступені в умовах сухого розмелювання), є також фармацевтично прийнятними, і, таким чином, що підходять для використання в ліках. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища, отримані такими способами ліків і способи лікування тварин, включаючи людину, з використанням терапевтично ефективної кількості зазначеного біологічно активного матеріалу, що вводиться у вигляді зазначених ліків.

40 Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні ліків.

45 Аналогічним чином, істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу (оскільки вони фізично руйнуються в бажаному ступені в умовах сухого розмелювання), є також підходящими для використання в сільськогосподарських хімічних композиціях. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва сільськогосподарських хімічних композицій, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, частину розмеленого подрібнюючого середовища, отримані такими способами сільськогосподарські хімічні композиції і способи використання таких композицій.

50 Сільськогосподарська хімічна композиція може містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома прийнятними носіями, а також



будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними для приготування сільськогосподарських хімічних композицій.

У певному варіанті цього винаходу подрібнююче середовище підходить для використання в ліках і добре відділяється від біологічно активного матеріалу методами, що не залежать від розміру часток. Такі подрібнюючі середовища докладніше описані нижче в цьому описі винаходу. Такі подрібнюючі середовища мають істотну перевагу, тому що вони допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнююче середовище може бути включене разом з біологічно активним матеріалом до складу ліків.

Потім суміш активного матеріалу і подрібнюючого середовища можна відокремити від подрібнюючим матриці та видалити з млина.

Відповідно до одного з предметів цього винаходу, подрібнююче середовище відділяється від часток біологічно активного матеріалу. Якщо подрібнююче середовище не повністю розмелюється, немелене подрібнююче середовище відділяється від біологічно активного матеріалу. За іншим предметом цього винаходу, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від часток біологічно активного матеріалу.

Розмелювальні тіла повинні мати істотну стабільність до стирання та ерозії під час процесу сухого розмелювання.

Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища і кількістю біологічно активного матеріалу та ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу.

Підбирається подрібнююче середовище, що не вступає ні в хімічні реакції, ні у викликані механічною взаємодією реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, що використовуються у цьому винаході, за винятком випадків, коли, наприклад, подрібнююче середовище підбирається так, щоб вступати в механохімічну реакцію. Такою реакцією може бути перетворення вільної основи або кислоти в сіль або навпаки.

Переважно, ліки представляють собою тверду форму дозування, однак, фахівці в даній галузі можуть приготувати й інші форми дозування.

В одному з варіантів, після етапу відділення зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища від великої кількості розмелювальних тіл, і перед етапом використання зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища у виготовленні ліків, спосіб, що є предметом цього винаходу, може включати етап видалення частини подрібнюючого середовища із зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища для одержання суміші, збагаченої біологічно активним матеріалом; і етап використання зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища у виготовленні ліків, зокрема, включає етап використання суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, збагаченого біологічно активним матеріалом, у виготовленні ліків.

Цей винахід представляє ліки, виготовлені зазначеними способами, і способи лікування тварин, включаючи людину, шляхом призначення терапевтично ефективної кількості біологічно активних матеріалів у вигляді ліків.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу до суміші для розмелювання вводяться також засоби, що полегшують розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Такі засоби, які полегшують розмелювання, що підходять для використання в цьому винаході, вибирають з наступних речовин: розріджувачі, поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастило, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування або інші допоміжні речовини, необхідні для спеціальної доставки ліків, такі як засоби та середовища, перераховані нижче в розділі "Лікарські і фармацевтичні композиції", або будь-які комбінації зазначених речовин.

Біологічно активні матеріали і композиції

Цей винахід охоплює фармацевтично прийнятні матеріали, вироблені способами, що є предметом цього винаходу, композиції, що включають такі матеріали, включаючи композиції, що містять такі матеріали разом з подрібнюючим середовищем з або без допоміжних засобів для розмелювання, засобів, що полегшують розмелювання, і з, принаймні, деякою порцією подрібнюючого середовища або після відділення подрібнюючого середовища.

Фармацевтично прийнятні матеріали в композиціях, що є предметом цього винаходу, присутні в концентраціях приблизно від 0,1 % до приблизно 99,0 %. Переважно, концентрація фармацевтично прийнятних матеріалів у композиціях становить приблизно від 5 % до 80 % за вагою, причому дуже бажаними є концентрації від приблизно 10 % до приблизно 50 % за вагою.

Бажано, щоб концентрація була в діапазоні приблизно від 10 % до 15 % за вагою, від 15 % до 20 % за вагою, від 20 % до 25 % за вагою, від 25 % до 30 % за вагою, від 30 % до 35 % за вагою, від 35 % до 40 % за вагою, від 40 % до 45 % за вагою, від 45 % до 50 % за вагою, від 50 % до 55 % за вагою, від 55 % до 60 % за вагою, від 60 % до 65 % за вагою, від 65 % до 70 % за вагою, від 70 % до 75 % за вагою або від 75 % до 80 % за вагою для композиції до останнього видалення (якщо заплановано) порції подрібнюючого середовища. Якщо відділяється частина всього подрібнюючого середовища, то відносна концентрація фармацевтично прийнятних матеріалів у композиції може бути значно вище залежно від кількості подрібнюючого середовища, що видаляється. Наприклад, якщо відділяється все подрібнююче середовище, концентрація часток у препараті може наближатися до 100 % за вагою (залежно від наявності засобів, що полегшують розмелювання).

Композиції, одержувані відповідно до цього винаходу, не обмежуються включенням одного виду фармацевтично прийнятних матеріалів. Тому в композиції можуть бути присутніми кілька видів фармацевтично прийнятних матеріалів. Якщо в композиції присутні кілька видів фармацевтично прийнятних матеріалів, таку композицію можна приготувати або на етапі сухого розмелювання, або фармацевтично прийнятні матеріали можуть готуватися окремо і потім поєднуватися в єдину композицію.

#### Ліки

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть включати фармацевтично прийнятний матеріал, іноді разом з подрібнюючим середовищем або, принаймні, порцією подрібнюючого середовища, з або без допоміжними засобами для розмелювання, засобами, що полегшують розмелювання, у комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні фармацевтично прийнятних композицій.

Використовуваний у цьому описі винаходу термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які і всі розчинники, середовища для диспергування, покриття, антибактеріальні та антигрибкові засоби, ізотонічні засоби і засоби, що сповільнюють всмоктування, та аналогічні фізіологічно сумісні засоби. Переважно, носій придатний для парентерального введення, внутрішньовенного, внутріперитонеального, внутрім'язового введення, призначення під язик, до легень, для черезшкірного або орального введення. Фармацевтично прийнятні носії включають стерильні водяні розчини або суспензії і стерильні порошки для швидкого готування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Використання таких середовищ і засобів для виготовлення ліків добре відомо фахівцям. За винятком випадків, коли традиційні середовища або засоби несумісні з фармацевтично прийнятним матеріалом, у даному винаході передбачено використання традиційних середовищ і засобів у виробництві фармацевтичних композицій.

Фармацевтично прийнятні носії за даним винаходом можуть включати одне або трохи з наступних речовин:

(1) поверхнево-активні речовини і полімери, включаючи, серед іншого, поліетиленгліколь (ПЕГ), полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт, кросповідон, сополімери полівінілпіролідона з полівінілакрилатами, похідні целюлози, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози фталат, поліакрилати і поліметакрилати, сечовину, цукри, поліоли та їхні полімери, емульгатори, арабіноза, крохмаль, органічні кислоти та їхні солі, вінілпіролідон і вініл ацетат; і/або

(2) сполучні засоби, такі як різні целюлози і полівінілпіролідон з поперечними зв'язками, мікрокристалічна целюлоза; і/або

(3) наповнювачі, такі як лактози моногідрат, безводна лактоза, мікрокристалічна целюлоза і різні крохмалі; і/або

(4) змашувальні засоби, такі як засоби, що підвищують сипкість порошку, що підлягає пресуванню, включаючи колоїдний діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, магнію стеарат, кальцію стеарат, силікагель; і/або

(5) підсолоджувачі, такі як будь-які природні або штучні підсолоджувачі, включаючи сахарозу, ксиліт, натрію сахарин, цикламат, аспартам і ацесульфам К; і/або

(6) смакові добавки; і/або

(7) консерванти, такі як калію сорбат, метилпарабен, пропилпарабен, бензойна кислота та її солі, інші складні ефіри парагідробензойної кислоти, такі як бутилпарабен, спирти, такі як етиловий або бензиловий спирт, фенольні сполуки, такі як фенол, або четвертинні сполуки, такі як бензалконію хлорид; і/або

(8) буферні розчини; і/або

(9) розріджувачі, такі як фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, двохосновний кальцію фосфат, цукриди і/або суміші зазначених вище речовин; і/або

5 (10) змочувальні засоби, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, маїсовий крохмаль і модифіковані крохмалі, кроскармелоза натрій, кросповідон, натрій крохмаль гліколят і суміші цих речовин; і/або

(11) розпушувачі; і/або

10 (12) шипучі засоби, такі як шипучі пари, такі як органічна кислота (наприклад, лимонна, винна, яблучна, фумарова, адипінова, бурштинова та альгінова кислоти й ангідриди та солі кислот) або карбонат (наприклад, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію гліцинкарбонат, L-лізінкарбонат і аргінінкарбонат), або бікарбонат (наприклад, натрію бікарбонат або калію бікарбонат); і/або

(13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

15 Ліки, що є предметом цього винаходу, придатні для лікування тварин, і, зокрема, людини, як правило, повинні бути стійкими в умовах виготовлення і зберігання. Ліки, що є предметом цього винаходу, що містять біологічно активний матеріал, можуть виготовлятися у вигляді твердої речовини, розчину, мікроемульсії, ліпосом або інших упорядкованих структур, що підходять для високих концентрацій ліків. Фактичні рівні доз біологічно активного матеріалу в ліках, що є предметом цього винаходу, можуть змінюватися відповідно до характеру біологічно активного матеріалу, а також, з урахуванням можливого підвищення ефективності завдяки перевагам

20 забезпечення і використання біологічно активного матеріалу (наприклад, підвищеної розчинності, швидшого розчинення, збільшення площі поверхні біологічно активного матеріалу та ін.). Так, використовуваний у цьому описі винаходу термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості біологічно активного матеріалу, необхідної для одержання терапевтичної реакції у тварини. Кількості, ефективні при такому використанні, залежать від:

25 бажаного терапевтичного ефекту, методу введення ліків, концентрації біологічно активного матеріалу в ліках, бажаної тривалості лікування, стадії і ваги захворювання, ваги і загального стану здоров'я пацієнта, і думки лікаря, що виписує ліки.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу біологічно активний матеріал, іноді разом з подрібнюючим середовищем або, принаймні, порцією подрібнюючого середовища, відповідно до цього винаходу, може поєднуватися в ліках з іншим біологічно активним матеріалом або навіть таким самим біологічно активним матеріалом. В останньому випадку може бути отримані ліки, що забезпечують різну швидкість вивільнення активної речовини – швидке вивільнення з біологічно активного матеріалу і пізніше вивільнення з біологічно активного матеріалу з більшими частками.

35

Способи введення ліків, що містять біологічно активні матеріали

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть призначатися тваринам, включаючи людину, будь-яким фармацевтично прийнятним способом, таким як орально, ректально, інгаляційно, внутрівагінально, місцево (порошки, мазі або краплі), черезшкірно, парентерально,

40 внутрішньовенно, внутріперитонеально, внутрішньом'язово, під язик або розпиленням (спрей) у роті або в носі.

Тверді форми дозування для орального прийому включають капсули, пігулки, пігулки, драже і гранули. Крім того, введення кожного зі зазвичай використовуваних допоміжних засобів, таких як були перераховані раніше, як правило, у кількості від 5 % до 95 % біологічно активних засобів, і більш бажано - у концентрації від 10 % від 75 %, дозволить одержати фармацевтично прийнятну нетоксичну оральну композицію.

45

Ліки, що є предметом цього винаходу, можна призначати парентерально у вигляді розчину біологічно активного засобу, зваженого в підходящому носії, переважно, на водній основі. Можуть використовуватися різні носії на водній основі, наприклад, вода, водний буферний розчин, 0,4 % розчин солі, 0,3 % розчин гліцерину, гіалуронової кислоти тощо. Такі композиції можна стерилізувати традиційними, добре відомими методами стерилізації і фільтрувати для стерилізації. Виникаючі водні розчини можна упаковувати готовими для використання або ліофілізувати і потім додавати до ліофілизованого препарату стерильний розчин безпосередньо перед використанням.

50

Для аерозольного застосування ліків, що є предметом цього винаходу, переважно, поставляються разом з поверхнево-активною речовиною або полімером і речовиною, що розпорошує. Поверхнево-активна речовина або полімер, звичайно ж, повинні бути нетоксичними і, переважно, розчинними в розпорошуючій речовині. До таких засобів відносяться складні ефіри або часткові складні ефіри жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, таких як ефіри капронової, каприлової, лауринової, пальмітинової, ліолевої,

60

ліноленової, олеостерої та олійної кислот і аліфатичних багатоатомних спиртів або циклічних ангідридів. Можуть використовуватися змішані ефіри, такі як змішані або природні гліцериди. Поверхнева речовина або полімер може становити від 0,1 % до 20 % за вагою композиції, переважно - від 0,25 % до 5 %. Залишок композиції, зазвичай, становить речовину, що розпорошує. При бажанні може вводиться також носій, наприклад, лецитин для ліків, що вводяться в ніс.

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також призначатися у вигляді ліпосом, що служать для доставки активного засобу до певної тканини, такої як лімфоїдна тканина, або в певні клітки. Ліпосоми включають емульсії, пінки, міцели, нерозчинні моношари, рідкі кристали, фосфоліпідні дисперсії, пластинчасті шари тощо. У таких препаратах композиція зі складною мікроструктурою включається як складова частина ліпосом, сама по собі або разом з молекулою, що зв'язується з іншими терапевтичними або імуногенними композиціями.

Як описувалося вище, біологічно активний матеріал може входити до складу твердої форми дозування (наприклад, для орального призначення або для супозиторіїв) разом з подрібнюючим середовищем або, принаймні, певною порцією подрібнюючого середовища. У такому випадку, додавання стабілізуючих засобів може не знадобитися взагалі або знадобитися лише в невеликій мірі, оскільки подрібнююче середовище може ефективно виступати в ролі твердотілого стабілізатора.

Однак, якщо біологічно активний матеріал повинен використовуватися в рідкій суспензії, для часток біологічно активного матеріалу може знадобитися додаткова стабілізація після того, як твердий носій буде, в основному, вилучений, для того, щоб уникнути або, принаймні, звести до мінімуму агрегацію часток.

Інгаляційні препарати і препарати, призначувані в ніс

Препарати у вигляді сухих порошоків активних фармацевтичних інгредієнтів (включаючи суміші активних інгредієнтів і допоміжних речовин) для інгаляції або введення в ніс є важливими інструментами доставки ліків. Як правило, такі препарати використовуються для доставки фармацевтичних засобів місцевої дії. Прикладами є ліки від астми, що доставляються в легені, або ліки від закладеності носа, що вводяться в ніс. Такі шляхи введення поступово набувають значення і для системної доставки ліків. Таким чином, розроблювачам фармацевтичних засобів знадобляться нові та покращені методики виготовлення препаратів для таких цілей.

Двома параметрами, що мають вирішальне значення для сухих порошкових препаратів для інгаляції або введення в ніс, є розмір часток і сипкість порошку. Порошок в пристрої, використовуваному пацієнтом, повинен добре сипатися, щоб з пристрою завжди надходила та сама повна доза ліків. Якщо порошок має погану сипкість, порошок може залишитися в пристрої або прилипнути до нього при введенні дози. У таких випадках розмір часток порошку має вирішальне значення для забезпечення доставки порошку (і активного матеріалу) у зону, де має відбуватися всмоктування ліків.

Однієї з розповсюджених мір розміру часток, що використовуються для характеристики порошкових препаратів, служить мас-медіанний аеродинамічний діаметр (ММАД). Він визначається як значення аеродинамічного діаметра, для якого 50 % часток за вагою мають діаметр більше ніж це значення, і 50 % часток мають діаметр менше ніж це значення. Вимірювання аеродинамічного розміру часток, як правило, проводять з використанням таких пристроїв, як каскадний імпактор Андерсона або каскадний імпактор нового покоління, у якому використовується ряд щаблів зі зменшуваним відсікаючим діаметром. Використовуються також та інші міри розміру часток, такі як медіанний діаметр часток, вимірюваний лазерною дифракцією сухих порошоків. Однак ММАД служить кращою мірою для інгаляційних препаратів, тому що він є кращим наближенням аеродинамічних властивостей легенів. Для інгаляційних препаратів ММАД, переважно, становить величину менше ніж 10 мкм, більш бажано - менше ніж 5 мкм. Якщо розмір часток сухого порошку вимірюється лазерною дифракцією, медіанний діаметр часток, переважно, становить величину менше ніж 10 мкм.

Порошки, придатні для введення в ніс, повинні, переважно, мати аеродинамічний діаметр часток рівний або є більше ніж 10 мкм. Так, якщо розмір часток сухого порошку вимірюється лазерною дифракцією, медіанний діаметр часток, переважно, становить величину менше ніж 10 мкм. Галузь осідання порошку в носовій порожнині також залежить від розміру часток порошку. У загальному випадку, порошок, аеродинамічний діаметр часток якого перевищує 20 мкм, буде осідати в передній частині носа, де спостерігається триваліший час перебування порошку. Як правило, порошок, аеродинамічний діаметр часток якого перевищує 10 мкм, але менше 20 мкм, буде осідати в задній частині носа, де, як правило, вище проникність, що забезпечує гарне системне всмоктування ліків.

У частині цього винаходу, яка стосується препаратів, що вводяться в ніс, коли розмір часток сухого порошку вимірюється лазерною дифракцією, медіанний діаметр часток, переважно, дорівнює або перевищує 10 мкм. Переважно, медіанний діаметр часток дорівнює або перевищує 10 мкм і менше ніж 20 мкм для доставки в задню частину носа. Переважно, медіанний діаметр часток дорівнює або перевищує 20 мкм для доставки в передню частину носа.

Підходящі способи виготовлення препаратів для введення в ніс широко відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, у заявці WO2009/027337 (заявник - компанія "Novartis AG", ця заявка включена в цей опис винаходу за допомогою посилання) представлені способи виготовлення препаратів для введення в ніс із використанням вологих процесів з наступними етапами сушіння розпиленням. У способах, описаних у публікації WO2009/027337, використовуються складні склади, устаткування і багато етапів виробництва. На відміну від цього, представлений в цьому описі винахід пропонує простий процес сухого розмелювання в один етап.

Терапевтичне використання

Ліки, що є предметом цього винаходу, використовуються для ослаблення болю, як протизапальні засоби, для лікування мігрені, астми та інших захворювань, що вимагають призначення активних засобів з високої біодоступністю.

Однієї з основних галузей, у яких необхідно швидке досягнення біодоступності біологічно активного матеріалу, є боротьба з болем. Відповідно до цього винаходу можуть готуватися слабкі анальгетики, такі як інгібітори циклооксигенази (ліки, пов'язані з аспірином).

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також використовуватися для лікування захворювань очей. Тобто, біологічно активний матеріал може входити до складу препарату, призначуваного для введення в око у вигляді водної суспензії у фізіологічному розчині солі, або у вигляді гелю. Крім того, біологічно активний матеріал можна готувати у вигляді порошку для введення в ніс для швидкого проникнення в центральну нервову систему.

Біологічно активні матеріали за цим винаходом можуть приносити користь і в лікуванні серцевосудинних захворювань, таких як стенокардія та, зокрема, молсидомін може демонструвати кращу біодоступність.

Інші галузі терапевтичного використання ліків, що є предметом цього винаходу, включають лікування випадання волосся, порушень полової функції або зовнішнє (шкірне) лікування псоріазу.

Далі цей винахід буде описано за допомогою наведених нижче прикладів, що не є вичерпними. Опис таких прикладів у жодному разі не обмежує значення попередніх розділів цього опису винаходу, а наводиться для ілюстрації способів і композицій, що є предметом цього винаходу.

Приклади

Фахівці в галузі розмелювання і фармацевтики знають, що в описані вище процеси можна внести численні покращення та модифікації, не відхиляючись при цьому від основної концепції цього винаходу. Наприклад, у деяких випадках біологічно активний матеріал можна піддати попередній обробці і поставляти в основний процес уже попередньо обробленим. Всі такі модифікації та удосконалення вважаються такими, що входять до обсягу цього винаходу, характер якого визначається наведеним вище описом і наведеною нижче формулою винаходу. Крім того, наведені далі приклади переслідують лише ілюстраційну мету, і жодним чином не обмежують обсяг процесів і композицій, що є предметом цього винаходу.

У прикладах використовувалися наступні матеріали

Активні фармацевтичні інгредієнти одержували від комерційних постачальників, допоміжні речовини – або від комерційних постачальників, таких як компанія "Sigma-Aldrich", або від роздрібних торговців, а харчові інгредієнти одержували з роздрібною торгівлі.

В експериментах по розмелювання використовувалися наступні млини

Млин типу Spex:

Невеликі за об'ємом експериментальні розмели здійснювали у вібраційному млині/міксері Spex 8000D. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 12 кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Порошок і подрібнююче середовище вміщували до посудини із загатованої сталі ємністю приблизно 75 мл. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини та просівали для видалення подрібнюючого середовища.

Млин тонкого помелу

Невеликі за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 110 мл. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 330 г кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вміщували сухі матеріали, а потім додавали

подрібнююче середовище. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджуючій сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 500 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини та просівали для видалення подрібнюючого середовища.

5 Середні за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 1 л або в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю 750 мл. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 3 кг кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі або 1,5 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі для млина тонкого помелу 1S. Млин 1HD завантажували через вхідний отвір: спочатку вміщували сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище, а в млин 1S спочатку завантажували подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджуючій сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 350 об./хв. у млині 1HD і 550 об./хв. – у млині 1S. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини та просівали для видалення подрібнюючого середовища.

15 Середні до більших за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю ½ галона. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 7 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вміщували подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджуючій сорочці 18 °C і при обертанні осі зі швидкістю 550-555 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

20 Більші за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю ½ галона. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 20 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вміщували подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при кімнатній температурі води в охолоджуючій сорочці і при обертанні осі зі швидкістю 300 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

25 Найбільші за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 30S Union Process з камерою розмелювання ємністю 25 галонів (Union Process, Акрон, Огайо, США). У якості подрібнюючого середовища використовувалися 454 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через щілину у верхній кришці отвору: спочатку вміщували подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали (25 кг). Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджуючій сорочці 10 °C і при обертанні осі зі швидкістю 130 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

40 Млин Siebtechnik

Середні за об'ємом експериментальні розмели здійснювали також у млині Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik Gmb, Німеччина) з двома камерами розмелювання ємністю 1 л. Кожну камеру заповнювали 2,7 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі в якості подрібнюючого середовища. Подрібнююче середовище і порошок завантажували, знявши з нього кришку. Розмелювання здійснювали при кімнатній температурі. Використовувалася стандартна швидкість вібрацій. Після завершення розмелювання подрібнений порошок відокремлювали від подрібнюючого середовища просіванням.

Млин Simoloyer

50 Середні за об'ємом експериментальні розмели здійснювали також у млині Simoloyer CM01 (ZOZ Gmb, Німеччина) з камерою розмелювання ємністю 2 л. У якості подрібнюючого середовища використовували 2,5 кг кульок діаметром 5 мм із нержавіючої сталі. Подрібнююче середовище і потім сухі матеріали завантажували через вхідний отвір. Розмелювання здійснювали при охолодженні млина водою при температурі приблизно 18 °C. Швидкість обертання млина змінювалася циклічно: 1300 об./хв. протягом двох хвилин і 500 об./хв. протягом 0,5 хвилин, і т.д. Після завершення розмелювання вміст млина видаляли через кран з ґратами, що затримують подрібнююче середовище.

55 Більші за об'ємом експериментальні розмели здійснювали також у млині Simoloyer CM100 (ZOZ Gmb, Німеччина) з камерою розмелювання ємністю 100 л. У якості подрібнюючого середовища використовували 100 кг кульок діаметром 3/16" з нержавіючої сталі. Порошок (11 кг) додавали в камеру розмелювання, що вже містила подрібнююче середовище, через вхідний

отвір. Розмелювання здійснювали при охолодженні млина водою при температурі 18 °C протягом 20 хв, використовуючи циклічний режим, еквівалентний окружної швидкості кінця лопаті 1300/500 об./хв. протягом 2/0,5 хвилин у млині типу CM-01. Після завершення розмелювання вміст млина видаляли, відсмоктуючи порошок у циклон.

#### 5 Млин Hicom

Розмелювання проводили також у хитному млині Hicom з використанням 14 кг кульок діаметром 0,25" у якості подрібнюючого середовища й порції порошку 480 р. У млин завантажували середовище для попереднього розмелювання і порошок, потім додавали суміш у камеру подрібнювання через завантажувальний отвір у верхній частині млина. Розмелювання здійснювали при 1000 об./хв., і вміст вивантажували, перевернувши млин, через завантажувальний отвір. Отриманий матеріал просівали для відділення подрібнюючого середовища від порошку.

Різні варіанти умов розмелювання, описаного вище, зазначені у відповідному стовпчику таблиці даних. Основні варіанти представлені в Таблиці А.

#### 15 Вимірювання діаметра часток

Гранулометричний аналіз проводили з використанням пристрою Malvern Mastersizer 2000, обладнаного насосом Malvern Hydro 2000S. Використовувалися наступні установки: час вимірювання: 12 секунд, кількість циклів вимірювання: 3. Остаточний результат одержували як середнє з трьох вимірювань. Зразки готували, додаючи 200 мг матеріалу, що подрібнюється, до 5,0 мл 1 % полівінілпіролідона (ПВП) в 10 мМ соляній кислоті (HCl), струшуванням протягом 1 с наступною обробкою ультразвуком. Достатню кількість цієї суспензії додавали до середовища для диспергування (10 мМ HCl) до досягнення бажаного рівня затінення. При необхідності, суміш ще 1-2 хвилини обробляли ультразвуком за допомогою внутрішнього ультразвукового зонда у вимірювальній чарунці. Коефіцієнт переломлення вимірюваного активного інгредієнта був у діапазоні від 1,49 до 1,73. Варіанти цього загального методу наведені в Таблиці В.

#### 25 Рентгенівська дифракція

Зображення рентгенівської дифракції порошоків одержували за допомогою дифрактометра Diffractometer D 5000, Kristalloflex (Siemens). Діапазон вимірювань  $2\theta$  = від 5 до 18 градусів. Ширина щілини - 2 мм, і катодно-променева трубка працювала під напругою 40 кВ при струмі 35 мА. Вимірювання реєстрували при кімнатній температурі. Записані сліди обробляли програмним забезпеченням Bruker EVA для одержання дифракційної картини.

Варіант	Тип млина	Швидкість розмелювання (об./хв.)	Розмір елементів подрібнюючого середовища (дюйм)	Маса подрібнюючого середовища (кг)	Швидкість вивантаження (об./хв.)
A	1HD 1л		0,25		
B	1S 0,5 гал.			5	
C	1S 0,5 гал.			4	
D	1S 0,5 гал.	500			
E	1S 0,5 гал.	550-555			
F	1S 1,5 гал.	316-318		21	
G	1S 1,5 гал.	500		21	
H	1S 1,5 гал.	355		21	
I	1S 1,5 гал.	355		18	
J	1S 1,5 гал.			21	
K	1S 1,5 гал.			18,4	
L	1S 1,5 гал.	400			
M	1S 1,5 гал.			21	57
N	1S 1,5 гал.				57
O	1S 0,5 гал.	400			400
P	1S 0,5 гал.	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11,7	

Таблиця А

Варіанти умов розмелювання. У порівнянні з зазначеними вище умовами змінювалися тільки умови, наведені в таблиці

Варіант	Диспергуюче середовище зразка	Диспергуюче середовище для вимірювань	Додатковий метод
1		0,1 % ПВП у дистильованій воді	Додавання порошку
2	0,2 % плюронік L81 у дистильованій воді	Дистильована вода	Додавання порошку
3		Насичений гліфосат у дистильованій воді	Додавання порошку
4		Насичений гліфосат у дистильованій воді	Додавання порошку
5	1 % ПВП у дистильованій воді	Дистильована вода	
6		Дистильована вода	Додавання порошку
7	1 % ПВП у дистильованій воді	Насичений креатинин у дистильованій воді	
8	1 % ПВП у дистильованій воді	10 мМ HCl	
9	0,2 % плюронік L81 у дистильованій воді	Подкислено 1М HCl	
10	1 % ПВП у дистильованій воді	0,1 % ПВП у дистильованій воді	
11	1 % ПВП у дистильованій воді	1 % ПВП у дистильованій воді	
12			Фільтрування перед вимірюванням гранулометричного складу

Таблиця В: Зміни умов при вимірюванні діаметра часток

Скорочення:

- 5 HCl: соляна кислота  
 Nap: напроксен кислота  
 PSD: розподіл часток за розміром (гранулометричний аналіз)  
 PVP (ПВП): полвінілпіролідон  
 Ri: коефіцієнт переломлення  
 10 Rpm: оберти за хвилину  
 SLS: натрію лаурилсульфат  
 SSB: кульки з нержавіючої сталі  
 XRD: рентгенівська дифракція

- 15 Інші скорочення, використовувані для таблиць із даними, перелічені нижче в Таблиці 3 (для активних речовин), Таблиці D (для матриць) і Таблиці E (для поверхнево-активних речовин). У таблицях дані номери окремих зразків у таблиці позначаються літерою з номером прикладу. Таблиці даних, представлені на рисунках, не обов'язково визначають природу поверхнево-активної речовини або матриці і можуть бути взаємозамінними.

Назва активного фармацевтичного інгредієнта	Скорочення
2,4-4- дихлорфеноксиоцтова кислота	2,4D
Антрахінон	ANT
Целекоксиб	CEL
Цилостазол	CIL
Ципрофлоксацин	CIP
Креатиніну моногідрат	CRM



Циклоспорин А	CYA
Диклофенак, кислота	DIC
Гліфосфат	GLY
Галусульфурон	HAL
Індометацин	IND
Манкозеб	MAN
Мелоксикам	MEL
Напроксен	MTX
Метсульфурон	MET
Напроксен, кислота	NAA
Напроксен натрій	NAS
Прогестерон	PRO
Салбутамол	SAL
Сульфур (сірка)	SUL
Трибенуран	TRI
Харчові продукти	APR
Абрикосові кісточки	CNG
Кориця мелена	CNQ
Палички кориці	CON
Какао зерна	COP
Какао порошок	COF
Кава зерна	CLO
Гвоздика	PEA
Сушений горох	BEA
Сушені боби	FEN
Пажитник	GOJ
Дереза звичайна	GTE
Зелений чай	GIN
Мелений імбир	LAV
Лаванда	LIN
Ляне насіння	MST
Гарцинія	RAS
Листя малини	TUR
Куркума	

Таблиця С

Скорочення, використовувані для  
активних фармацевтичних інгредієнтів

Назва матриці	Скорочення
Кальцію карбонат	CAC
Сухе незбиране молоко	FCM
Глюкоза	GLU
Лактоза безводна	LAA
Лактози моногідрат	LAC
Лактози моногідрат, харчовий	LFG
Яблучна кислота	MAA
Мальтит	MAL
Маніт	MAN
Натрію бикарбонаот	SB
Натрію хлорид	SC
Сорбіт	SOR
Цукроза	SUC
Винна кислота	TA
Тринатрію цитрат дигідрат	TCD
Суша молочна сироватка	WP
Ксиліт	XYL

Таблиця D

Скорочення, використовувані для  
допоміжних речовин

Назва поверхнево-активної речовини	Скорочення
Аеросил R972, діоксид кремнію	AS
Бензалконію хлорид	BC
Бридж 700	B700
Бридж 76	B76
Кремофор EL	CEL
Кремофор RH-40	C40
Дескофікс 920	D920
Докузат натрію	DS
Коллідон 25	K25
Крафтперс 1251	K1251
Лецитин	LEC
Полоксамер 188	P188
Мікрокристалічна целюлоза	MCC
Полоксамер 407	P407
Поліетиленгліколь 3000	P3000
Поліетиленгліколь 8000	P8000
Поліетиленгліколь 40 стеарат	P40S
Полівінілпіролідон (коллідон 30)	PVP
Прімеллоза	PML
Прімойєл	PR1
Натрію дезоксихолат	SDC
Натрію додецилсульфат	SDS
Натрій додецилбензолсульфонова кислота	SDA
Натрій N-лауроїлсаркозин	SNS
Натрію октадецилсульфат	SOS
Натрію пентансульфонат	SPS
Солуплюс HS15	SOL
Терик 305	T305
Терсперс 2700	T2700
Тервет 1221	T1221
Тервет 3785	T3785
Твін 80	T80

Таблиця E. Скорочення, використовувані для поверхнево-активних речовин

Приклад 1: Розмелювання з використанням млина Spex

5 З використанням млина Spex виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 1A -1G із зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

10 Таке розмелювання показує, що додавання невеликої кількості поверхневої речовини до середовища для розмелювання (матриці) приводить до одержання дрібніших часток у порівнянні з розмелом лише активної речовини разом з однією матрицею. Деякі приклади такого покращеного розмелювання представлені в зразках Z і AA в порівнянні зі зразком Y; у зразку AB у порівнянні зі зразком AC; у зразку AE в порівнянні зі зразком AD; у зразку AG у порівнянні зі зразком AF; у зразку AP у порівнянні зі зразком AO; у зразку AR у порівнянні зі зразком AQ, у зразку AT у порівнянні зі зразком AS; у зразках AX, AY і AZ у порівнянні зі зразком AW; у зразку BC у порівнянні зі зразком BD; у зразку BI у порівнянні зі зразком BH; у зразках BL-BR у порівнянні зі зразком BK; у зразках CS-DB у порівнянні зі зразком DC. Слід особливо зазначити цей останній приклад, тому що в цьому випадку розмелювання виконувалося при 45 % (об./об.). Це показує широкий спектр застосовності даного винаходу. Іншими прикладами

корисності введення поверхнево-активної речовини для зменшення діаметра часток, що виходять при розмелюванні, є зразки DD-DG і DI-DK у порівнянні зі зразком DH; зразок DM у порівнянні зі зразком DL. Інші приклади, такі як зразки DY-EC у порівнянні зі зразком DX; зразок AV у порівнянні зі зразком AU; зразки B-H у порівнянні зі зразком A і зразки K-M у порівнянні зі зразком J, показують, що таке твердження справедливо й для статистики розмірів часток при % < 1 мкм.

Зверніть увагу, що зазначене твердження застосовне також до механохімічного розмелювання матриці. Це показує зразок B1, у якому напроксен натрій розмелюється разом з винною кислотою та перетворюється в напроксен кислоту. На Фігурі 1H представлені дані рентгенівської дифракції, що демонструють таке перетворення.

Інші зразки, такі як CB-CR, показують приклади того, що поверхнево-активні речовини, придатні для використання з внутрішньовенними препаратами, можуть використовуватися для виробництва матеріалів з дуже маленькими частками.

Слід також зазначити, що розмір часток зразків DS і DT може бути визначений з використанням насиченого розчину активної речовини (сальбутамолу), і, таким чином, розмір часток активної речовини, що має високу розчинність у воді, можна виміряти при обережному підході до вимірювань.

Два набори даних для зразків N-Q і зразків R-U також показують, що описаний тут винахід є унікальним. У цих зразках активна речовина, розмелена з матрицею і поверхнево-активною речовиною, має маленькі частки. При розмелі тільки з матрицею, частки виходять більші, у зразку Q вони навіть не є наночастками. Якщо активна речовина розмелюється всього з 1 % поверхнево-активної речовини, виходять дуже великі частки. Навіть при вмісті поверхнево-активної речовини на рівні 80 % розмір часток залишається великим.

Приклад 2: розмелювання з використанням млина тонкого помелу ємністю 110 мл

З використанням млина тонкого помелу ємністю 110 мл з перемішуванням виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 2A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Таке розмелювання також показує, що додавання невеликої кількості поверхневої речовини до середовища для розмелювання (матриці) приводить до одержання дрібніших часток у порівнянні з розмелом лише активної речовини разом з однією матрицею в невеликому млині з перемішуванням, а також, у вібраційному млині Spex. Зразок F також показує, що маленькі частки можна одержати при високому % вмісту активної речовини в присутності поверхнево-активної речовини. Зразки D і E також показують, що додавання поверхнево-активної речовини збільшує також вихід порошку після розмелювання.

Приклад 3: Використання другої матриці

У цьому прикладі напроксен розмелювали з сумішшю двох матриць у млині Spex. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 3A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах. Зразки A та B розмелювали в первинній матриці лактози моногідрату і 20 % другої матриці. Розмір часток після такого розмелювання виявився меншим, ніж при такому ж розмелі в присутності лише лактози моногідрату (Див. приклад 1, зразок № AH, Фігура 1B). Діаметр таких часток виявився також менше діаметра часток напроксену, розмеленого в другій матриці (Див. приклад 1, зразок № A1 і AJ, Фігура 1B). Це підтверджує синергію змішаних матриць.

Зразки C-E розмелювали в безводній лактозі з додаванням 20 % другої матриці. Розмір часток усіх цих зразків був значно меншим, ніж розмір часток напроксену, розмеленого тільки в безводній лактозі (Див. приклад 1, зразок № AK, Фігура 1B).

Такі результати розмелювання показують, що додавання другої матриці дає менші розміри часток у порівнянні з розмелом тільки в одній матриці.

Приклад 4: розмелювання з використанням млина тонкого помелу ємністю 1 л

З використанням млина тонкого помелу ємністю 1 л з перемішуванням виконувалося розмелювання двох активних речовин з різноманітними комбінаціями лактози моногідрату і натрію додецилсульфата. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 4A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Зразки A та B представляють розмелювання матеріалу, що містить 20 % мелоксикаму. Хоча розмір часток у зразку B трохи менше розміру часток зразка A, виявилася значна відмінність у кількості матеріалу, що дістається із млина. Зразок A розмелювався з 3 % натрію додецилсульфата і дав високий вихід (90 %), а зразок B, що розмелювався без поверхнево-активної речовини, практично не дав виходу, а майже весь порошок утворив твердий спечений осад у млині.

У зразках C-F розмелювання 13 % індометацину показав, що використання другої матриці (винної кислоти) у комбінації з 1 % додецилсульфата натрію дає кращий вихід часток гарного розміру. Зразок D, що містить тільки змішану матрицю, продемонстрував дуже гарний розмір часток, але поганий вихід після розмелювання.

Ці результати показують, що додавання невеликої кількості поверхнево-активного матеріалу покращує показники розмелювання.

Приклад 5: розмелювання з використанням млина тонкого помелу ємністю 750 мл

З використанням млина тонкого помелу ємністю 750 мл з перемішуванням виконувалося розмелювання двох активних речовин з різноманітними комбінаціями поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 5A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Зразки A-C представляють три розмели напроксену. Зразок A містив усього 1 % додецилсульфата натрію як поверхнево-активну речовину. Зразки B и C містили другу поверхнево-активну речовину, і розміри часток цих зразків були менше за даними для % < 500 нм, % < 1000 нм і % < 2000 нм.

Зразки D-F представляють три розмели індометацину. Зразок D містив усього 1 % додецилсульфату натрію як поверхнево-активну речовину. Зразки E и F містили другу поверхнево-активна речовина, і розміри часток цих зразків були меншими в порівнянні з розмірами часток зразка D.

Ці результати показують, що використання комбінації поверхнево-активних речовин дозволяє більшою мірою зменшити розмір часток після розмелювання.

Приклад 6: розмелювання з використанням млина тонкого помелу ємністю ½ галона

З використанням млина тонкого помелу 1S ємністю ½ галона виконувалося розмелювання ряду активних речовин, матриць поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 6 A-C з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Наступні приклади показують підвищення виходу при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки C і D (Фігура 6A) представляють напроксен, кислоту, розмелену в маніті з виходом 92 % і 23 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно. Зразки S і AL (Фігура 6B и C) представляють те ж саме для гліфосата з виходами 95 % і 26 %, відповідно. Зразки AI і AJ (Фігура 6B) представляють ципрофлоксацин, розмелений з виходом 94 % і 37 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно, зразки AM і AN (Фігура 6C) – цецекоксиб, розмелений з виходом 86 % і 57 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно. Нарешті, зразки AP і AQ (Фігура 6C) представляють манкозєб, розмелений з виходом 90 % і 56 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно.

Наступні приклади показують зменшення розміру часток при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки C і D (Фігура 6A) демонструють D(0,5) на рівні 0,181 і 0,319 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, а зразки AM і AN (Фігура 6C) – значення D(0,5) 0,205 і 4,775 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, відповідно.

Ряд зразків Q-S був отриманий у різні моменти часу одного розмелювання гліфосата. Отримані дані показують, що розмір часток активної речовини зменшується при збільшенні часу розмелювання.

Інші зразки, такі як V-AA, представляють приклади того, що поверхнево-активні речовини, придатні для використання у внутрішньовенних препаратах, можуть використовуватися для одержання дуже маленьких часток.

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 6 A-C були перетворені в середній розмір часток, визначений за кількістю часток, і представлені в таблицях. Це виконувалося в такий спосіб. Об'ємний розподіл перетворювали в числовий розподіл за допомогою програмного забезпечення Malvern Mastersizer. Для чарунки кожного розміру радіус чарунки помножували на % часток в чарунці. Ці числа підсумовували та ділили на 100 для одержання середнього розміру часток, визначеного за кількістю часток.

Приклад 7: Метаксолон

Метаксолон розмелювали з використанням різних комбінацій матриць і поверхнево-активних речовин у різноманітних млинах. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 7A з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах. Зразки A, B, E,

G, H і I розмелювали на млині Spex. Зразки C, D і F розмелювали на млині тонкого помелу ємністю 750 мл. Інші зразки розмелювали на млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галона.

Порівняння зразка A зі зразком B і зразка H зі зразком G показує, що додавання одного або кількох поверхнево-активних речовин дозволяє одержувати частки меншого розміру. Інші зразки розмелювання, такі як зразки C-F, показують, що метаксолон можна розмолоти до дуже дрібних часток при дуже великому завантаженні активної речовини. Зразок I показує, що під час розмелювання можна додати розпушувач, що не вплине на виробництво дрібних часток активної речовини. Зверніть увагу на те, що діаметр часток у зразку I визначається після фільтрації крізь фільтр з діаметром шпар 10 мкм. Зразок N показує альтернативний спосіб виготовлення препарату з дуже маленькими частками і розпушувачами. У цьому прикладі порошок зразка M залишили в млині та додали змочувальний засіб (ПВП) і розпушувач. Потім порошок перемелювали ще протягом 2 хвилин і вивантажували з дуже високим виходом (97 %).

Ряд зразків J-M отриманий у різні моменти часу одного розмелювання. Дані для цих зразків показують, що розмір часток активної речовини зменшується зі збільшенням часу розмелювання.

Приклад 8: Розмелювання з використанням млина Нісом

З використанням млина Нісом виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 8A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Отримані дані показують, що винахід, представлений у цьому описі, може використовуватися і з хитним млином Нісом. Дані на Фігурі 8A показують, що різні активні речовини можуть розмелюватися до дрібних часток за дуже короткий проміжок часу та давати при цьому гарний вихід у масштабах на рівні 500 р.

Зразки N і O показують, що порошок какао можна розмолоти до часток дуже дрібного розміру за дуже короткий час при використанні описаного тут винаходу в комбінації з хитним млином Нісом. Аналогічним чином, зразок P показує, що це твердження справедливо і для зерна какао, очищеного від лушпайки.

Приклад 9: Розмелювання з використанням млина тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галона

З використанням млина тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галона виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій ряду активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 9 A-B з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Наступні приклади показують підвищення виходу при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки J і N (Фігура 9A) представляють вихід 51 % і 80 % при розмелі при відсутності та у присутності поверхнево-активної речовини, відповідно. Зразки K і P (Фігура 9A) представляють вихід 27 % і 80 % при розмелі при відсутності та у присутності поверхнево-активної речовини, а зразок L (Фігура 9A) демонструє вихід 94 % при розмелі в присутності поверхнево-активної речовини, а контрольне розмелювання при відсутності поверхнево-активної речовини (зразок M, Фігура 9 A) не дав взагалі виходу, тому що весь зразок спекся в млині.

Наступні приклади показують зменшення розміру часток при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки F і G (Фігура 9A) демонструють  $D(0,5)$  на рівні 0,137 і 4,94 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, а зразки K і P (Фігура 9A) – значення  $D(0,5)$  0,242 і 0,152 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, відповідно.

Ряд зразків AI-AL був отриманий у різні моменти часу одного розмелювання мелоксикаму. Отримані дані показують, що розмір часток активної речовини зменшується при збільшенні часу розмелювання.

Інші зразки, такі як зразки A-E, представляють приклади того, що поверхнево-активні речовини, придатні для використання у внутрішньовенних препаратах, можуть використовуватися для одержання дуже маленьких часток.

Зразок M представляє розмелювання мелоксикаму в лактози моногідраті без поверхнево-активної речовини. Через 3 хвилини після початку розмелювання млин перестав обертатися. Розмелювання зупинили і почали знову, але млин працював усього 3 хвилини до наступної зупинки. Після цього млин розібрали, але в ному не було знайдено слідів спікання порошку з утворенням твердого осаду. Однак, порошок давав відчуття зернистості і блокував подрібнююче середовище та вісь так, що вона не оберталася. Подрібнююче середовище зважили, і на ньому був виявлений осад 150 г порошку, що прилип до подрібнюючого середовища та утруднює рух.

Потім млин знову зібрали і завантажили в нього порошок і подрібнююче середовище. У млин додали 30,4 г додецилсульфата натрії так само, як це робили при розмелі в млині ємністю 1 л. Після додавання поверхнево-активної речовини млин працював ще 14 хвилин (тобто, загалом, 20 хвилин) без будь-яких подій. Після вивантаження порошку подрібнююче середовище

5 зважили і виявили, що на ньому залишилося всього 40,5 г порошку. Це вказує на те, що додавання поверхнево-активної речовини покращило продуктивність розмелювання і можливість розмелювати порошок.

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 9 А-В були перетворені в середній розмір часток, визначений за кількістю часток, і представлені в таблицях. Це виконувалося в

10 такий спосіб. Об'ємний розподіл перетворювали в числовий розподіл за допомогою програмного забезпечення Malvern Mastersizer. Для чарунки кожного розміру радіус чарунки множили на % часток в чарунці. Ці числа підсумували та поділили на 100 для одержання середнього розміру часток, визначеного за кількістю часток.

Приклад 10: розмелювання великих порцій 25/11 кг

Зразок А (Фігура 10А) розмелювали в млині Siebtechnik протягом 15 хвилин. Після цього порошок виявився повністю осілим на стінки млина та подрібнююче середовище. Із млина не

15 можна було вийняти порошок для визначення діаметра часток. На цьому етапі в млин додали 0,25 г (1 %, ваг./ваг.) додецилсульфата натрію і продовжили розмелювання ще протягом 15 хвилин. У ході другого періоду розмелювання в присутності додецилсульфата натрію порошок

20 не спікався на подрібнюючому середовищі, і була виявлена деяка кількість вільного порошку. Результати, отримані до та після додавання додецилсульфата натрію, показують, що додавання поверхнево-активної речовини полегшує рішення проблеми зі спіканням. При додаванні поверхнево-активної речовини спечений матеріал можна відновити до вільного порошку, що містить дрібні частки.

Зразки В-Е розмелювали в горизонтальних млинах Simoloyer. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 10А з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати з млинами Simoloyer, що працюють як горизонтальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу

30 на зразок Е, що розмелювали порціями по 11 кг. Він показує, що представлений в цьому описі винахід може використовуватися для розмелювання в комерційних масштабах.

Зразок F розмелювали у вертикальному млині тонкого помелу (Union Process S-30). Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 10А з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати з млинами S-30, що працюють як вертикальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу на

35 зразок Е, що розмелювали порціями по 25 кг. Він показує, що представлений в цьому описі винахід може використовуватися для розмелювання в комерційних масштабах.

Приклад 11: Розмелювання харчових продуктів з використанням млина SPEX

З використанням млина Spex виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій

40 активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 11А -11С з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Таке розмелювання показує, що представлений в цьому описі винахід підходить для розмелювання таких харчових продуктів, як какао порошок, какао зерна та інших натуральних

45 продуктів, таких як насіння, квіти і ягоди, до порошоків, що містять частки малого розміру.

Розмелювання сушених ягід (маючих деяку залишкову вологу) був успішно виконаний для зразка AG. На відміну від цього, розмелювання ягід самих по собі в зразку AQ привів до

50 утворення липкої маси, у яку потрапило подрібнююче середовище. Це показує, що представлений в цьому описі винахід можна використовувати для розмелювання матеріалів із залишковим вмістом вологи для того, щоб подрібнити такі матеріали до часток малого розміру.

Приклад 12: Розмелювання харчових продуктів з використанням млина тонкого помелу 1S ємністю ½ галона

З використанням млина тонкого помелу 1S ємністю ½ галона виконувалося розмелювання

55 різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 12А з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Таке розмелювання показує, що представлений в цьому описі винахід підходить для розмелювання таких харчових і натуральних продуктів, як кава, какао порошок і какао зерна.

Розмелювання кави (матеріалу з природним вмістом олії) був успішно виконаний для зразка А. На відміну від цього, розмелювання кави з 1 % лецитином (зразок В) привів до утворення липкої маси, що утворила злипли кірку у верхній частині млина (див. Фігуру 12В). Це показує, що представлений в цьому описі винахід можна використовувати для розмелювання матеріалів з природним вмістом олії для того, щоб подрібнити такі матеріали до часток малого розміру з гарним виходом продукту.

#### Приклад 13: Напроксен

Напроксен розмелювали в маніті з використанням низки поверхнево-активних речовин у млині 1S ємністю  $\frac{1}{2}$  галона. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 13А з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах.

Розмелювання напроксену, кислоти, у маніті з поверхнево-активною речовиною (Зразки А, D-J, Фігура 13А) приводить до кращих виходів у порівнянні з розмелом напроксену, кислоти, у маніті без поверхнево-активної речовини (Зразок К, Фігура 13А). Розмелювання напроксену, кислоти, у маніті або з мікрокристалічною целюлозою, або розпушувачем примелозою (Зразок L або М, Фігура 13А) приводить до часток маленького розміру з D(0,5) приблизно 0,25 в обох випадках.

#### Приклад 14: Фільтрація

Деякі матриці, допоміжні засоби для розмелювання або засобів, що сприяють розмелювання, використані в цьому винаході, не розчиняються у воді. Прикладами таких засобів служить мікрокристалічна целюлоза і такі розпушувачі як кроскармелоза та натрію гликолят крохмалю. Для полегшення вимірювання розміру часток активної речовини після розмелювання з такими матеріалами можуть використовуватися методи фільтрування для видалення таких матеріалів, щоб можна було охарактеризувати активну речовину. У наступних прикладах напроксен розмелювали з лактози моногідратом і мікрокристалічною целюлозою (МКЦ). Розмір часток визначали до та після фільтрування, і здатність фільтрів пропускати напроксен демонстрували за допомогою ВЕРХ. Подробиці розмелювання і розмір часток зазначені на Фігурі 14а. Зверніть увагу на те, що розмір часток із зазначенням характеристик розмелювання наведений для нефільтрованого матеріалу. Розмір часток, наведений у рядках, у яких немає характеристик розмелювання, вимірювався після фільтрування. Фільтровані зразки зазначені в розділі "Активний матеріал". Аналіз методом ВЕРХ проводили для зразків, взятих до і після фільтрування крізь фільтри з поропласта з діаметром шпар 10 мкм. Відібрані зразки розбавляли до номінальної концентрації 100 мкг/мл. Результати вимірювань методом ВЕРХ представлені в Таблиці 14.

Зразок А розмелювали з 5 % МКЦ. Перед фільтруванням D50 склав 2,5 мкм, а після фільтрування (зразок В) D50 був дорівнює 183 нм. Аналіз зразка В показав, що концентрація напроксену склала 94 мкг/мл, вказуючи на те, що лише невелика кількість напроксену затримується фільтром. Друге розмелювання (зразок С) проводили без МКЦ. D50 склав 160 нм, як і можна було б очікувати. Після фільтрування (зразок D) розмір часток не змінювався, вказуючи на те, що якщо процес фільтрування дозволив видалити якусь кількість напроксену, те таке видалення здійснилося рівномірно. Деяка частина зразка С була потім розмелена із МКЦ протягом 1 хвилини. Це було досить тривалим часом для того, щоб МКЦ ввелася в порошок, але не достатнім для того, щоб вплинути на гранулометричний склад. Були проведені два розмели. У зразку Е в порошок проникнули 5 % (за вагою) МКЦ, а в зразку F – 9 % (за вагою). Після введення МКЦ розмір часток значно збільшився. Потім ці зразки (Е і F) отфільтрували і повторно виміряли розмір часток у них. Після фільтрування розмір часток виявився таким самим, як і в зразку С (вихідному матеріалі). Кількісний аналіз зразків Е-Н вказує на те, що фільтрування не видаляє напроксен значним чином. Комбінація даних вимірювання розміру часток і кількісного аналізу чітко показує, що такий матеріал як МКЦ можна легко та успішно видалити, забезпечивши, таким чином, можливість вимірювання дійсного розміру часток активної речовини.

Зразки I і J розмелювали з 10 % і 20 % (за вагою) МКЦ. Розмір часток після фільтрування представлений у зразках К і L. I в цих випадках фільтрування привело до меншого вимірюваного розміру часток за рахунок видалення МКЦ. Крім того, кількісний аналіз зразків I-L з використанням ВЕРХ також показав малі втрати напроксену під час фільтрування.

Ці дані також показують, що МКЦ може успішно використовуватися в комбінованих матрицях, що використовуються у цьому винаході.

Зразок №	Кількісний аналіз методом ВЕРХ (мкг/мл)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

Таблиця 14: Кількісне визначення напроксену методом ВЕРХ у зразках до й після фільтрування.

5      Приклад 15: Розчинення капсул з наночастками фармацевтичного препарату

Приклад 15(a) Виготовлення препарату наночасток напроксену (200 мг) у капсулах.

Об'єднали 9 партій розмеленого порошку наночасток напроксену (Приклад 9, зразок Z-АН), утрамбували вальцями, обробили в Quadra<sup>®</sup> Comil<sup>®</sup> і помістили в капсули. Для кожної партії для розмелювання вміщували по 334 г напроксену, 599 г маніта, 9,55 г повідону К30 і 9,55 г натрію лаурилсульфату в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували протягом 10 хвилин для одержання порошку приблизного складу: 35 % напроксену, 63 % маніта, 1 % повідону К30 і 1 % натрію лаурилсульфату.

Отримані суміші потім розмелювали окремо, і під час процесу розмелювання періодично вивантажували немелений матеріал і зразки та реєстрували кількість такого матеріалу і зразків. Після завершення кожного окремого розмелювання в кожну суміш додавали певну кількість кроскармелози натрію. Кількість доданої кроскармелози натрію ґрунтувалося на теоретичній кількості розмеленого порошку, що залишається в млині, так щоб остаточна концентрація кроскармелози натрію в порошок була б 5,38 % (за вагою) після додавання розрахованої кількості. Після додавання кроскармелози натрію в млин тонкого помелу млин запускали на 2 хвилини. Мелений порошок після вивантаження з млина мав приблизний склад: 33,11 % напроксену, 59,61 % манітола, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 0,95 % повідону К30 і 5,38 % кроскармелози натрію.

Матеріали, отримані зі зразків Z-АН Прикладу 9, поєднували в V-подібному блендері ємністю 1 куб. фут і перемішували 20 хвилин. Перемішаний порошок утрамбовували на вальцях Freund Model TF-156 (швидкість обертання шнеків = 13,4, швидкість обертання вальців = 4,1, тиск = 55 кг/см<sup>2</sup>). Цей порошок обробляли приблизно 55 хв і одержували стрічки товщиною 2,3 і 2,7 мм. Утрамбовані на вальцях стрічки вручну руйнували та подавали в бункер Quadro<sup>®</sup> Comil<sup>®</sup> 197, обладнаний ситом з діаметром отворів 1143 мкм з прокладкою товщиною 0,225 дюйма, що обертається зі швидкістю 2000 об./хв. Чистий вихід розмеленого гранульованого матеріалу склав 4,183 кг.

Мелені гранули, утрамбовані на вальцях, вміщували в білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру 00 за допомогою машини для заповнення капсул MiniCap 100, обладнаною змінною деталлю для капсул розміру 00. Капсули заповнювали з використанням ручного керування шкребком і періодично перевіряли їхню повну вагу, цілісність і зовнішній вигляд. Цільова вага становила 604 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 117 мг. Потім капсули полірували в машині для полірування капсул. Чистий вихід заповнених і відполірованих капсул склав 4183 г (приблизно 6925 капсул).

Приклад 15(b) Виготовлення препарату наночасток індометацину (20 мг) у капсулах.

Розмелений порошок індометацину (750,0 г, Приклад 9, зразок Т) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону К30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,6 г очищеної води.

Гранулятор з великим зусиллям зрушення працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 8 хвилин за допомогою перистальтичного насоса. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 30 г очищеної води.

Після завершення додавання розчину повідону та води мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма та сушили в сушильній шафі при 70 °C приблизно 1 годину. Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з діаметром чарунок 10



меш і розкладали на викладені папером піддони для додаткового висушування. Гранули сушили протягом ще однієї години і потім випробовували розмір втрат при сушінні; втрати при сушінні склали 1,987 %. Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. і одержували 689,9 г мелених гранул остаточного складу: 12,60 % індометацину, 62,50 % лактози моногідрату, 20,86 % винної кислоти, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 3,09 % повідону K30.

Гранули вручну вміщували в білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру 4 за допомогою машини для заповнення капсул MiniCap 100, обладнаною змінною деталлю для капсул розміру 4. Цільова вага капсул становила 158,7 г, а середня вага порожньої оболонки капсули – 38 мг. Капсули заповнювали з використанням ручного керування шкребком і періодично перевіряли їхню повну вагу. Установки набивання і вібрації регулювали, за необхідності, для одержання цільової ваги заповнення. Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул; чистий вихід заповнених капсул склав 803 г (приблизно 4056 капсул).

Приклад 15(c) Виготовлення препарату наночасток індометацину (40 мг) у капсулах.

Для одержання капсул препарату наночасток індометацину по 40 мг використовували дві окремі партії гранул.

Для виробництва партії гранул А розмелений порошок індометацину (750,0 г, Приклад 9, зразок U) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,5 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 9 хвилин за допомогою перистальтичного насоса. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 20 г очищеної води.

Після завершення додавання розчину повідону та води мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма.

Для виробництва партії гранул В розмелений порошок індометацину (731,6 г, Приклад 9, зразок V і 18,4 г, Приклад 9, зразок U) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,5 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 10 хвилин за допомогою перистальтичного насоса. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 20 г очищеної води. Після завершення додавання розчину повідону та води мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма. Вологі гранули обох партій сушили в сушильній шафі при 70 °C приблизно 2,5 години. Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з діаметром чарунок 10 меш і розкладали на викладені папером піддони для додаткового висушування. Гранули сушили протягом ще 1,5 години доти, поки втрати при сушінні не склали 1,699 %. Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка – 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. Розмелені гранули потім вміщували в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували 5 хвилин, одержуючи 1390,7 г гранул остаточного складу: 12,60 % індометацину, 62,50 % лактози моногідрату, 20,86 % винної кислоти, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 3,09 % повідону K30.

На автоматичній машині для заповнення капсул IN-CAP® (Dott. Bonapace & C, Милан, Італія) встановлювали диск дозатора діаметром 16 мм (розмір 2) і набивальні шпильки розміру 2. Розмелені гранули вміщували в пристрій для заповнення капсул разом з білими непрозорими твердими желатиновими капсулами (оболонками) розміру 1. Цільова вага капсул становила 317,7 г, а середня вага порожньої оболонки капсули – 75 мг. Набивальні шпильки 1-4 були встановлені 9 мм, і пристрій для заповнення капсул працювало зі стандартною швидкістю 2. Через кожні 15 хвилин перевіряли вагу капсул, їхню цілісність і зовнішній вигляд. Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул. Чистий вихід заповнених і відполірованих капсул склав 1225,5 г (приблизно 3183 капсул).

Приклад 15(d) Виготовлення препарату наночасток мелоксикаму (7,5 мг) у капсулах.

Мелений порошок (Приклад 9, зразок Q) вручну вміщували за допомогою пристрою для заповнення капсул (чашка Купера та пристрій завантаження капсул) у білі непрозорі, тверді желатинові капсули розміру 4. Після заповнення кожна капсула містила 7,5 мг активного інгредієнта, і загальна вага вмісту склала 105 мг. Готові капсули впаковували у флакони з ПЕ високої щільності ємністю 40 мл (50 капсул у флаконі), і флакони закривали з термоплівкою для запечатування на кришці.

Приклад 15(e) Виготовлення препарату наночасток диклофенаку (18 мг) у капсулах.

Розмелений порошок диклофенаку (666,2 г, Приклад 9, зразок W) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 60,0 г повідону K30 в 140,0 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (88,6 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 9 хвилин за допомогою перистальтичного насосу. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 30 г очищеної води.

Мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони і сушили в сушильній шафі при 70 °C протягом 2 годин.

Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з розміром чарунок 10 меш. Після приблизно 2,25 годин висушування, втрати при сушінні склали 0,559 %.

Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 200 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 1265 об./хв. Вихід цього процесу склав 539,0 г розмелених висушених гранул.

Гранули потім засипали в білі непрозорі тверді желатинові за допомогою автоматичної машини для заповнення капсул IN-CAP® (Dott. Bonapace & C, Милан, Італія). На машині встановлювали змінні деталі розміру 4 і диск дозатора діаметром 10 мм. Цільова вага капсул становила 124,8 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 38 мг. На машині встановлювали швидкість заповнення № 2. Набивальну шпильку № 4 установили на 21 мм, а всі інші набивальні шпильки не встановлювали.

Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул, і чистий вихід заповнених капсул склав 480,2 г (приблизно 2910 капсул).

Приклад 15(f): Виготовлення препарату наночасток диклофенаку (35 мг) у капсулах.

Для одержання капсул препарату наночасток диклофенаку по 35 мг використовували дві окремі партії гранул. Для виробництва партії гранул А розмелений порошок диклофенаку (642,7 г, Приклад 9, зразок X) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % (у ваговому співвідношенні) розчин повідону K30 шляхом розчинення 60,0 г повідону в 140,0 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (85,5 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 8,5 хвилин за допомогою перистальтичного насосу. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 30 г очищеної води з такою ж швидкістю. Вологі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма.

Для виробництва партії гранул В розмелений порошок диклофенаку (519,6 г, Приклад 9, зразок Y) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 шляхом розчинення 60,0 г повідону в 140,0 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (69,1 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 6,5 хвилин за допомогою перистальтичного насосу. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 30 г очищеної води з такою ж швидкістю. Вологі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма.

Вологі гранули обох партій А та В сушили в сушильній шафі при 70 °C приблизно 2 години. Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з діаметром чарунок 10 меш і визначали втрати при сушінні. Втрати при сушінні склали 0,316 %.

Висушені гранули розмелювали в млині Quadra CoMill (сито 200 меш, прокладка – 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. Розмелені гранули вміщували в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували 5 хвилин, одержуючи 1020,2 г гранул.

Гранули засипали в білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру 3 за допомогою машини для заповнення капсул MiniCar, обладнаної змінними деталями розміру 3... Цільова вага капсул становила 242,7 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 47 мг. Капсули заповнювали з використанням ручного керування шкребком і періодично перевіряли їхню повну вагу. Установки набивання та вібрації регулювали, за необхідності, для одержання цільової ваги заповнення. Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул; вихід заповнених капсул склав 1149,2 г (приблизно 3922 капсул).

Приклад 15(g): Виготовлення препарату наночасток метаксалону (100 мг) у капсулах.

Розмелений порошок (Приклад 7, зразок N) вручну вміщували у тверді желатинові капсули за допомогою пристрою заповнення капсул (Profil).

Приклад 15(h). Швидкість розчинення меленого напроксену

Розчинення капсул з розмеленим напроксом (200 мг) (див. приклад 15a) і комерційних пігулок напросин® по 250 мг (напроксен) (компанії "Roche Pharmaceuticals", Inc.), США) визначали за допомогою устаткування для визначення швидкості розчинення, визначеного як

апарат II (лопатевий) у Фармакопеї США, зі швидкістю мішалки 50 об./хв. Середовищем для розчинення служили 900 мл 0,3 % розчин натрію лаурилсульфату в 0,1 М натрію фосфатному буфері з pH 5. Температура посудини для розчинення була 37 °C. Капсули відважували за допомогою дрового пристрою, що занурюється. Проводили вимірювання для шести випробуваних зразків і одержували середнє значення для кожного аналізованого моменту часу. У кожний встановлений момент часу відбирали по 1 мл зразка з кожної посудини для розчинення, фільтрували крізь фільтр з діаметром шпар 0,45 мкм і аналізували методом ВЕРХ.

Дані, наведені в Таблиці 15а (нижче) демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15а

Швидкість розчинення напросину, пігулок по 250 мг і напроксену, капсул з нанопорошком по 200 мг

Час	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)	
	Напросин, пігулки по 250 мг	Напроксен, капсули з нанопорошком, по 200 мг
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

Отримані результати показують, що розмелений напроксен у капсулах розчиняється швидше і більш повно, ніж комерційний препарат порівняння напроксену. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення – більше активної речовини виявляється доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого напроксену можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого напроксену, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння напроксену, необхідної для досягнення такої ж кількості розчиненого напроксену. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння напроксену не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений напроксен досягає 90 % розчинення протягом 20 хвилин і, в основному, повністю розчиняється до моменту часу 45 хвилин після початку експерименту. Таким чином, менша доза розмеленого напроксену дає таку кількість розчиненого напроксену, для одержання якого знадобилася б більша доза препарату порівняння напроксену.

Приклад 15(i). Швидкість розчинення меленого індометацину

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепаратів, що є предметом цього винаходу, по 20 мг і 40 мг, (Приклади 15(b) і 15(c)) і комерційного препарату порівняння індометацину за Фармакопеєю США, капсули по 25 мг (Mylan Pharmaceuticals Inc). Розчинення здійснювали за допомогою апарата I (з кошиками) за Фармакопеєю США <711>. Середовищем для розчинення (900 мл при 37 °C) служив 100 мМ буферний розчин лимонної кислоти (pH 5,5±0,05). Апарат перемішували при 100 об./хв. Відбір проб проводили через 5, 10, 20, 30, 45 і 60 хвилин плюс додатковий час 75 хвилин (250 об./хв.). Відбирали зразки по 8 мл і фільтрували крізь фільтр з полівініленфториду з діаметром шпар 0,45 мкм. Кількісний аналіз зразків проводили методом спектроскопії в УФ і видимій області на довжині хвилі детектування 319 нм. Дані, наведені в Таблиці 15b (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15b

Швидкість розчинення індометацину за Фармакопеею США, капсули по 25 мг і індометацину, нанопорошку в капсулах (по 20 мг і по 40 мг)

Час	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)		
	Індометацин за Фармакопеею США, капсули по 25 мг	Індометацин, нанопорошок, капсули по 20 мг	Індометацин, нанопорошок, капсули по 40 мг
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

Отримані результати показують, що розмелений до наночасток індометацин у капсулах розчиняється швидше та більш повно, ніж комерційний препарат порівняння індометацину. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення – більше активної речовини виявляється доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого індометацину можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого індометацину, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння індометацину, необхідної для досягнення такої ж кількості розчиненого індометацину. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння індометацину не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений індометацин досягає 90 % розчинення протягом 20 хвилин. Отже, менша доза розмеленого індометацину дає таку кількість розчиненого індометацину, для одержання якого знадобилася б більша доза препарату порівняння індометацину.

Приклад 15(J). Швидкість розчинення розмеленого мелоксикаму

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепарату, що є предметом цього винаходу (Приклад 15(d)) і двох комерційних препаратів порівняння мобікокс®, пігулки по 7,5 мг і мобік®, капсули по 7,5 мг (Both Boehringer Ingelheim). Розчинення здійснювали за допомогою апарата II (лопатевого) за Фармакопеею США <711>. Середовищем для розчинення (500 мл при 37 °C) служив 100 мМ фосфатний буферний розчин (pH 6,1), що містить 0,1 % (ваг./ваг.) натрію лаурилсульфату. Апарат перемішував при 50 об./хв. Відбір проб проводили від 5 до 60 хвилин. Відбирали зразки по 1 мл і фільтрували крізь фільтр з діаметром шпар 0,45 мкм, проводили кількісний аналіз зразків методом ВЕРХ з детектуванням при довжині хвилі 362 нм. Дані, наведені в Таблиці 15c (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15c

Швидкість розчинення комерційних пігулок і капсул мелоксикаму і мелоксикаму, нанопорошку в капсулах

Час	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)		
	Мобікокс®, пігулки по 7,5 мг	Мобік®, капсули по 7,5 мг	Мелоксикам, нанопорошок, капсули по 7,5 мг
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89
60	73	72	93

Отримані результати показують, що розмелений до наночасток мелоксикам у капсулах розчиняється швидше і повніше, ніж комерційний препарат порівняння мелоксикаму. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення – більше активної речовини виявляється доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого мелоксикаму можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого мелоксикаму, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння мелоксикаму, необхідної для досягнення такої ж кількості розчиненого мелоксикаму. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння мелоксикаму не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений мелоксикам досягає 82 % розчинення протягом 20 хвилин і більше ніж 90 % - до моменту часу 60 хвилин після початку експерименту. Таким чином, менша доза розмеленого мелоксикаму дає таку кількість розчиненого мелоксикаму, для одержання якої знадобилася б більша доза препарату порівняння мелоксикаму.

Приклад 15(K). Швидкість розчинення розмеленого диклофенаку

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепаратів по 18 мг і 35 мг, що є предметом цього винаходу (Приклади 15(e) і 15 (f)) і комерційного препарату порівняння вольтарол, дисперговані пігулки по 50 мг (Novartis, Великобританія), з яких 46,5 мг є вільною кислотою диклофенаку, що є еквівалентом 50 мг диклофенаку натрію. Розчинення здійснювали за допомогою апарата I (з кошиками) за Фармакопеєю США <711> при швидкості перемішування 100 об./хв. Середовищем для розчинення служив розчин 0,05 % натрію лаурилсульфату і лимонної кислоти в буферному розчині з pH 5,75. Об'єм середовища для розчинення склав 900 мл, а температура сягає 37 °C. Зразки відбирали для випробування через 15, 30, 45, 60 хв і при нескінченності. Нескінченність визначалася як додаткові 15 хвилин розчинення при більш високій швидкості обертання. У кожний момент часу відбирали зразки по 1 мл, фільтрували і проводили кількісний аналіз зразків методом ВЕРХ з детектуванням при довжині хвилі 290 нм. Дані, наведені в Таблиці 15d (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15d

Швидкість розчинення Вольтарола<sup>®</sup>, диспергованих пігулок по 50 мг, диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 18 мг і диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 35 мг

Час	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)		
	Вольтарол, дисперговані пігулки по 50 мг	Диклофенак, нанопорошок у капсулах по 18 мг	Диклофенак, нанопорошок у капсулах по 35 мг
0	0	0	0
15	52	91	82
30	59	94.0	95
45	63	94	95
60	65	94	95
75	87	94	95

Отримані результати показують, що розмелений диклофенак у капсулах розчиняється швидше і більш повно, ніж комерційний препарат порівняння диклофенаку. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення - більше активної речовини виявляється доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого диклофенаку можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого диклофенаку, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння диклофенаку, необхідній для досягнення такої ж кількості розчиненого диклофенаку. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння диклофенаку не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений диклофенак досягає 90 % розчинення протягом 15 хвилин після початку експерименту. Отже, менша доза розмеленого диклофенаку дає таку кількість розчиненого диклофенаку, для одержання якої знадобилася б більша доза препарату порівняння диклофенаку.

Приклад 15(I). Швидкість розчинення розмеленого метаксолону

Швидкість розчинення метаксолону, капсул по 100 мг (Приклад 15(g)) і порції (еквівалентної 100 мг метаксолону) комерційного препарату скелаксин<sup>®</sup>, пігулки по 800 мг (метаксолону) (King Pharmaceuticals®, Inc., США) визначали за допомогою апарата II (лопатевого) за Фармакопеєю США <711> при швидкості перемішування 100 об./хв. Середовищем для розчинення (1000 мл)

- 0,01 М розчин соляної кислоти (рН 2). Температура в посудині для розчинення становила 37 °С. Капсули зважували та опускали в посудину для розчинення за допомогою дротового пристрою, що занурюється. Випробовували від трьох до шести зразків, і в кожний момент часу визначали середнє значення. У кожний заданий момент часу з посудини для розчинення автоматично відбирали зразки, фільтрували крізь фільтр з діаметром шпар 1 мкм, і аналізували в проточних чарунках спектрофотометра у видимій і УФ області. Дані, наведені в Таблиці 15е (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15е

Швидкість розчинення скелаксину, пігулок (порція 100 мг) і метаксалону, нанопорошку в капсулах по 100 мг.

Час (хв)	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)	
	Метаксалон, нанопорошок у капсулах по 100 мг	Скелаксин (порція 100 мг)
0	0	0
5	4	0
9	43	1
13	75	1
20	88	2
30	93	5
40	93	7
50	94	9
60	94	11

- Отримані результати показують, що розмелений метаксалон у капсулах розчиняється швидше та повніше, ніж комерційний препарат порівняння метаксалону. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення – більше активної речовини виявляється доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого метаксалону можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого метаксалону, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння метаксалону, необхідній для досягнення такої ж кількості розчиненого метаксалону. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння метаксалону не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений метаксалон досягає 87 % розчинення протягом 20 хвилин. Отже, менша доза розмеленого метаксалону дає таку кількість розчиненого метаксалону, для одержання якого знадобилася б більша доза препарату порівняння метаксалону.

Приклад 16: Матеріали для випробування придатності порошку до подальшої обробки

- Для випробування ряду характеристик придатності порошоків до подальшої обробки за допомогою різноманітних млинів були приготовлені суміші порошоків різних активних речовин. Подробиці такого готування порошоків наведені на Фігурі 15 з зазначенням діаметрів часток перемеленого матеріалу, визначених лазерною дифракцією в розчинниках на основі води.

Чотири зразки тонко подрібненої активної речовини були також отримані від виготовлювачів комерційних активних фармацевтичних інгредієнтів. Випробовувалися також два зразки мелоксикаму (G і H) і два зразки індометацину (M і N). Діаметри часток цих активних речовин, визначені лазерною дифракцією в розчинниках на основі води, також наведені на Фігурі 15.

- Три зразки були приготовлені змішуванням тонко подрібненого матеріалу з сумішшю лактози з натрію додецилсульфатом, що була попередньо розмелена на млині тонкого помелу. "E" позначає суміш 6,8 % (ваг./ваг.) тонко подрібненого мелоксикаму (G) і 93,2 % (ваг./ваг.) D загальною вагою 10,0 г. "F" позначає суміш 6,8 % (ваг./ваг.) тонко подрібненого мелоксикаму (H) і 93,2 % (ваг./ваг.) D загальною вагою 10,0 г. Ці суміші одержували перемішуванням відповідних інгредієнтів у млині SPEX протягом 10 хвилин без використання будь-якого подрібнюючого середовища. "J" позначає суміш розтертої у порошок лактози (I) і 13 % тонко подрібненого індометацину (N), отриману поміщенням I і N у поліетиленовий мішок і перекиданням мішка протягом не менше ніж 10 хвилин. Розмір часток активної речовини в цій суміші представлений на Фігурі 15.

- Суміш 13 % (ваг./ваг.) індометацину, 1 % (ваг./ваг.) натрію додецилсульфата та 86 % (ваг./ваг.) лактози моногідрату піддавали струминному розмелюванню (L) в 10-дюймовому млині зі спіральним струменем (Powdersize Inc). Розмір часток активної речовини в цій суміші представлений на Фігурі 15.

Діаметр часток у суміші сухих порошоків вимірювся для кількох обраних сумішей. Вимірювання проводили з використанням приладу Mastersizer 2000 з вимірювальною чарункою Scirocco 2000. Всі вимірювання проводилися під тиском 3 бар, за винятком зразків О, Р і Q, для яких використовували тиск 4 бар. Зверніть увагу на те, що зразки прикладів S і T перед вимірюванням пропускали крізь сито з діаметром отворів 100 мкм. Розмір часток активної речовини в цій суміші представлений на Фігурі 16.

Приклад 17: Однорідність вмісту мелоксикаму, розмеленого з лактози моногідратом

Капсули, що містять розмелений матеріал, одержували з використанням системи для заповнення капсул Profill, а саме, системи для капсул розміру 4 (100 одиниць). Для заповнення використовували прозорі (природного кольору) капсули розміру 4 (Capsuline). Порожні капсули розміщали в устаткуванні і знімали з них кришечки відповідно до інструкції. Розмелений матеріал вміщували в капсули, пересуваючи порошок по пластині за допомогою шкребка до одержання рівної поверхні. Після того, як капсули були заповнені в описаний вище спосіб, пластину, що підтримує капсули, злегка втрамбовували (з боку пластини з пластиковим шкребком), що приводило до укладення порошку в капсули. Потім порошок знову розрівнювали шкребком над всіма капсулами. Цю процедуру повторювали всього три рази. Потім повертали на місце кришечки капсул, капсули закривали і виймали із системи Profill.

Однорідність вмісту капсул визначали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Хроматограми для кожного зразка одержували відповідно до методу для мелоксикаму, описаного у Фармакопеї США, і результати розраховували за такою формулою:

$$\left[ \frac{R_u}{R_s} \times C \times DI \times \frac{100}{LC} \right] = \%LC$$

Де:

$R_u$  = площа піка метоксикаму на хроматограмі випробуваного розчину;

$R_s$  = середня площа піка метоксикаму на хроматограмах всіх стандартних розчинів;

$C$  = концентрація мелоксикаму в стандарті (мг/мл);

$DI$  = коефіцієнт розведення (мол);

$LC$  = заявлений (на етикетці препарату) вміст активної речовини (7,5 мг, цільовий рівень у готовому продукті).

Приклад 17(а)

Порошок А (Приклад 16) завантажували в капсули з використанням системи для заповнення капсул Profill для капсул розміру 4 (усього було отримано 100 капсул). Вимірювана однорідність вмісту (методом ВЕРХ) і отримані результати представлені в Таблиці 16.

Таблиця 16

Кількісний аналіз 10 окремих капсул мелоксикаму

Зразок №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вага (мг)	148,3	150,8	142,6	152,1	146,2	146,4	151,6	147,1	152,0	143,9
Вміст (% від заявленого)	98,9	100,3	94,0	102,9	98,8	99,6	106,1	99,5	105,6	98,1
З поправкою на вагу (% від заявленого)	98,2	97,9	97,0	99,6	99,5	100,1	103,0	99,6	102,3	100,3

Примітка: зазначена вага включає також вагу желатинової капсули.

Випробування рівномірності заповнення виконувалося з використанням 100 капсул шляхом зважування кожної капсули окремо і віднімання ваги желатинової капсули. Дані представлені в Таблиці 17.

Таблиця 17

Розподіл ваги 100 капсул розміру 4,  
заповнених з використанням системи для  
заповнення капсул Profill

Розподіл значень ваги	Кількість капсул
110 мг ± 5 мг	78 капсул
110 мг ± 5 – 10 мг	21 капсула
110 мг ± > 10 мг	1 капсула

Приклад 17(b)

- 5 Порошок В (Приклад 16) завантажували в капсули з використанням системи для заповнення капсул Profill для капсул розміру 4 (усього було отримано 600 капсул). Вимірювана однорідність вмісту (методом ВЕРХ) і отримані результати представлені в Таблиці 18.

Таблиця 18

Кількісний аналіз 10 окремих капсул мелоксикаму

Зразок №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вага (мг)	138,1	143,3	139,0	141,9	144,1	143,4	133,7	137,5	147,9	142,7
Вмісту (% від заявленого)	93,6	96,8	92,2	91,5	98,6	96,7	88,1	90,7	102,1	94,7
З поправкою на вагу (% від заявленого)	99,4	99,0	97,2	94,5	100,3	98,9	96,6	97,1	101,2	97,3

Примітка: зазначена вага включає також вагу желатинової капсули

- 10 Випробування рівномірності заповнення виконувалося з використанням 100 капсул шляхом зважування кожної капсули окремо і віднімання ваги желатинової капсули. Дані представлені в Таблиці 19.

Таблиця 19

Розподіл ваги 100 капсул розміру 4, заповнених з використанням системи для заповнення капсул Profill

Розподіл значень ваги	Кількість капсул
140 мг ± 5 мг	84 капсул
140 мг ± 5 – 10 мг	16 капсула
140 мг ± > 10 мг	0 капсула

Примітка: зазначена вага включає також вагу желатинової капсули.

- 15 Після віднімання ваги желатинової капсули, був виявлений наступний розподіл значень ваги:
- Середня вага наповнення порошком = 104,1 мг
- Середня вага наповнення мелоксикамом = 7,10 мг
- Середній % від заявленого вмісту мелоксикаму = 94,6 %
- 20 Приклад 17(c)
- Порошок С (Приклад 16) завантажували в капсули з використанням системи для заповнення капсул Profill для капсул розміру 4 (усього було отримано 600 капсул). Вимірювана однорідність вмісту (методом ВЕРХ) і отримані результати представлені в Таблиці 20.



Таблиця 20

Кількісний аналіз 10 окремих капсул мелоксикаму

Зразок №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вага (мг)	144,3	144,4	154,2	143,5	136,5	149,4	138,2	137,3	144,5	133,0
Вмісту (% від заявленого)	97,6	96,7	106,6	97,7	91,2	102,8	90,8	91,6	96,0	87,3
З поправкою на вагу (% від заявленого)	99,2	98,2	101,3	99,8	97,9	100,9	96,3	97,8	97,4	96,2

Примітка: зазначена вага включає також вагу желатинової капсули.

Випробування рівномірності заповнення виконувалося з використанням 52 капсул шляхом зважування кожної капсули окремо. Дані представлені в Таблиці 21.

5

Таблиця 21

Розподіл ваги 52 капсул розміру 4, заповнених з використанням системи для заповнення капсул Profill

Розподіл значень ваги	Кількість капсул
140 мг $\pm$ 5 мг	44 капсул
140 мг $\pm$ 5 – 10 мг	6 капсул
140 мг $\pm$ > 10 мг	2 капсули

Примітка: зазначена вага включає також вагу желатинової капсули.

Після віднімання ваги желатинової капсули, був виявлений наступний розподіл значень ваги:

- 10 Середня вага наповнення порошком = 105,1 мг
- Середня вага наповнення мелоксикамом = 7,15 мг
- Середній % від заявленого вмісту мелоксикаму = 95,3 %

- 15 Наведений вище приклад показує, що розмелювання мелоксикаму в лактози моногідраті приводить до одержання однорідної суміші, на що вказують результати вимірювання однорідності вмісту. Крім того, використання простого пристрою для заповнення капсул розміру 4 вручну (Profill) і стандартних твердих желатинових капсул приводить до вузького розподілу заповнених капсул за вагою, свідчаючи про відмінну сипкість розмеленого порошку, отриманого з використанням зазначеного способу. Це вказує на те, що наночастинки мелоксикаму, отримані способом, представленим у цьому описі винаходу, мають покращені характеристики придатності порошку до подальшої обробки. Такі покращені характеристики придатності порошку до подальшої обробки дають більші переваги технологічному процесу одержання препарату в комерційних масштабах.

- 20 Приклад 18: Однорідність вмісту після поділу часток на фракції за розміром
- 25 Дослідження поділу часток на фракції за розміром проводилося з використанням семи матеріалів з Прикладу 16. Суміші вміщували у вузькі пластикові пробірки ємністю 15 мл і клали на роликовий стіл на 16 годин. Роликовий стіл вміщували на злегка похилу поверхню для полегшення поділу часток на фракції по розмірах. Після цього порошки візуально розділяли на фракції часток більшого і дрібного розміру. У пробірках заздалегідь робили по три отвори на визначених рівнях, і із цих отворів брали зразки для аналізу методом ВЕРХ. Зразки відбирали з верхньої, середньої та нижньої частини пробірки. Проводився також кількісний аналіз суміші до
- 30 поділу часток на фракції за розміром. Результат кожного кількісного аналізу приводився як середнє з даних, отриманих для трьох послідовно інжекттованих у хроматограф зразків. Отриманий відсоток відхилення вмісту активної речовини від вмісту активної речовини матеріалу до поділу часток на фракції за розміром наведений у Таблиці 22. Суміші, що мають кращу однорідність вмісту, характеризуються меншим відсотком відхилення, а суміші з
- 35 більшим % відхилення, що змінюється залежно від місця відбору зразка, характеризуються розшаруванням активної речовини по рівнях у пробірці, тобто, поганою однорідністю вмісту. Представлені дані показують, що всі суміші, отримані з використанням цього винаходу (В, С і К)

- зберігають однорідність вмісту активної речовини після поділу часток на фракції за розміром. Суміші тонко подрібненої активної речовини і лактози, розмеленої в млині тонкого помелу (D, E, J) мають дуже низьку однорідність вмісту після поділу часток на фракції за розміром. Суміш активної речовини і допоміжних речовин (L), розмелена в струменевому млині, також має гарну однорідність вмісту. Це пов'язане з тим, що діаметр часток активної речовини дуже близький до діаметра часток допоміжних речовин, тобто якщо й відбувається поділ часток на фракції за розміром, то дуже незначний. Однак, подальші приклади показують, що така суміш має дуже погані інші характеристики придатності до подальшої обробки.

Таблиця 22

Відсоток відхилення кількісного вмісту (від вмісту в суміші до поділу часток на фракції за розміром) активної речовини в різних сумішах, визначений на трьох рівнях у пробірці, у якій відбувається поділ часток на фракції за розміром

Зразок №	% відхилення кількісного вмісту від вмісту в суміші до поділу часток на фракції за розміром		
B	1,4	0,8	0,8
C	0,4	0,4	0,6
E	10,4	7,0	1,7
F	8,5	5,4	11,5
J	10,3	36,3	1,4
K	0,5	0,4	1,5
L	0,5	0,8	0,5

#### Приклад 19: Вимірювання прилипання порошку

Вимірювання прилипання порошку до поверхонь різних матеріалів виконувалося з використанням трьох різних подрібнюючих середовищ: нержавіючої сталі, поліпропілену та скла (докладний опис приводиться нижче). Були випробувані зразки B, C, D, E, G, H, J, K, L і M, взяті з Прикладу 16.

Нержавіюча сталь: Тарований шпатель з нержавіючої сталі використовувався для того, щоб зачерпнути порцію кожної суміші і покласти зразок назад у контейнер, щоразу перевернувши шпатель на 360°. Реєстрували вагу залишку порошку на шпателі. Для кожного зразка проводили по три вимірювання. Середнє значення вимірюваної маси й відносне стандартне відхилення (в %) для трьох вимірювань представлені на Фігурі 16. На Фігурі 17 показані деякі зображення залишкового порошку на шпателі. Зображення A (зразок M), B (зразок E) і C (зразок L) традиційної активної речовини/суміші, чітко показують, що на шпателі залишилося більше порошку, ніж для D (зразок K), суміші, виготовленої способом, що є предметом цього винаходу.

Поліпропілен: Зразок занурювали в попередньо зважену центрифугальну пробірку, яку катали по прокатному столі протягом 5 хвилин і потім перевертали тим самим рухом. Реєстрували вагу залишку порошку в пробірці. Середнє значення вимірюваної маси і відносне стандартне відхилення (в %) для трьох вимірювань для кожного зразка представлені на Фігурі 16. На Фігурі 18 показані деякі зображення залишкового порошку в пробірці. Зображення B (зразок E), C (зразок G) і D (зразок L) – це зображення традиційної активної речовини/суміші, і вони показують, що в пробірці залишається різна кількість порошку. Зображення A (зразок B) показує, що суміш, виготовлена способом, що є предметом цього винаходу, утворює лише тонкий шар залишкового порошку на поверхні пробірки.

Скло: Кожний зразок занурювали в попередньо зважену скляну пробірку, що катали по прокатному столі протягом 5 хвилин і потім перевертали тим самим рухом. Реєстрували вагу залишку порошку в пробірці. Для кожного зразка проводили лише одне вимірювання. Дані представлені на Фігурі 16. На Фігурі 19 показані деякі зображення залишкового порошку в скляній пробірці. Зображення A (зразок G), B (зразок M) і C (зразок F) – це зображення традиційної активної речовини/суміші, і вони показують, що в пробірці залишається різна кількість порошку. Зображення D (зразок B) показує, що суміш, виготовлена способом, що є предметом цього винаходу, залишає дуже невелику кількість залишкового порошку в пробірці.

У цілому, дані по залишковій масі, представлені на Фігурі 16, показують, що суміші, виготовлені відповідно до цього винаходу, виявляють значно менше прилипання до трьох досліджених матеріалів у порівнянні з активними речовинами і сумішами, виготовленими традиційними способами.

#### Приклад 20: Вимірювання кута природного укусу

Кут природного укусу вимірювся для трьох сумішей індометацину та одного тонко подрібненого зразка активної речовини із Прикладу 16. Вимірювання проводилися з використанням пластикової колонки (діаметром 23 мм), що стоїть на аркуші паперу. У колонку завантажували зразок порошку (15-20 г). Порошок висипали з колонки однорідним підняттям колонки. Кут природного укусу розраховували, вимірюючи висоту і середній радіус купки порошку, що висипався. Вимірювання повторювали по 4-7 разів для кожного зразка. Кут природного укусу і відносне стандартне відхилення (%) для вимірювань представлені на Фігурі 16. Отримані дані показують, що суміш, отримана способом, що є предметом цього винаходу (зразок K), має менший кут природного укусу в порівнянні з сумішшю активної речовини з лактозою, подрібненою в млині тонкого помелу (зразок J), і тонко подрібненим індометацином (зразок M), що вказує на одержання порошку з кращою сипкістю. Суміш, розмелена в струменевому млині (зразок L) має низький кут природного укусу, але це пов'язане з тим, що порошок схильний до агрегування з формуванням великих кульок порошку. Ця властивість не є бажаною для придатності порошку до подальшої обробки.

Приклад 21: Об'ємна щільність і об'ємна щільність після утрушування

Вимірювання об'ємної щільності та об'ємної щільності після утрушування виконували з використанням ряду активних речовин/сумішей із Прикладу 16. Вимірювання виконували відповідно до Фармакопеї США, <616>. Результати вимірювань представлені на Фігурі 20.

Приклад 22: Реологічні властивості порошку

Вимірювання реологічних характеристик виконували з використанням трьох сумішей індометацину та однієї активної речовини з Прикладу 16. Вимірювання виконували з використанням порошкового реометра Freeman Technology FT4. Аналіз проводили у відповідності зі стандартною робочою процедурою для такого вимірювального приладу. Результати таких вимірювань, включаючи основну енергію потоку (FBE), питому енергію (SE), перепад тиску (PD15) і стисливість (CPS 18) представлені на Фігурі 20. Основна енергія потоку – це енергія (мДж), необхідна для зсуву підготовленого і стабілізованого порошку з заданим характером/зразком потоку (спіраль -5<sup>0</sup>) і швидкістю потоку (100 мм/с). Реєструють значення основної енергії потоку в сьомому випробуванні. Чим нижче значення основної енергії потоку, тим кращі реологічні характеристики порошку. Отримані дані показують, що суміш, отримана способом, що є предметом цього винаходу (зразок K), має кращі реологічні характеристики в порівнянні з активною речовиною (зразок N) і двома іншими сумішами (зразки J і L), виготовленими традиційними способами. Питома енергія – це міра енергії на одиницю маси (мДж/г), необхідна для зсуву підготовленого порошку, причому лезо реометра зміщується нагору. Питома енергія є мірою схильності часток до злипання. Чим вища питома енергія, тим вища схильність порошку до злипання. Отримані дані показують, що суміш, отримана способом, що є предметом цього винаходу (зразок K), має меншу здатність до злипання в порівнянні з активною речовиною (зразок N) і двома іншими сумішами (зразки J і L), виготовленими традиційними способами. Перепад тиску (мбар) визначали у шарі порошку при прикладанні перпендикулярного навантаження 15 кПа. Швидкість повітря уздовж шару порошку складала 2,0 мм/с. Порошок з гарною проникністю демонструє невеликий перепад тиску, що є бажаною характеристикою придатності порошку до подальшої обробки. Отримані дані показують, що суміш, виготовлена способом, що є предметом цього винаходу (зразок K), демонструє менший перепад тиску в порівнянні з активною речовиною (зразок N) і двома іншими сумішами (зразки J і L), виготовленими традиційними способами. Стисливість (CPS 18) показує відсоток (%) збільшення об'ємної щільності порошку при прикладанні до нього перпендикулярного навантаження 18 кПа. Чим нижча стисливість, тим краща сипкість порошку. Отримані дані показують, що суміш, виготовлена способом, що є предметом цього винаходу (зразок K), має меншу стисливість у порівнянні з активною речовиною (зразок N) і двома іншими сумішами (зразки J і L), виготовленими традиційними способами.

Приклад 23: Аеродинамічний діаметр часток

Виготовили дві суміші 1 % сальбутамолу (албутеролу) відповідно до Прикладу 16, зразки S і T. Потім ці дві суміші просіяли крізь сито з діаметром чарунок 100 мкм перед проведенням вимірювань. Потім в обох сумішах визначили аеродинамічний радіус часток.

Приклад 23(а): вимірювання за допомогою аерокалібрувального пристрою

Аеродинамічний радіус часток двох зразків проводили з використанням аерокалібрувального пристрою TSI Aerosizer з аеродозатором, установленим на середнє значення зусилля зрушення і швидкості подачі. Рівень деагломерації встановлювали на нормальний і включали вібрацію шпильки. Статистичні дані про розмір часток (об'ємний розподіл), отримані при таких вимірюваннях, представлені в Таблиці 23.

Таблиця 23

Об'ємний розподіл діаметрів часток, отриманих з використанням аерокалібрувального пристрою

Назва зразка	Середнє значення (мкм)	D[50] (мкм)	D[4,3] (мкм)
Приклад 16 S	16,8	18,9	19,0
Приклад 16 T	19,7	21,9	21,9

Приклад 23(b): Вимірювання з використанням імпактора нового покоління (Next Generation Impactor (NGI))

- Дві суміші 1 % сальбутамолу (Приклад 16, S і T) і комерційна суміш (вентолін, капсули з механізмом повороту (200 мкг, Allen and Hanburys) випробовувалися по три рази з використанням імпактора нового покоління (Next Generation Impactor (NGI)). Приблизно по 20 мг сумішей 1 % сальбутамолу вміщували в желатинові капсули в однаковій номінальній дозі по 200 мкг. Результати таких вимірювань представлені в Таблиці 24. Показане також відносне стандартне відхилення (%) для трьох вимірювань. Одним із ключових результатів є те, що характеристики сипкості обох сумішей, виготовлених з використанням цього винаходу (S, T), виявилися кращими, ніж у комерційної суміші. Як показує Таблиця, кількість матеріалу, що залишився в капсулі і приладі після випробувань (залишок у капсулі + у приладі), була вищою у комерційному зразку в порівнянні з двома іншими сумішами. Іншим способом подання цих результатів є подання відсотка виділеного порошку, тобто % від загальної виділеної дози, завантаженої в прилад для випробувань. Для двох сумішей, виготовлених з використанням цього винаходу, відсоток виділення був вище 97 %, а для комерційної суміші - тільки 82 %. Всі три суміші дозволяли одержати активну речовину в діапазоні розмірів тонко подрібнених часток. Цей діапазон необхідний для того, щоб суміш можна було використовувати в інгаляційних препаратах. Той факт, що обидві суміші, виготовлені з використанням цього винаходу, дозволяють одержати активну речовину в діапазоні розмірів тонко подрібнених часток, і що ММАД часток активної речовини склав 5 мкм або менше, вказує на те, що представлений в цьому описі винахід можна використовувати для виготовлення інгаляційних фармацевтичних препаратів.

Таблиця 24

Дані вимірювань за допомогою імпактора NGI, для двох сумішей з Прикладу 16 і комерційної суміші

Зразок	Вентолін		Приклад 16 S		Приклад 16 T	
	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення
Впускний отвір	33,7	13,5	32,6	6,1	29,8	0,0
Попередній сепаратор	86,0	4,7	104,3	2,7	111,6	1,5
Ступінь 1	14,7	9,0	18,1	9,9	14,2	4,3
Ступінь 2 (6,1 мкм)	18,2	12,5	11,2	7,6	10,6	35,5
Ступінь 3 (3,4 мкм)	21,8	8,9	6,0	3,8	5,7	10,0
Ступінь 4 (2,2 мкм)	23,3	10,3	3,8	5,3	3,9	8,3
Ступінь 5 (1,3 мкм)	12,3	11,7	1,7	6,9	2,8	22,3
Ступінь 6 (0,7 мкм)	3,0	24,0	1,0	6,0	1,1	23,6
Ступінь 2 (0,4 мкм)	1,4	27,7	0,4	25,0	0,4	0,0
МОФ (0,2 мкм)	0,3	45,8	0,1	0,0	0,2	34,6
Залишок у капсулі + у приладі	45,7	10,4	5,5	3,8	3,3	4,7

Таблиця 24

Дані вимірювань за допомогою імпактора NGI, для двох сумішей з  
Прикладу 16 і комерційної суміші

Зразок	Вентолін		Приклад 16 S		Приклад 16 T	
	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення	Маса (мкг)	Відносне стандартне відхилення
Загальна виділена доза	260,5	1,7	184,7	2,0	183,4	2,2
Доставлена доза	214,7	3,4	179,1	2,1	180,1	2,3
Відсоток доставленого	82,4	2,3	97,0	0,2	98,2	0,1
Доза респірабельних часток (мкг <5 мкм)	74,6	6,7	20,2	3,7	20,9	17,4
Фракція респірабельних часток (мкг <5 мкм відносно доставленої дози)	34,7	5,2	11,3	1,6	11,6	15,1
ММАД (мкм)	2,6	6,0	5,2	2,2	4,6	2,5

Приклад 23(с): Однорідність вмісту

Одну із сумішей S (Приклад 16) перед випробуваннями з використанням імпактора NGI випробовували також на однорідність вмісту активної речовини. Із суміші взяли 10 зразків і для кожного провели кількісний аналіз. Результати 10 аналізів представлені в Таблиці 25. Ці дані показують, що суміш має відмінну однорідність вмісту навіть при дуже низькому вмісті активної речовини. Слід зазначити, що ця суміш була виготовлена в Австралії і транспортувалася в США для випробувань, і той факт, що збереглася висока однорідність вмісту, свідчить про відмінні властивості матеріалу, виготовленого з використанням цього винаходу.

Таблиця 25

Даного випробування однорідності вмісту активної речовини в зразку S (Приклад 16)

Зразок №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Середнє	Відн. станд. відхил. (%)
Сальбутамол, ваг./ваг. %	0,92	0,91	0,90	0,90	0,91	0,91	0,90	0,90	0,90	0,90	0,91	0,54

Приклад 24: Скануюча електронна мікроскопія

Для двох сумішей із Прикладу 16 (S і R) були отримані фотографії з використанням скануючого електронного мікроскопа (СЕМ), представлені на Фігурах 21 – 27. Для зразка S представлені зображення відповідають зразку, взятому через 20 хвилин після початку розмелювання, і зразку, взятому при завершенні розмелювання через 30 хвилин після початку. Для зразка R представлені зображення відповідають зразку, взятому через 20 хвилин після початку розмелювання. Зображення, отримані при невеликому збільшенні, демонструють композитні частки діаметром порядку 5-30 мкм. Зображення, отримані при великому збільшенні, показують, що композитні частки складаються з часток діаметром порядку 200 нм або менше.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб одержання порошків, що містять наночастинки і/або мікрочастинки біологічно активного матеріалу і мають кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру частинок, що

включає етапи: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, і придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить множину розмелювальних тіл, утворених з кераміки, скла, металу або полімерних композицій, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні в принаймні частково розмеленому подрібнюючому середовищі, що складає від однієї хвилини до декількох годин, де сухе розмелювання здійснюється за відсутності рідини, де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є статичний заряд, що складає величину, вибрану з однієї з наступних величин: менше 10 нКл/г, менше 5 нКл/г, менше 3 нКл/г, менше 2 нКл/г, менше 1,5 нКл/г, менше 1,25 нКл/г, менше 1 нКл/г, менше 0,75 нКл/г, менше 0,5 нКл/г, менше 0,25 нКл/г і менше 0,1 нКл/г, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

2. Спосіб одержання суміші, що містить наночастинки і/або мікрочастинки біологічно активного матеріалу і має кращі характеристики для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру частинок, що включає етапи: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, і придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить множину розмелювальних тіл, утворених з кераміки, скла, металу або полімерних композицій, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні принаймні в частково розмеленому подрібнюючому середовищі, що складає від однієї хвилини до декількох годин, де сухе розмелювання здійснюється за відсутності рідини, де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є статичний заряд, що складає величину, вибрану з однієї з наступних величин: менше 10 нКл/г, менше 5 нКл/г, менше 3 нКл/г, менше 2 нКл/г, менше 1,5 нКл/г, менше 1,25 нКл/г, менше 1 нКл/г, менше 0,75 нКл/г, менше 0,5 нКл/г, менше 0,25 нКл/г і менше 0,1 нКл/г, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що середній (медіанний) розмір частинок, визначуваний за об'ємом частинок, дорівнює або є більшим, ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм і 2000 нм.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що середньозважений (за об'ємом) діаметр частинок суміші (D<sub>4,3</sub>) дорівнює або є більшим, ніж один з наступних розмірів: 40000 нм, 30000 нм, 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм.

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що відсоток частинок у суміші, який визначається за об'ємом частинок, вибирається з наступних значень: для частинок діаметром більше ніж 2 мкм (%>2 мкм) - з групи значень: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для частинок діаметром більше ніж 10 мкм (%>10 мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % і 95 %; для частинок діаметром, що дорівнює або є менше ніж 20 мкм (%<20 мкм) - з групи значень: 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % і 100 %.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що середній розмір частинок біологічно активного матеріалу, який визначається за кількістю частинок, дорівнює або є меншим, ніж один з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що середній (медіанний) розмір частинок біологічно активного матеріалу, який визначається за об'ємом частинок, дорівнює або є меншим, ніж один з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % для частинок діаметром менше ніж:

а) 20000 нм (%<20000 нм);

б) 10000 нм (%<10000 нм);

- c) 5000 нм (%<5000 нм);
- d) 2000 нм (%<2000 нм) або
- e) 1000 нм (%<1000 нм);

або становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % для частинок діаметром менше ніж:

- a) 500 нм (%<500 нм);
- b) 300 нм (%<300 нм);
- c) 200 нм (%<200 нм).

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що Dx гранулометричного розподілу, що вимірюється за об'ємом частинок, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або є більше ніж 90.

10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що час розмелювання вибраний з одного з наступних діапазонів: від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 90 хвилин, від 10 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 45 хвилин, від 10 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 20 хвилин, від 2 хвилин до 10 хвилин, від 2 хвилин до 5 хвилин, від 1 хвилини до 20 хвилин, від 1 хвилини до 10 хвилин і від 1 хвилини до 5 хвилин.

11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що сухе розмелювання здійснюється в млині тонкого розмелювання (горизонтальному або вертикальному), що механічно струшується, вібраційному млині або хитному млині з подрібнюючим середовищем у вигляді сталевих кульок, діаметр яких вибраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм.

12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметичку, комплеметарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, поживні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти та аналоги, гомологи та похідні першого порядку.

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал вибирають з групи, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, цефексим, цилостазол, ципрофлоксацин, 2,4-дихлорофеноксіоцтову кислоту, антрахінон, креатину моногідрат, гліфосат, галусульфурон, манкозеп, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнює середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції, причому один матеріал або суміш двох і більше матеріалів вибрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстрога, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, яблучнокислий калій, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двоосновний кальцію фосфат, триосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, діоксид кремнію, термічний діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, крейда, слюда, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцериндистеарат, гліцерилпальмітостеарат,

- гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полоксамер 188, полоксамер 338, полоксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеариловий спирт, макрогель-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, конденсат нафталінсульфонату й формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксіетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни жирного ряду.
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що концентрацію одного або основного матеріалу в суміші двох і більше матеріалів вибирають з наступних діапазонів значень: 5-99 % (ваг./ваг.), 10-95 % (ваг./ваг.), 15-85 % (ваг./ваг.), 20-80 % (ваг./ваг.), 25-75 % (ваг./ваг.), 30-60 % (ваг./ваг.), 40-50 % (ваг./ваг.), а концентрація другого або наступних матеріалів вибирається з наступних діапазонів значень: 5-50 % (ваг./ваг.), 5-40 % (ваг./ваг.), 5-30 % (ваг./ваг.), 5-20 % (ваг./ваг.), 10-40 % (ваг./ваг.), 10-30 % (ваг./ваг.), 10-20 % (ваг./ваг.), 20-40 % (ваг./ваг.), або 20-30 % (ваг./ваг.), або, якщо другий або наступний матеріал є поверхнево-активною речовиною або розчинним у воді полімером, концентрація такого матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 % (ваг./ваг.), 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 % (ваг./ваг.), 0,5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0,75-1 % (ваг./ваг.) і 1 % (ваг./ваг.).
16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнює середовище вибирають з наступної групи речовин:
- а) лактози моногідрат або лактози моногідрат у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір),



триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

b) лактоза безводна або лактоза безводна в комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

c) маніт або маніт у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

d) цукроза або цукроза в комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407,

- полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- е) глюкоза або глюкоза в комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- ф) натрію хлорид або натрію хлорид у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- г) ксиліт або ксиліт у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат,

- D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- h) винна кислота або винна кислота в комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- i) мікрокристалічна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза в комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри,

тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

j) каолін у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

k) тальк у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді).

17. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що використовують допоміжний засіб для розмелювання або комбінацію допоміжних засобів для розмелювання, які вибирають з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, тверда або напіврідка поверхнево-активна речовина, рідка поверхнево-активна речовина, поверхнево-активна речовина, яку можна виготовити у вигляді твердої або рідкої речовини, полімер, стеаринова кислота та її похідні.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: поліоксіетиленалкільові ефіри, поліоксіетиленастеарати, полоксамери, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, алкілсульфати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, етоксильована касторова олія, полівінілпіролідони, поверхнево-активні речовини на основі дезоксихолату, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот.

19. Спосіб за п. 17 або 18, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полоксамер 188, Бридж 72, Бридж 700, Бридж 78, Бридж 76, Кремофор EL, Кремофор RH-40, Дескофікс 920, Колідон 25, Крафтперс 1251, Лецитин, полоксамер 407, поліетиленгліколь 3000, поліетиленгліколь 8000, полівінілпіролідон, натрію додецилбензолсульфонова кислота, натрію октадецилсульфат, натрію пентансульфонат, солуплюс HS15, Терик 305, Терсперс 2700, Тервет 1221, Тервет 3785, Твін 80 і полісорбат 61.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина являє собою натрію лаурилсульфат.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 17-20, який **відрізняється** тим, що допоміжний засіб для розмелювання використовують у концентрації, вибраній з наступних діапазонів: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 % (ваг./ваг.), 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 % (ваг./ваг.), 0,5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0,75-1 % (ваг./ваг.) і 1 % (ваг./ваг.).

22. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що засіб, який полегшує розмелювання, вибирають з наступних речовин: поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастила, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що засоби, які полегшують розмелювання, додають при сухому розмелюванні в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 1-5 % загального часу розмелювання, що залишився, 1-10 % загального часу розмелювання, що залишився, 1-20 % загального часу розмелювання, що залишився, 1-30 % загального часу розмелювання, що залишився, 2-5 % загального часу розмелювання, що залишився, 2-10 % загального часу розмелювання, що залишився, 5-20 % загального часу розмелювання, що залишився, і 5-20 % загального часу розмелювання, що залишився.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 22-23, який **відрізняється** тим, що засоби, які полегшують розмелювання, вибирають з наступної групи: полівінілпіролідон з поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрію гліколят крохмалю, повідон (ПВП), повідон K12, повідон K17, повідон K25, повідон K29/32 і повідон K30.

25. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що характеристики придатності порошку до подальшої обробки додатково включають: сипкість, здатність до агрегації, однорідність вмісту, однорідність вмісту після розподілу частинок за розміром, здатність до прилипання, здатність до злипання, пилоутворення, реологічні властивості порошку, здатність до розподілу на фракції за розміром частинок, об'ємну щільність, об'ємну щільність після утрушування, рухливість порошку, кут природного укосу, стисливість, проникність і мінімальну енергію запалення.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал і/або суміш, що містить біологічно активний матеріал, порівняно біологічно активним матеріалом, виготовленим традиційним способом зменшення розміру частинок, і/або сумішшю, виготовленою традиційними способами, має меншу схильність до прилипання до поверхонь з нержавіючої сталі, скла, пластику, поліетилену і поліпропілену.

27. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що об'ємна щільність продукту і/або об'ємна щільність продукту після утрушування має одне з наступних значень: 0,3 г/мл, 0,4 г/мл, 0,45 г/мл, 0,5 г/мл, 0,55 г/мл, 0,60 г/мл, 0,65 г/мл, 0,7 г/мл, більше ніж 0,75 г/мл, 0,80 г/мл, 0,85 г/мл, 0,90 г/мл або 1,0 г/мл.

28. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає стадію об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, одержаного способом за будь-яким з пп. 1-27, разом з фармацевтично прийнятним носієм для одержання фармацевтично прийнятної форми дозування, де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка

відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

29. Спосіб виготовлення ветеринарного продукту, який включає стадію об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, одержаного способом за будь-яким з пп. 1-27, разом з прийнятним носієм для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії, де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

30. Спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, який включає стадію об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, одержаного способом за будь-яким з пп. 1-27, разом з прийнятною допоміжною речовиною для одержання форми дозування, прийнятною для використання в сільському господарстві, де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

31. Спосіб підвищення об'ємної швидкості висипання через лійку для біологічно активного матеріалу в процесах виготовлення фармацевтичних засобів, який включає етап одержання порошку наночастинок і/або мікрочастинок біологічно активного матеріалу, який має кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру частинок, причому вказаний спосіб включає стадії: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, і придатного для розмелювання подрібнювального середовища в млині, який містить множину розмелювальних тіл, утворених з кераміки, скла, металу або полімерних композицій, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні в принаймні частково розмеленому подрібнювальному середовищі, що складає від однієї хвилини до декількох годин, де сухе розмелювання здійснюється за відсутності рідини, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є статичний заряд, що складає величину, яка вибрана з однієї з таких величин: менше 10 нКл/г, менше 5 нКл/г, менше 3 нКл/г, менше 2 нКл/г, менше 1,5 нКл/г, менше 1,25 нКл/г, менше 1 нКл/г, менше 0,75 нКл/г, менше 0,5 нКл/г, менше 0,25 нКл/г і менше 0,1 нКл/г, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

32. Спосіб зниження схильності біологічно активного матеріалу до прилипання до поверхні ємності для зберігання, який включає етап одержання порошку наночастинок і/або мікрочастинок біологічно активного матеріалу, який має кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру частинок, причому вказаний спосіб включає стадії: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, і придатного для розмелювання подрібнювального середовища в млині, який містить множину розмелювальних тіл, утворених з кераміки, скла, металу або полімерних композицій, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні в принаймні частково розмеленому подрібнювальному середовищі, що складає від однієї хвилини до декількох годин; де сухе розмелювання здійснюється за відсутності рідини, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є статичний заряд, який становить величину, що вибрана з однієї з таких величин: менше 10 нКл/г, менше 5 нКл/г, менше 3 нКл/г, менше 2 нКл/г, менше 1,5 нКл/г, менше 1,25 нКл/г, менше 1 нКл/г, менше 0,75 нКл/г, менше 0,5 нКл/г, менше 0,25 нКл/г і менше 0,1 нКл/г, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, який дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %, і де ємність для зберігання утворена матеріалом, що вибраний із групи, яка включає: нержавіючу сталь, скло, пластмасу, поліетилен і поліпропілен.

33. Спосіб підвищення швидкості доставки біологічно активного матеріалу пацієнту, який потребує лікування, шляхом інгаляції або введення в ніс або в легені, який включає етап одержання порошку наночастинок і/або мікрочастинок біологічно активного матеріалу, що має кращі характеристики придатності для подальшої обробки, ніж порошки, виготовлені з використанням традиційних процесів зменшення розміру частинок, причому вказаний спосіб включає стадії: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, і придатного для розмелювання подрібнювального середовища в млині, що містить множину розмелювальних тіл, утворених з кераміки, скла, металу або полімерних композицій, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні в принаймні частково розмеленому подрібнювальному середовищі, що складає від однієї хвилини до декількох годин; де сухе розмелювання здійснюється за відсутності рідини, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є статичний заряд, який становить величину, яка вибрана з однієї з таких величин: менше 10 нКл/г, менше 5 нКл/г, менше 3 нКл/г, менше 2 нКл/г, менше 1,5 нКл/г, менше 1,25 нКл/г, менше 1 нКл/г, менше 0,75 нКл/г, менше 0,5 нКл/г, менше 0,25 нКл/г і менше 0,1 нКл/г, і де характеристикою придатності для подальшої обробки порошків біологічно активного матеріалу є однорідність вмісту біологічно активного матеріалу в суміші і/або однорідність вмісту після розподілу на фракції за розміром, яка відрізняється від середнього вмісту на відсоток, що дорівнює або менший одного з наступних значень: 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % і 5,0 %.

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.187	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	96		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Fig. 1A

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
T	DIC	4.95	99				SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20	LAC	4.00	80							30	0.178	58	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20	MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20	MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	91	97		
X	DIC	2.00	20	MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.195	51	71	85	92	97		
Y	NAA	1.75	35	LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	28	38		
Z	NAA	1.75	35	LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35	LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40	LAC	5.9	59	P40S	0.1	1				120	0.285	37	52	66	75	82		
AC	NAA	4.0	40	LAC	6.0	60							120	8.1	0	0	0	0	8		
AD	NAA	1.40	35	MAN	2.60	65							20	0.171	58	73	82	86	88		
AE	NAA	1.40	35	MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	96	98		
AF	NAA	1.2	30	MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30	MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0	LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0	TCD	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0	CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0	LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	48	49	67		
AL	NAA	1	25.0	XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

Фиг. 1B

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
AM	NAA	1	25.0	MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0	TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0	LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0	LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0	LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0	LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0	LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0	LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0	LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	69	86		
AV	SUL	1	10.0	LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0	LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0	LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0	LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0	LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0	LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0	LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0	LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	50.0	LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2	60	0.148	67	83	92	98	99		2

Фиг. 1C



Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	56	74	85	91	95		
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75							20	0.311	37	49	59	84	75		
BI	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1				30	0.303	36	50	62	77	89		
BJ	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1				90	0.202	49	69	83	88	92		
BK	2,4D	1	20		LAC	4	80							30	1.205	17	23	29	43	72	93	1
BL	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDA	0.05	1				30	0.473	20	33	52	75	82	91	1
BM	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T3785	0.05	1				30	0.414	24	38	57	78	94	93	1
BN	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	D920	0.05	1				30	0.402	28	40	57	78	91	93	1
BO	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.276	36	54	74	92	96		1
BP	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	0.269	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	56	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T305	0.05	1				30	0.231	44	59	73	87	96	94	1
BS	GLY	1	20		LAC	3.95	79	T2700	0.05	1				30	0.976	25	35	43	50	64	59	4
BT	GLY	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	1.449	21	27	33	42	57	84	4
BU	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	30	0.311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	30	1.085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	P188	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	96	79	4

Фиг. 1D

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

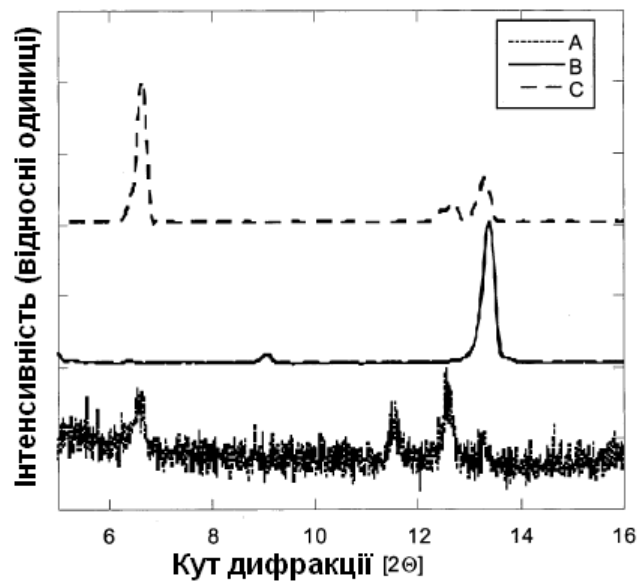
Фиг. 1E

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
CR	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	T80	0.1	2				25	1.279	28	35	38	44	65	68	1
CS	MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3				15	0.318	31	48	65	80	84		5
CT	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1				15	0.33	30	46	64	77	82		5
CU	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1				15	0.333	30	46	63	75	80		5
CV	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1				15	0.337	29	46	63	76	81		5
CW	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1				15	0.342	28	45	63	76	82		5
CX	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	T1221	0.05	1				15	0.411	24	40	56	69	75		5
CY	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1				15	0.462	22	37	52	65	71		5
CZ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1				15	1.369	1	6	20	43	56		5
DA	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1				15	1.766	0	2	14	38	52		5
DB	MAN	2.5	50	46	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1				15	1.86	0	2	14	37	51		5
DC	MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50							15	2.578	0	1	11	31	45		5
DD	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.134	76	88	91	91	93	88	1
DE	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P407	0.1	2	15	0.14	75	83	83	83	86	90	1
DF	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	LEC	0.15	3	15	0.181	55	70	79	83	89	90	1
DG	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	B700	0.15	3	15	1.903	28	37	44	46	51	90	1
DH	CEL	0.5	10		LAC	4.5	90							15	5.298	8	11	13	13	16	85	1
DI	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	P3000	0.15	3	15	0.397	33	45	53	59	71	88	1
DJ	CEL	0.5	10		LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	P8000	0.05	1	15	0.234	44	58	69	77	87	87	1

Fig. 1F

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
DK	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	DS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0.5	10		SOR	4.5	90							15	16.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				15	0.173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	C40	0.1	1				20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15		MAL	4.1	83	T80	0.05	1	DS			20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15		LAC	4.2	85							20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15		MAL	4.3	85							20	0.238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

Fig. 1G



Фіг. 1Н

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

Фіг. 2А

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	78	84	91		
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

Фіг. 3А

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	IND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	78	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Фиг. 4А

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	17.5	35.0		MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0		MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17.5	35.0		MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0		LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0		LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0		LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	98	98	98		

Фиг. 5А

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц							Среднее количество	Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм				
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		98	O	
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58			C	
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96		92	C	
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75		23	C	
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99		64	E	
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99		87	E	
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		79	E	
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100		95		
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97		97		
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97		97		
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97		94		
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96		93		
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98		90		
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100		92		
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87		18		
P	GLY	40	20		LAC	158	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96		79	D	
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9			D	
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94			D	

Фиг. 6А



Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица		Время (мин)	Диаметр частиц							Среднее количество	Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)		% по весу	D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм			
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97	94.7	D	
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99	81		
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91	59	1	
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100	90	1	
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100	67	1	
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99	94	1	
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98	97	1	
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94	52	1	
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100	87	1	
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97	32	1	
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98	79	1	
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85	56	1	
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89	79	7	
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100	84	5,D	
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,D	
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,D	
AI	CP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E
AJ	CP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	38.7	E	
AK	CP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56	72	E	

Фиг. 6B

Образец №	Активный материал				Первичная матрица					ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица		Время (мин)	Диаметр частиц							Среднее количество	Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу				Название	Масса (г)	% по весу		Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм				
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	28	3,P		
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D		
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D		
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D		
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D		
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D		
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D		
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81			
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	80	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D		
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5							80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D		

Фиг. 6C

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица			Разрыхлитель			Диаметр частиц							Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Время (мин)	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	Среднее количество		
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	58.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	78	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	88	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PRI	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.81	1				PRI	8.04	5	2							97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E

Фиг. 7А

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица			Диаметр частиц							Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Время (мин)	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
A	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1
D	IND	62.4	13		LAC	312	66	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62.4	13		LAC	312	66	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	83	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

Фиг. 8А

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц							Среднее количество	Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D (0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм				
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.116	84	97	100	100	100	96	1,1		
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100	95	1,1		
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100	97	1,1		
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93	88	1,1		
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	95	96	1,1		
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	82	L	
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24	95	L		
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65		
I	IND	130.1	13	LAC	880.1	86	SDS	10.00	1							36	0.192	52	73	90	95	97	83	85		
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.186	54	72	86	93	97	80	51		
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	92	99	87	27		
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3							20	0.137	74	90	95	95	96	79	94	G	
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0										20									1,G	
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	62	79	90	93	95	80	11,N		
O	IND	130.0	13	LAA	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96	87	11,N		
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	66	84	95	98	99	80	11,N		
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100		89	1,M		
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96	92	1,F		
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	98	100	80	11,K		

Фиг. 9А

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц							Среднее количество	Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм				
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11	
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11	
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11	
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11	
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	98	99			11	
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11	
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69				
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71				
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76				
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	48	56	61	69				
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69				
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75				
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74				
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83				
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76				
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F	
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F	
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F	
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100	90		F	

Фиг. 9В

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1850	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

Фиг. 10A

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			Вторая матрица			Третья матрица			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
A	COF	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.766	1	10	43	78	99	68	10
B	COF	1.0	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.493	1	12	56	89	100	81	10
C	COF	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.718	1	9	43	81	100	83	10
D	COF	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.094	1	12	63	95	100	79	10
E	COF	1.5	30	SUC	3.45	69	LEC	0.05	1							300	3.629	1	15	71	97	100	85	10
F	COF	2.5	50	SUC	2.45	49	LEC	0.05	1							300	3.51	2	18	72	97	100	89	10
G	COF	4.95	99				LEC	0.05	1							30	10.91	2	12	31	47	77	0	10
H	COF	1.0	20	LAC	1.95	39	LEC	0.05	1	SUC	1.0	20	SMP	1.00	20	300	4.249	1	14	59	90	99	78	10
I	COF	1.0	20	SUC	2.95	59	LEC	0.05	1	FCM	1	20				300	3.241	4	24	74	97	100	90	10
J	CON	1.0	20	SUC	3.85	77	LEC	0.15	3							20.5	3.093	8	28	78	97	100	87	10
K	CON	1.5	30	SUC	3.35	67	LEC	0.15	3							20.5	2.672	6	32	85	99	100	84	10
L	COP	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	0.833	63	71	91	96	99	21	10
M	COP	0.5	10	SUC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	1.552	37	59	87	95	97	50	10
N	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.299	62	70	83	87	90	41	10
O	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.96	51	66	88	95	98	60	10
P	COP	0.75	15	SUC	4.2	84	LEC	0.05	1							180	1.071	49	66	90	97	99	74	10
Q	COP	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							180	1.433	39	62	91	100	100	69	10
R	COP	0.5	10	WP	4.45	89	SDS	0.05	1							60	1.671	24	60	84	100	100	17	10
S	COP	0.5	10	WP	4.50	90										60	1.944	18	52	81	99	100	44	10

Фиг. 11A



Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
T	GIN	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	11.52	0	0	10	42	80	93	5
U	GIN	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	10.08	0	0	13	50	86	72	5
V	GIN	1	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	11.58	0	0	12	42	78	90	5
W	GIN	1	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	10.88	0	0	13	45	80	96	5
X	RAS	3	30	LAC	6.9	69	LEC	0.1	1	60	6	4	11	41	74	94	95	5
Y	RAS	1	10	SUC	8.9	89	LEC	0.1	1	60	5.84	4	11	42	76	95	94	5
Z	RAS	5	50	SUC	4.9	49	LEC	0.1	1	60	5.995	3	11	42	71	88	98	5
AA	RAS	7.5	75	SUC	2.4	24	LEC	0.1	1	60	6.374	2	9	39	69	87	99	5
AB	RAS	9.9	99				LEC	0.1	1	60	7.405	1	5	31	63	85	100	5
AC	RAS	3	30	SUC	6.7	67	LEC	0.3	3	60	4.917	3	15	51	80	96	99	5

Фиг. 11B

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
AD	FEN	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	7.367	3	9	34	62	83	95	5
AE	LIN	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	3.141	20	37	64	81	94	99	5
AG	GOJ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	9.573	2	6	26	52	73	88	5
AH	GTE	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	3.241	14	30	70	90	95	93	5
AI	CLO	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.862	4	16	66	94	100	98	5
AJ	APR	1	20	SUC	3.89	78	LEC	0.1	2.0	60	2.995	16	35	71	89	95	96	5
AK	PEA	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	7.009	1	4	31	71	96	94	5
AL	BEA	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	10.59	1	2	16	47	82	95	5
AM	RAS	3	30	SUC	6.80	78	LEC	0.2	2.0	60	5.143	5	16	49	80	96	96	5
AN	RAS	3	30	SUC	6.51	78	LEC	0.5	5.0	60	5.403	3	13	46	76	94	97	5
AO	LAV	1	20	SC	3.93	78	SDS	0.1	2.0	60	4.632	5	17	54	83	95	94	5
AP	LAV	1	20	SC	3.91	78	B700	0.1	2.0	60	4.782	6	16	52	84	99	92	5
AQ	GOJ	5.1	100							60	61.37	1	3	8	14	24		5
AR	MST	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	4.658	5	19	53	75	92	93	5
AS	CNG	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.135	14	34	66	83	92	93	5
AT	CNQ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.1	2.0	60	5.082	4	16	49	72	89	93	5
AU	TUR	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	14.88	1	3	15	35	62	96	5
AV	TUR	1	20	LAC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	14.66	1	3	16	35	63	96	5

Фиг. 11C

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			Вторая матрица			Третья матрица			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм	% < 5.0 мм	% < 10.0 мм	% < 20.0 мм		
A	COF	105	30	SUC	241.5	69	LEC	3.5	1							60	7.736	2	11	32	63	94		10
B	COF	336.5	99				LEC	3.5	1							60	7.531	2	12	38	58	78	94	10
C	CON	60	30	SUC	134	67	LEC	6	3							10	4.701	3	14	53	84	97	75	10,B
D	CON	40	20	SUC	84	42	LEC	6	3	FCM	50	25	LFG	20	10	5	3.873	5	21	62	88	98	83	10,B
E	COP	35	10	LFG	311.5	89	SDS	3.5	1							45	4.246	3	17	59	91	100	74	10
F	COP	35	10	SUC	311.5	89	LEC	3.5	1							300	1.417	39	63	90	96	99	84	10

Fig. 12A

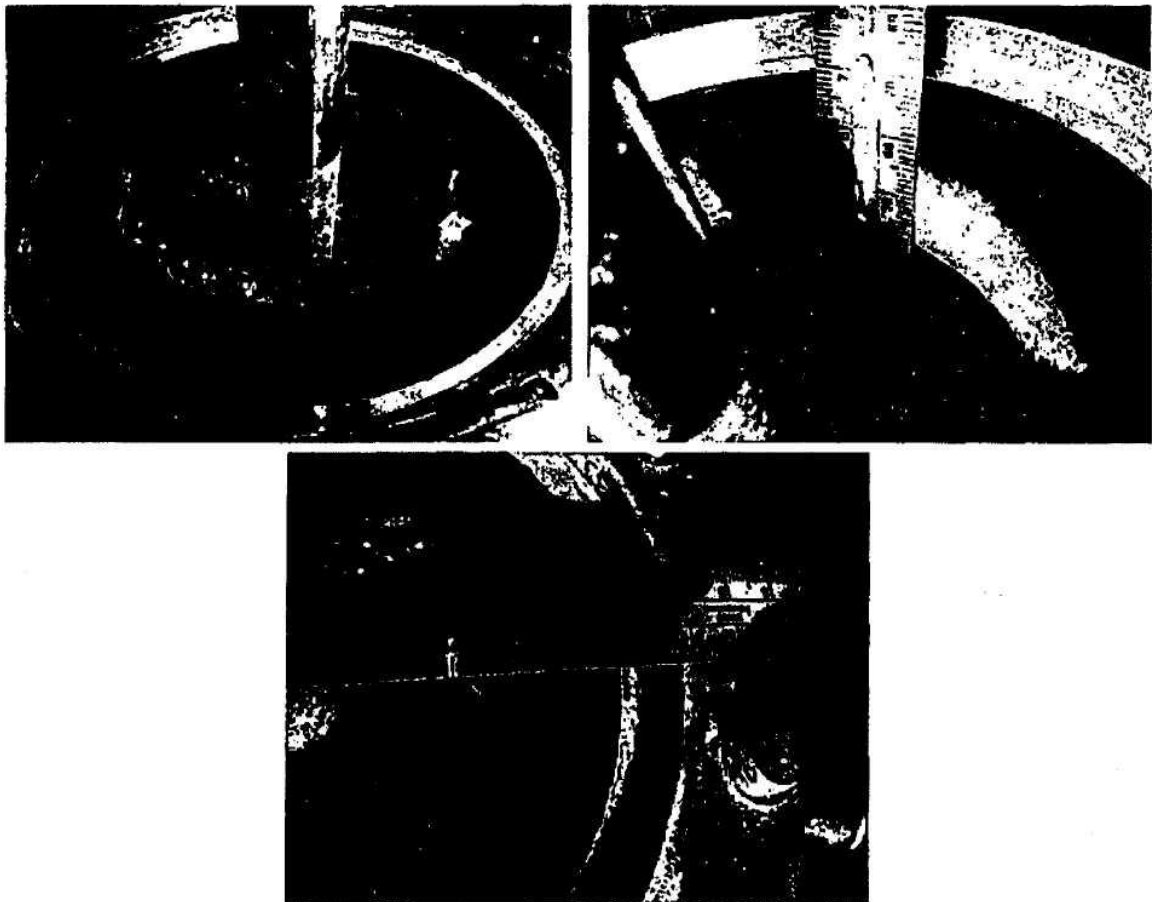


Fig. 12B

Образец №	Активный материал				Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			ПАВ №3			Разрыхлитель			Диаметр частиц							Выход (%)	Изменения	
	Название	Масса (г)	% по весу	% по объему	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Время (мин)	D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм			
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1								80	0.19	53	71	84	91	95	90	
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1								40	0.89	26	36	46	51	57		
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1								60	0.31	36	49	61	69	76		
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1								80	0.19	52	70	84	90	93	82	
E	NAA	105.1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1											80	0.24	43	59	72	78	81	84.6	
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2	12	
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80								88.2	
H	NAA	105.2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	5	80								87.1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1								80	0.25	27	67	91	100	100	88	
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1					80	0.24	29	68	90	99	100	89.7	
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	195	65.0														80	0.19	53	70	82	87	91	81	
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.28	40	54	65	69	75	66	12D	
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	78	85	51	12D	

Fig. 13A

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			ПАВ №2			Время (мин)	Диаметр частиц						Выход (%)	Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	96	99	100		12
H	14F													0.2	79	83	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

Fig. 14A

Образец №	Активный материал			Первичная матрица			ПАВ №1			Вторая матрица			Время (мин)	Диаметр частиц						Изменения
	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу	Название	Масса (г)	% по весу		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	
A	G	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				20	0.116	86	96	98	96	96	G
B	G	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				37	0.251	79	96	100	100	100	1,F
C	H	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				30	0.312	72	89	94	94	96	1,F
D				LAC	315.6	96.8	S	10.5	3.2				30							D
E	G	0.68	6.8	D	9.32	93.2														
F	H	0.68	6.8	D	9.32	93.2														
G	Mel													8.791	0	0	0	1.8	7.1	1
H	Mel													2.824	0	0	0	2	28	1
I				LAC	741.0	74.1	S	11.0	1.1	TA	247.0	24.7								
J	N	112.4	13.0	I	752.4	87.0								1.075	12	18	27	47	76	
K	IND	130.0	13.0	LAC	645.0	64.5	S	10.0	1.0	TA	215.0	21.5		0.21	48	62	71	78	93	
L	IND	130.0	13.0	LAC	645.0	64.5	S	10.0	1.0	TA	215.0	21.5		1.075	12	18	27	47	76	
M	IND																			
N	IND													5.253	0	0	0	1	09	
O	MEL	20.0	20.0	LAC	77.0	77.0	S	3.0	3.0				20	0.255	36	60	83	95		
P	MEL	15.0	15.0	LAC	82.0	82.0	S	3.0	3.0				15	0.2	45	67	86	96		
Q	MEL	10.0	10.0	LAC	87.0	87.0	S	3.0	3.0				30	0	28	47	73	92		A
R	SAL	3.0	1.0	LAC	294	98	LEC	3.0	1.0				60							
S	SAL	3.0	1.0	LAC	294.1	98	T80	3.3	1.0				30							
T	SAL	3.0	1.0	LAC	294	98	LEC	3.0	1.0				20							

Фиг. 15

Образец №	Прилипание порошка – масса остатка (мг)						Текучесть порошка – угол естественного откоса (°)		Диаметр частиц сухого порошка								
									d	d	d	D [4, 3]	% < 2.0 мкм	% > 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
	Средн.	%RSD	Средн.	%RSD	Средн.	Средн.	%RSD		(0.1)	(0.5)	(0.9)						
B	2.3	84.56	9.1	7.9	3				0.9	11.0	70.1	23.2	17.8	52.7	67.2		
C	1.3	31.22	3.8	86.6	4				0.8	10.2	67.6	21.6	18.6	50.6	70.1		
E	3.4	34.43	18.4	23.7	28												
F	3.9	54.84	10.5	37.6	42												
G	7.7	33.35	6.1	26.8	381				1.2	6.2	19.9	9.5	15.4	30.2	90.1		
H	18	86.2	69.7	97.4	54												
J	5.5	54.38	13.4	13.2	7	43	15.7		1.3	13.6	103.2	39.9	14.7	58.3	58.1		
K	3.3	61.94	8.2	16	5	35	15.8		1.3	11.4	58.0	21.1	13.8	53.5	85.5		
L	11.7	61.85	4.3	23.6	56	26	4.8		0.6	1.5	3.3	1.7	66.1	0.0	100.0		
M	10.9	52.93	38.3	66.9	83	43	5.1		0.5	2.0	5.3	2.5	50.8	0.6	100.0		
O									0.7	6.5	57.3	21.1	25.0	40.6	73.4		
P									0.7	5.9	49.6	18.7	27.0	38.2	76.0		
Q									0.8	6.8	50.9	20.9	24.2	41.2	74.4		
S									1.3	8.4	42.2	15.5	13.7	44.1	74.2		
T									1.3	12.5	61.7	23.1	14.0	55.1	61.4		

Фиг. 16

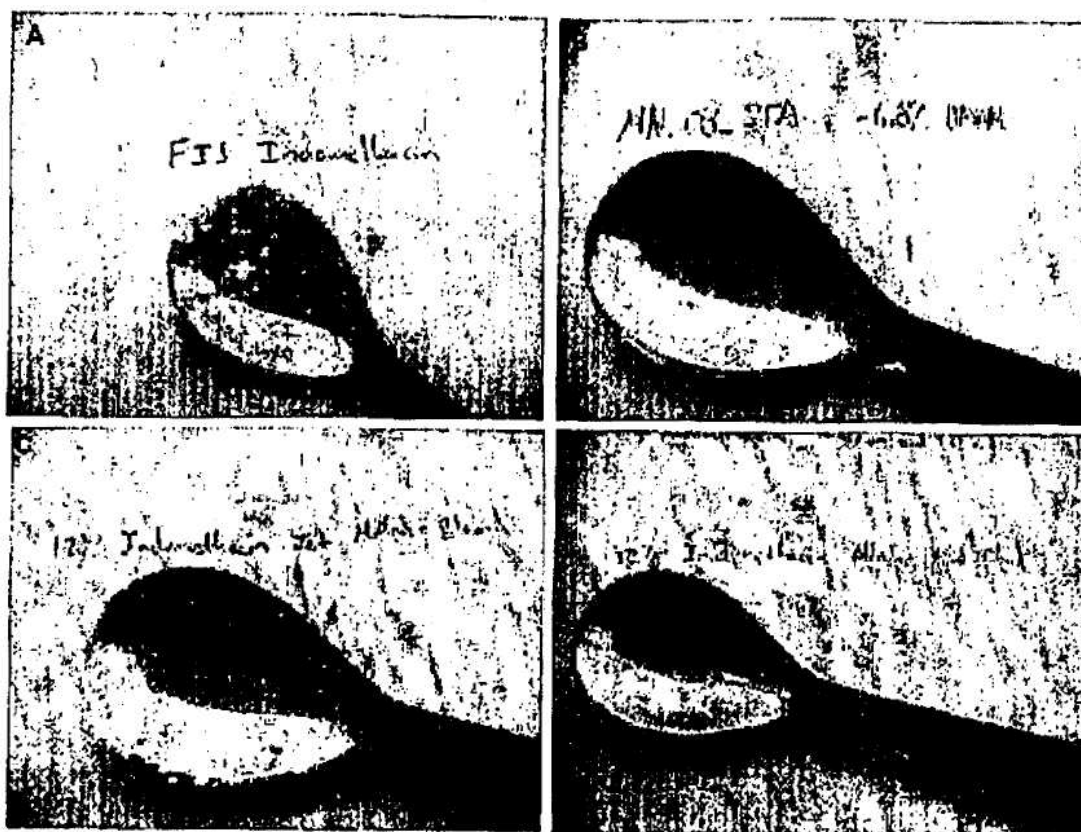


Fig. 17

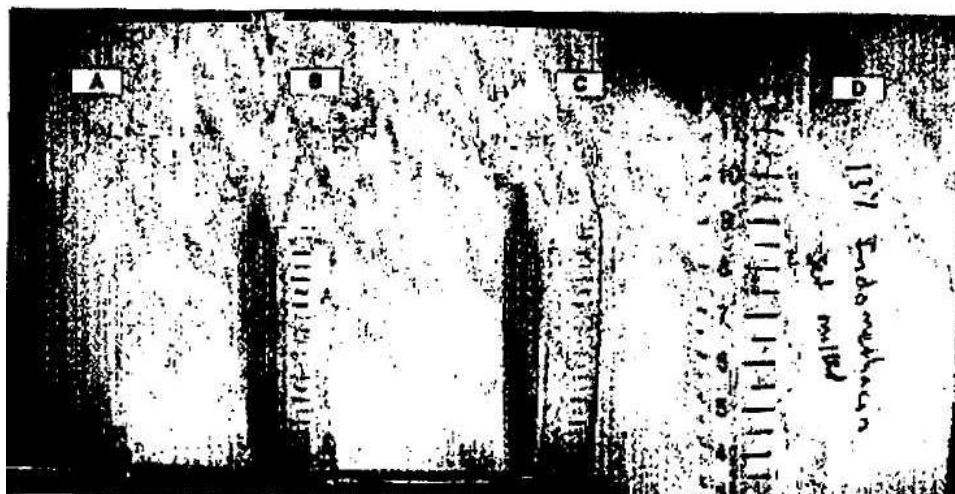
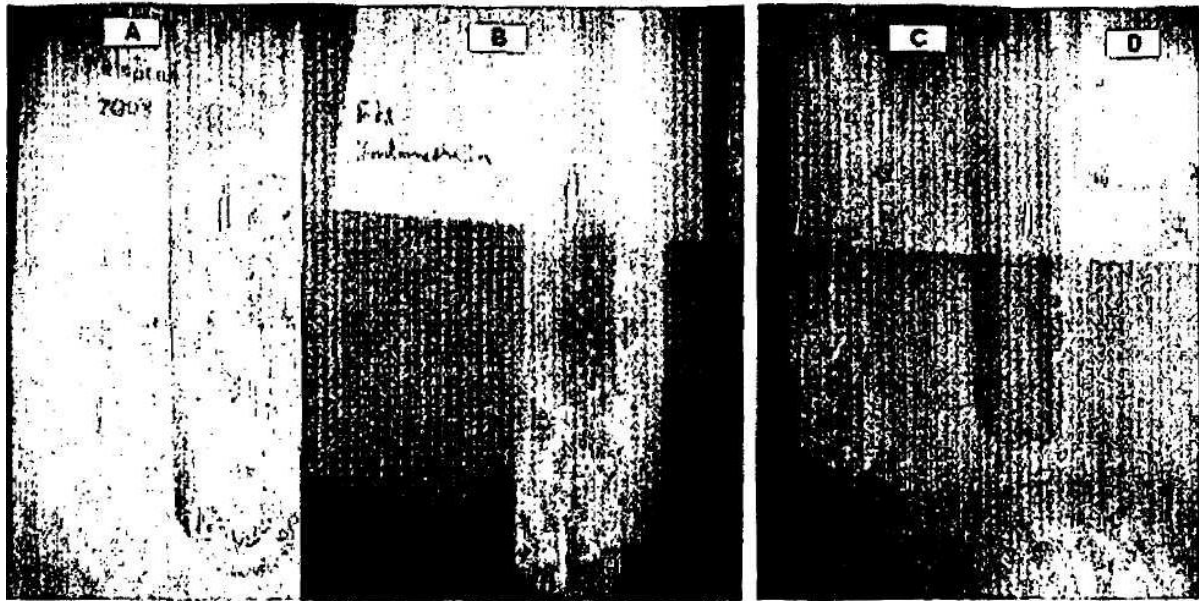


Fig. 18





Фиг. 19

Образец №	Средняя объемная плотность (г/мл)	Средняя объемная плотность после утряски (г/мл)	Основная энергия потока (мДж)	Удельная энергия (мДж/г)	Перепад давления, PD15 (мБар)	Сжимаемость (CPS 18)
B	0.42	0.77				
C	0.43	0.80				
E	0.40	0.85				
F	0.43	0.91				
G	0.45	0.89				
H	0.26	0.51				
J	0.47	0.71	445	9	21	24
K	0.47	0.73	370	7	6	17
L	0.23	0.34	682	15	47	27
N	0.19	0.3	654	18	14	37

Фиг. 20

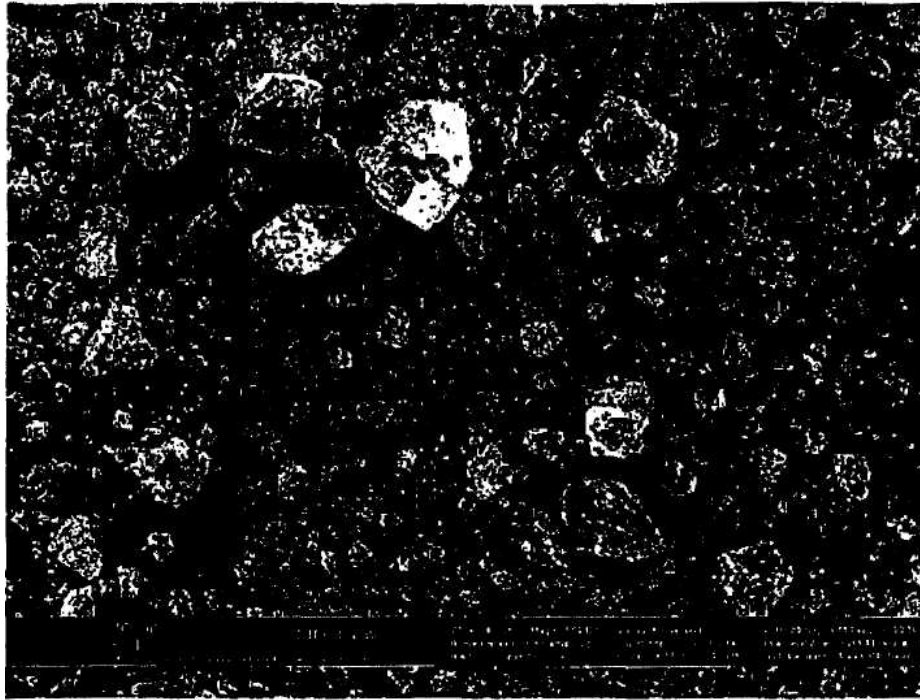


Fig. 21

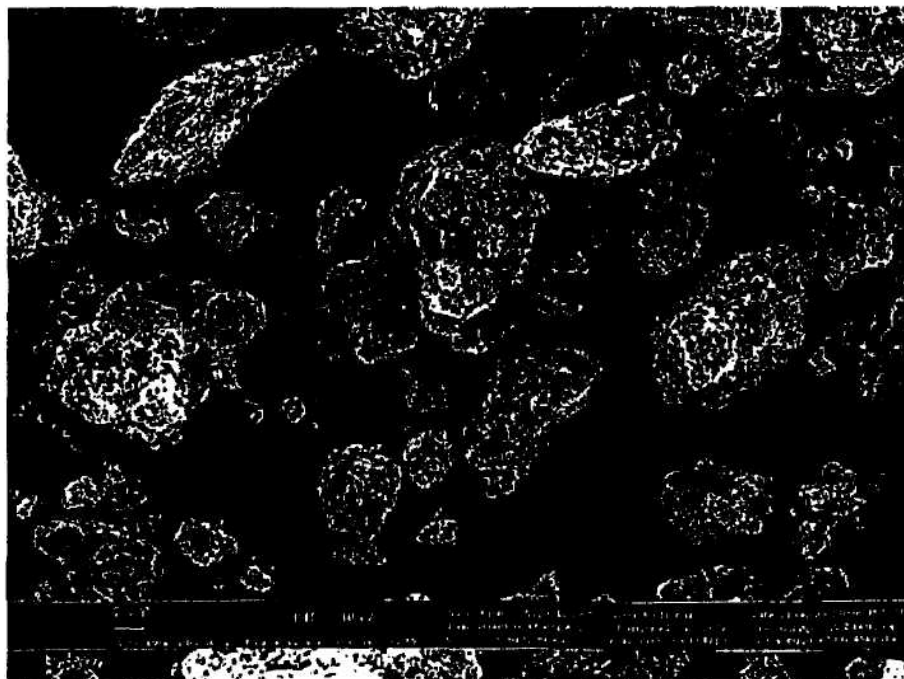


Fig. 22

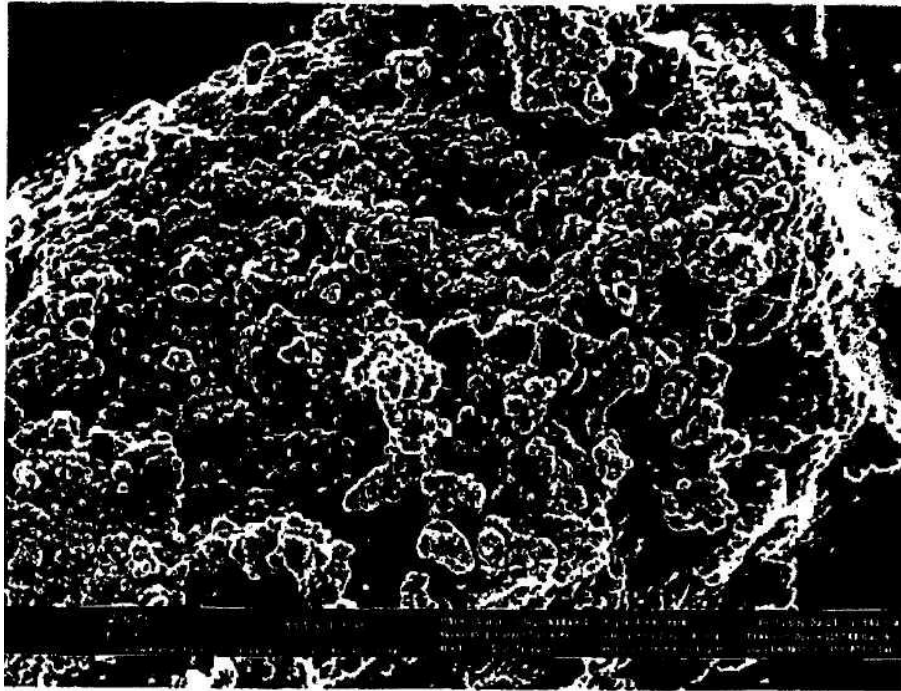


Fig. 23

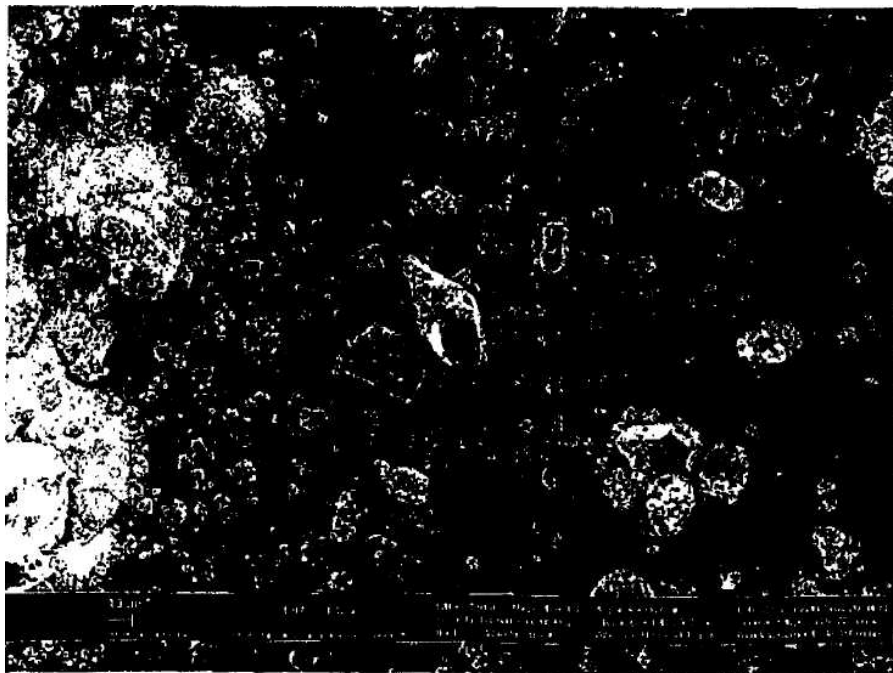


Fig. 24



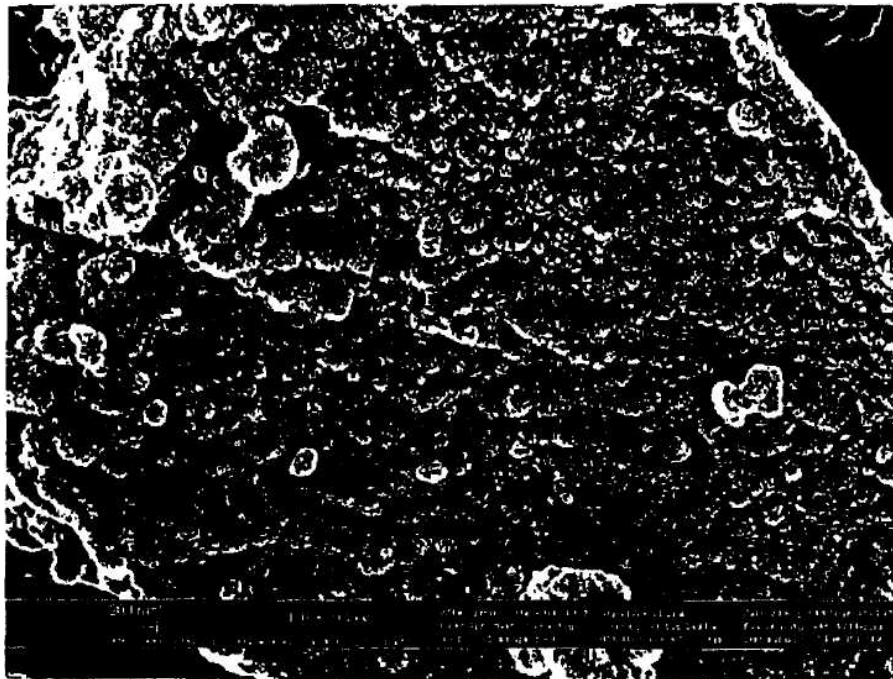


Fig. 25

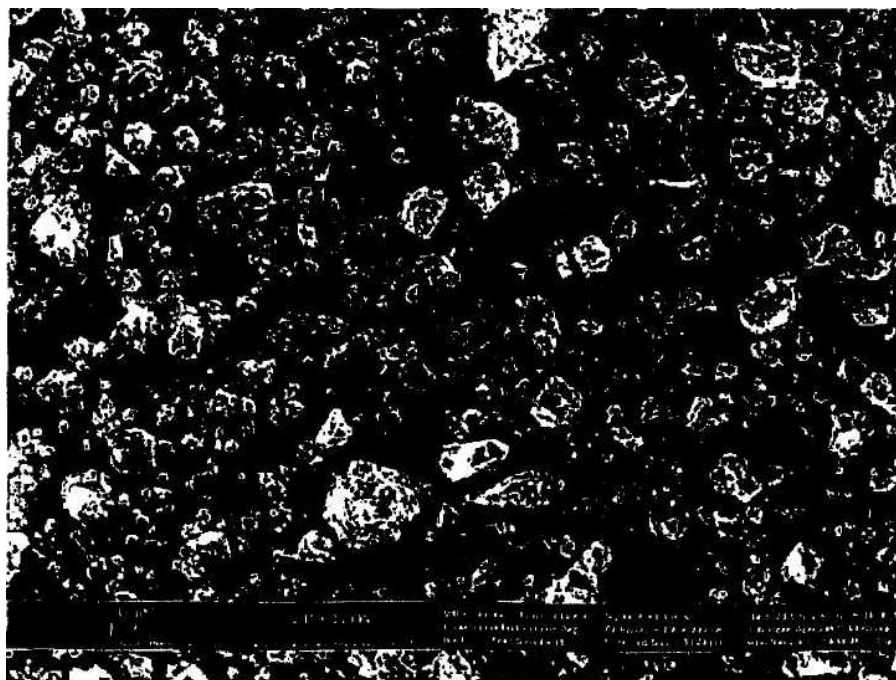


Fig. 26

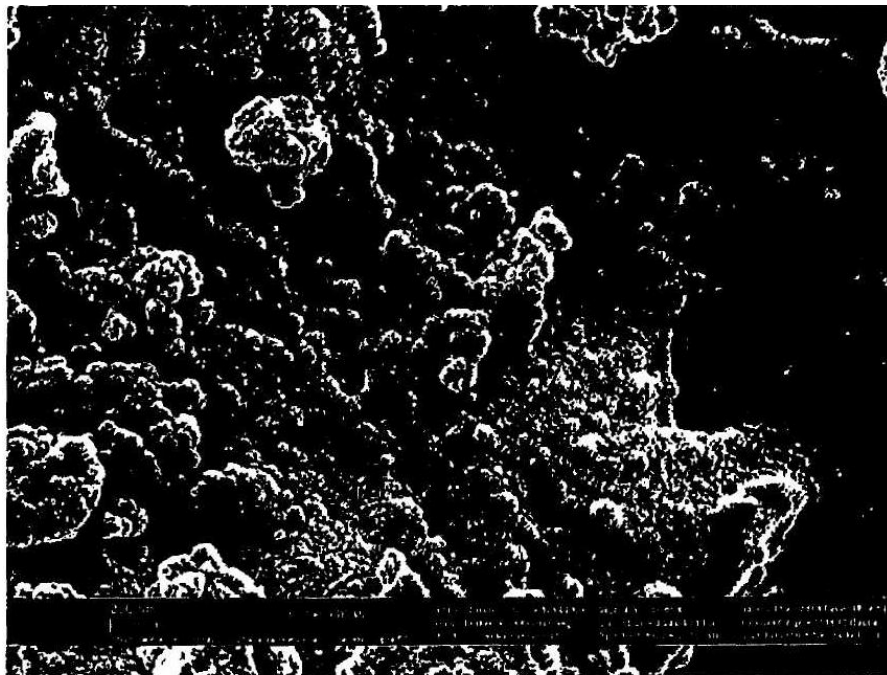


Fig. 27

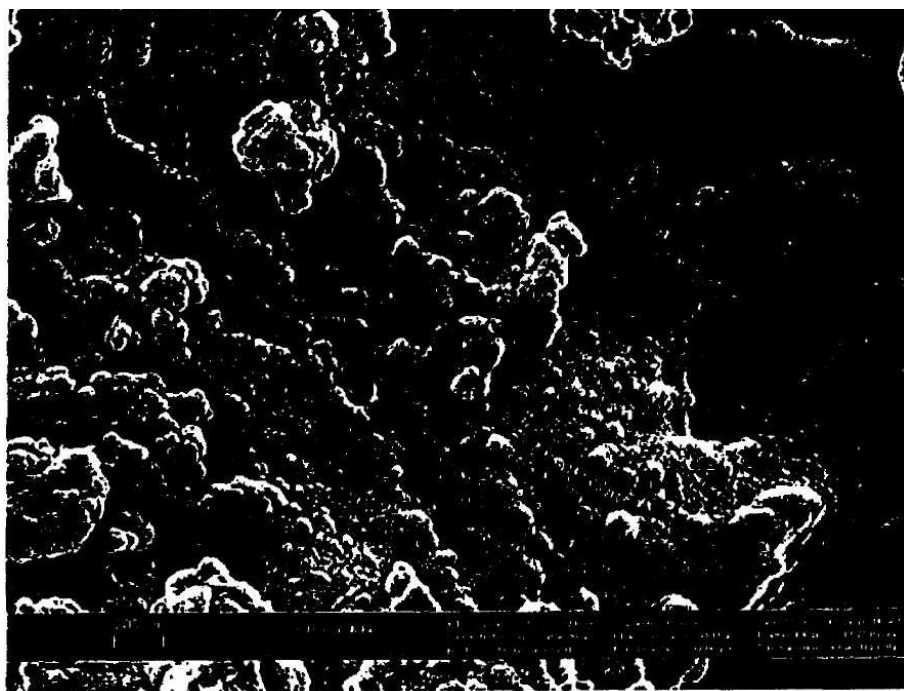


Fig. 28

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601