



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110772** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 31/192** (2006.01)**A61K 31/196** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 13805</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Додд Аарон (AU),</b> <b>Майзер Фелікс (AU),</b> <b>Расселл Едріан (AU),</b> <b>Норрет Марк (AU),</b> <b>Бош Х. Уілл'ям (US),</b> <b>Каллахан Метт (AU)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.04.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>АЙСЬЮТІКА ПТІ ЛТД,</b> 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia (AU)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.02.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2009901741,</b> <b>61/172,301</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/000042 A1, 03.01.2008 WO 2006/069419 A1, 21.06.2007 WO 2007/070851 A2, 21.06.2007 WO 2007/070852 A2, 21.06.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.04.2009,</b> <b>24.04.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>AU,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2016, Бюл.№ 4</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/AU2010/000465,</b> <b>23.04.2010</b>	

**(54) СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК РОЗЧИНЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОГО МАТЕРІАЛУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу за допомогою процесів сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу з розмелюванням подрібнюючим середовищем (матрицею) у млині, що містить велику кількість розмелювальних тіл, протягом часу, достатнього для одержання частинки біологічно активного матеріалу, диспергованих в принаймні частково розмеленому подрібнюючому середовищі.

UA 110772 C2

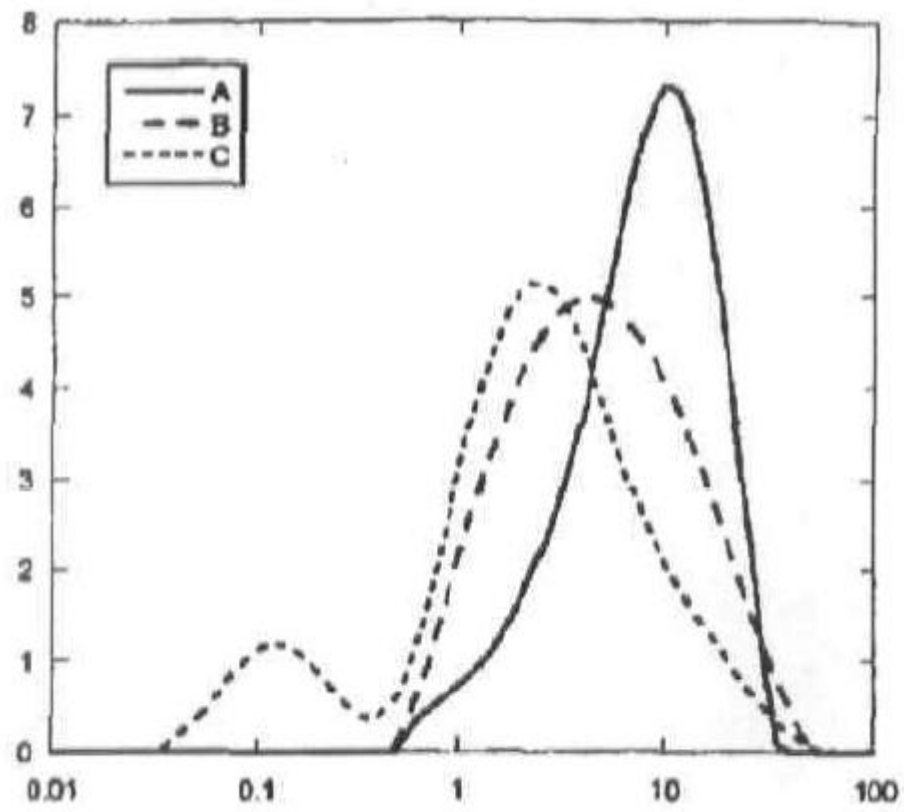


Fig. 1

Цей винахід стосується до способів покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу. Цей винахід відноситься також до біологічно активних матеріалів у формі часток, отриманих зазначеними способами, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості зазначених біологічних матеріалів, використовуваних у вигляді зазначених медикаментів.

#### Рівень техніки

Погана біодоступність представляє істотну проблему для розробки терапевтичних композицій, особливо, матеріалів, що містять біологічно активні речовини, погано розчинні у воді при фізіологічних значеннях pH. Біодоступність активного матеріалу – це ступінь, у якому активний матеріал стає доступним для цільових тканин організму після системного введення, наприклад, орального або внутрішньовенного. На біодоступність впливають багато факторів, включаючи форму дозування і розчинність та швидкість розчинення активного матеріалу.

Погано і повільно розчинні у воді речовини, як правило, видаляються зі шлунково-кишкового тракту до їхнього всмоктування і попадання в кровообіг. 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 струминному млині, що дозволяє одержати частки діаметром приблизно від 1 до 50 мікронів (1000-50000 нм).

На 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 і покращують його 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 комплексують речовин, мікроемульсій, надкритичних рідин і виробництво твердих дисперсій або розчинів. Для покращення складу певного терапевтичного засобу 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 стійкості і можливості рекристалізації матеріалу.

Як правило, такі методики одержання фармацевтичних композицій є складними. Наприклад, основною технічною складністю, з якої 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 фармацевтичного засобу, що включає дуже тонке подрібнювання, полімеризацію і спільне диспергування. Однак такі методики страждають низкою недоліків, включаючи, як мінімум, неможливість одержання досить маленьких часток, таких, як частки, одержувані при механічному розмелюванні, 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 і подрібнення. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні і зменшення середнього розміру часток. У патенті США № 6 634 576 наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для одержання синергичної (взаємно посилюючої) суміші.

У Міжнародній заявці на патент PCT/AU2005/001977 ("Композиції наночастинок 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 наночастинок, диспергованих у матриці носія. Механохімічний синтез, обговорюваний у Міжнародній заявці на патент PCT/AU2005/001977, відноситься до використання механічної енергії для активації, ініціювання або сприяння хімічній реакції, трансформації кристалічної структури або зміні фазового стану матеріалу або суміші матеріалів, наприклад, за рахунок перемішування реакційної суміші в присутності розмелювального 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 PCT/AU2007/000910 ("Способи готування біологічно активних сполук у вигляді наночастинок") описується, серед іншого, спосіб сухого розмелювання ралоксифену з лактозою і NaCl, що дозволяє одержувати наночастки ралоксифену без значних проблем, пов'язаних з агрегацією часток. Одним з обмежень такого методу служить верхня межа вмісту активного інгредієнта, який можна успішно подрібнити до наночастинок. Для деяких ліків, що містять велику кількість активної речовини, цей факт може обмежити можливості виробництва комерційно вигідних форм дозування.

Цей винахід представляє способи покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу, що дозволяють подолати проблеми, що виникають при використанні існуючих технологій, або забезпечити альтернативну технологію.

Одним із прикладів областей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим болем. Багато болезаспокійливих засобів, такі як мелоксикам (що продається під маркою мобік® фармацевтичною компанією Boehringer Ingelheim), борються із хронічним болем, але їх слід приймати щодня для підтримки терапевтичного рівня ліків в 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), так що спосіб, що забезпечує краще розчинення ліків, такий як пропонується в 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 використовувати для лікування не хронічного, а гострого болю. Що стосується мелоксикаму, то можна було б одержали ліки, які можна 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 його 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 біодоступності матеріалів, які погано або повільно розчиняються у воді, галузі використання способів, пропонованих цим винаходом, не обмежуються покращенням біодоступності, про що свідчить представлений нижче опис винаходу.

Крім того, хоча передумови цього винаходу обговорюються, у значній мірі, у контексті покращення біодоступності терапевтичних або фармацевтичних сполук, галузі застосування способів, представлених у цьому винаході, явно цим не обмежуються. Наприклад, як ясно помітно 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, цей винахід можна був би застосувати до матеріалів, що містять біологічно активну сполуку, таких як, серед іншого, терапевтичні або фармацевтичні сполуки, нутрицевтики або живильні речовини, продукти для комплементарної медицини, такі як активні компоненти рослин або інші природні матеріали, 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 рослинні 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, використовуваних у відповідних областях. Наприклад, якщо матеріал, що є предметом цього винаходу, споживається усередину (орально), активний компонент буде мати більшу біодоступність.

Сутність винаходу

Один з предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням того, що характеристики розчинення біологічно активного матеріалу можна поліпшити, якщо розмолоти частки активного матеріалу, використовуючи сухе розмелювання, до розміру більше 1мкм. Одним дивним аспектом цього винаходу є те, що характеристики розчинення біологічно активного матеріалу можна поліпшити без істотного зменшення розміру часток, або одержуючи наночастки такого матеріалу. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що кристалічність активного матеріалу не змінюється, і матеріал не стає аморфним, але характеристики розчинення такого біологічно активного матеріалу покращуються. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що характеристики розчинення біологічно активного матеріалу покращуються без потреби у використанні поверхнево-активної речовини або стабілізатора. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що характеристики розчинення біологічно активного матеріалу покращуються без потреби у використанні розпушувача під час процесу розмелювання.

Отже, першим предметом цього винаходу є спосіб покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу, що включає процеси сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу з розмелюванням подрібнюючим середовищем (матрицею) у млині, що містить велику кількість розмелювальних тіл, протягом часу, достатнього для одержання часток біологічно активного матеріалу, диспергованих в, принаймні, частково розмеленому подрібнюючому середовищу.

В одному із бажаних варіантів здійснення цього винаходу середній діаметр часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або більше ніж 1 мкм. Більш бажано, середній діаметр часток біологічно активного матеріалу можна зменшити на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %. Більш бажано, середній діаметр часток попадає в діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1-5 мкм і 1-2 мкм.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) діаметр часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або більше ніж 1 мкм, дорівнює або більше ніж 2 мкм. Більш бажано, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 1 мкм, дорівнює відсотку, обраному з наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %. В альтернативному варіанті, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 2 мкм, дорівнює відсотку, обраному з наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) розмір часток біологічно активного матеріалу можна зменшити на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) розмір часток попадає в діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1мкм і 1-2 мкм, 2мкм, 2-500 мкм, 2мкм, 2-200 мкм, 2мкм, 2-100 мкм, 2мкм, 2-20 мкм, 2-10 мкм, 2-7,5 мкм і 2-5 мкм.

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. Більш бажано, 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 становить аморфну речовину, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значно 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 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, феромагнетики і метали. Переважно, подрібнюючим середовищем служать 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 служать 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 розмелювальному пристрої механічно перемішується 1, 2 і 3 обертовими валами. Переважно, цей спосіб реалізується так, 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 із 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 й аналоги, гомологи і похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротеноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцевосудинні 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'яжучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні замінники, серцеві інотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона),

5

кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паразитопомітної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини.

10

Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить:

15

індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целекоксиб, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксидову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, манкозєб, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

15

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції.

15

Переважно, основні компоненти подрібнюючого середовища обрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза,

20

трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстро́за, 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 млоко, сухе знежирене млоко, інші тверді речовини та похідні млока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали

25

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 тарtrat, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тарtrat, яблучнокислий калій, калію аскорбат, натрію карбонат,

30

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,

35

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,

40

гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, 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-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір,

45

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, дізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен

60

(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.

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.), 5-40 % (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, подрібнюоче 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-лаурилсаркозин, 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 та 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), 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-лаурилсаркозин, 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 та 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), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді);

(с) маніт або маніт в 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, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристририлфенолетоксилат 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), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат 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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристририлфенолетоксилат 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), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат 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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 полуксамер 338, натрію лаурилсульфат і полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та 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, триетаноламінізодеканолфосфат (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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 полуксамер 407, натрію лаурилсульфат і полуксамер 338, натрію лаурилсульфат і полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та 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, триетаноламінізодеканолфосфат (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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 полуксамер 407, натрію лаурилсульфат і полуксамер 338, натрію лаурилсульфат і полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та 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, триетаноламінізодеканолфосфат (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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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).

(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, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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).

(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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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-лаурилсаркозин, 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 та 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 використовується допоміжний засіб для розмелювання або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжний засіб для розмелювання вибирається 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, поліетиленгліколі (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 та 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, алкіламинетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатов з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, діалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколю, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамиди,

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

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають із 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, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полоксамер 188, полоксамер 407, 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, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію глихолат, 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 із наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти і 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 % (ваг./ваг.), 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, біологічно активний інгредієнт розмелюють з лактози моногідратом; манітом; глюкозою; мікрокристалічною целюлозою; винною кислотою; або лактози моногідратом і натрію додецилсульфатом.

Переважно, диклофенак розмелюють з лактози моногідратом. Переважно, мелоксикам розмелюють з манітом. Переважно, диклофенак розмелюють з манітом. Переважно, мелоксикам розмелюють з глюкозою. Переважно, диклофенак розмелюють з глюкозою. Переважно, мелоксикам розмелюють з мікрокристалічною целюлозою. Переважно, диклофенак розмелюють з мікрокристалічною целюлозою. Переважно, мелоксикам розмелюють з винною кислотою. Переважно, мелоксикам розмелюють з лактози моногідратом. Переважно, мелоксикам розмелюють з манітом. Переважно, диклофенак розмелюють з лактози моногідратом і натрію додецилсульфатом. Переважно, мелоксикам розмелюють з лактози моногідратом і натрію додецилсульфатом.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, вибирають із наступних речовин: стабілізатори поверхні, пов'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, та інші допоміжні речовини, необхідні для спеціальної доставки ліків. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають під час сухого розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають до активного розмелювального матеріалу і подрібнюючого середовища і потім обробляють у процесі механосинтезу. Механосинтетичне розмелювання приводить до того, що механічна енергія прикладається до порошку або суміші часток, розмір

яких міститься 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 усередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів, що полегшують розмелювання, є, серед іншого, 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 і 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 біологічно активного матеріалу, що перемелюється, і подрібнюючого середовища і далі обробляється в іншому розмелювальному 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 засіб, що полегшує розмел, додається до суміші біологічно активного матеріалу, що перемелюється, і подрібнюючого середовища за якийсь час до закінчення процесу розмелювання.

Переважно, засіб, що полегшує 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.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу, розпушувач вибирають із наступних речовин: ПВП із поперечними зшивками, кармелоза з поперечними зшивками і натрію гликолят крохмалю.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу характеристики розчинення вимірюваного зразка або прототипу покращуються на значення Х, причому: значення Х досягається через 10 хвилин, значення Х досягається через 10-20 хвилин, значення Х досягається через 10-30 хвилин, значення Х досягається через 10-40 хвилин, значення Х досягається через 10-50 хвилин, значення Х досягається через 20-30 хвилин, значення Х досягається через 20-40 хвилин, значення Х досягається через 20-50 хвилин, значення Х досягається через 30-40 хвилин, значення Х досягається через 30-50 хвилин, і значення Х досягається через 40-50 хвилин і значення Х визначається як концентрація, що дорівнює концентрації, яка досягається при розчиненні контрольного зразка або прототипу препарату біологічно активного матеріалу або сполуки за 60 хвилин.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу характеристики розчинення вимірюваного зразка або його прототипу покращуються на значення Y, причому: значення Y досягається через 5 хвилин, значення Y досягається через 10 хвилин, значення Y досягається через 10-15 хвилин, значення Y досягається через 10-20 хвилин, значення Y досягається через 10-25 хвилин, значення Y досягається через 15-20 хвилин, значення Y досягається через 15-25 хвилин, значення Y досягається через 20-25 хвилин, і значення Y визначається як концентрація, що дорівнює концентрації, яка досягається при розчиненні контрольного зразка (або прототипу препарату) біологічно активного матеріалу або сполуки за 30 хвилин.

Другим предметом цього винаходу є біологічно активний матеріал, отриманий способом, представленим у цьому описі винаходу, і композиція, що включає біологічно активний матеріал, представлений у цьому описі винаходу. Переважно, середній діаметр часток, визначений за середньою кількістю часток, дорівнює або більше 1 мкм. Переважно, середній діаметр часток біологічно активного матеріалу можна зменшити на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %. Переважно, середній діаметр часток попадає в діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1 мкм і 1-2 мкм. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або більше 1 мкм, дорівнює або більше 2 мкм. Переважно, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 1 мкм, дорівнює відсотку, обраному з наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %. Переважно, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 2 мкм, дорівнює відсотку, обраному з

- наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток знижений на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток попадає в
- 5 діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1 мкм і 1-2 мкм, 2 мкм, 12-500 мкм, 2 мкм, 2-200 мкм, 2 мкм, 2-100 мкм, 2 мкм, 2-20 мкм, 2 мкм, 2-7,5 мкм і 2-5 мкм. 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 %
- 10 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.
- 15 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 %
- 20 біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значно після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу.
- 30 Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди гербіциди, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти і аналоги, гомологи і похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротеноїди, 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,
- 40 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 іноotropні 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 паразитопомітної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби та ксантини. Переважно, біологічно активний
- 50 матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целекооксиб, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксоцтову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеб, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.
- 55 В одному з бажаних 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.
- 60

Третім 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

5 матеріалів подрібнюючого середовища, допоміжні засоби для розмелювання, суміші допоміжні засоби для розмелювання, засоби, що сприяють розмелюванню, і/або суміші засобів, що сприяють розмелюванню, 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 діаметр часток, визначений за середньою кількістю часток, дорівнює або

10 більше ніж 1 мкм. Переважно, середній діаметр часток біологічно активного матеріалу знижений на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %. Переважно, середній діаметр часток попадає в діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20

15 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1 мкм і 1-2 мкм. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або більше ніж 1 мкм, дорівнює або більше ніж 2 мкм. Переважно, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 1 мкм, дорівнює відсотку, обраному з наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %. Переважно, відсоток часток, середній діаметр яких (визначений за об'ємом часток) перевищує 2 мкм,

20 дорівнює відсотку, обраному з наступних: 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток знижений на менше ніж 5 %, менше ніж 10 %, менше ніж 20 %, менше ніж 30 %, менше ніж 40 %, менше ніж 50 %, менше ніж 60 %, менше ніж 70 %, менше ніж 80 %, менше ніж 90 %, менше ніж 95 % і менше ніж 99 %. Переважно, середній (медіанний) діаметр часток попадає в діапазон, обраний з наступних діапазонів: 1-1000 мкм, 1-

25 500 мкм, 1-300 мкм, 1-200 мкм, 1-150 мкм, 1-100 мкм, 1-50 мкм, 1-20 мкм, 1-10 мкм, 1-7,5 мкм, 1 мкм і 1-2 мкм, 2 мкм, 12-500 мкм, 2 мкм, 2-200 мкм, 2 мкм, 2-100 мкм, 2 мкм, 2-20 мкм, 2 мкм, 2-7,5 мкм і 2-5 мкм. 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 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину,

30 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. Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступені кристалічності біологічно активного матеріалу до того,

35 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 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 40 %

40 біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину.

45 Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значно після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: нові хімічні речовини, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти,

50 амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти та аналоги, гомологи і похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, каротеноїди, кортикостероїди, інгібітори еластази, протигрибкові засоби, протиракові засоби, протиблювотні засоби, знеболюючі засоби, серцево-судинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні

55 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, антимукарінові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні

60 засоби (снотворні та 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 та муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допаміненергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють

5 жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паразитопомітної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві 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:

10 індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целеококсиб, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксіоцтову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеп, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

Переважно, лікарські косметичні засоби, косметичні засоби, ліки для комплементарної

15 медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини і нутрацевтики вибирають із групи, що складається з: гліколеві кислоти, молочні кислоти, карагінан, мигдаль, червоне дерево, андрографіс метельчатий, аніс, ромашку англійську, абрикосові кісточки, листя мучниці, листя журавлини, листя чорниці, листя груші, бета-каротин, бузина чорна, чорна малина, чорна шкарлупа волоського горіха, ожина, ламінарія, блетила смугаста, насіння огірочника, бойзенова

20 ягода, бразильський горіх, корінь лопуха, екстракт іглиці понтійської, каламін, глюконат кальцію, календула, карнозна кислота, центела азіатська, деревне вугілля, плоди аврамова дерева, екстракт кореня цикорію, хітозан, холін, цикорій звичайний, ломініс 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,

25 гіркий апельсин, клопогон гронопомітний, котячий кіготь, ромашка, вітекс священний, журавлина, кульбаба, ехінацея, хвойник, бузина чорна, 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,

30 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, вівсяні пластівці, материнка, папайя, петрушка, корінь півонії, гранат, насіння коранджі, понгамія

35 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*, тимьян, куркума, валеріана лікарська, волоський горіх, листя білого чаю, ямс, гамамеліс, полин, деревій, валеріану, йохимбе, гарцинія, сметанне яблуко, дерева звичайна, спіруліна та шкірка дуріану.

40 Четвертим предметом цього винаходу є спосіб лікування людей, що потребують такого лікування, що полягає в призначенні людині ефективної кількості лікарського препарату, представленого в цьому описі винаходу.

П'ятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, представленій в цьому описі винаходу, що полягає в об'єднанні терапевтично ефективної

45 кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з фармацевтично прийнятним носієм для одержання фармацевтично прийнятної форми дозування.

Шостим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення ветеринарного продукту, що полягає в об'єднанні терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу,

50 отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії.

Сьомим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого

55 способом, представленим у цьому описі винаходу, 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,

60 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.

Майбутній аспект цього винаходу включає спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу, з прийнятними допоміжними речовинами для одержання препарату, такого як, серед іншого, гранули, що диспергуються у воді, гранули, що змочуються, порошок, що змочується, або порошок для обробки насіння, що використовується для готування сухого порошку або суспензії часток для використання в сільському господарстві. Переважно, продукт вибирають із групи, що містить гербіциди, пестициди, засоби для обробки насіння, антидоти для гербіцидів, регулятори росту рослин і фунгіциди. Іншим бажаним аспектом способу, що є предметом цього винаходу, є одержання порошоків активної речовини з великою площею поверхні. Такі порошки могли б забезпечити кращу ефективність у таких областях, як обробка насіння, у випадках, коли сухі порошки наносяться на насіння як фунгіциди, антидоти гербіцидів, регулятори росту рослин і для інших видів обробки. Більша площа поверхні забезпечить більшу активність на одиницю маси використовуваної активної речовини. В іншому бажаному 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 додаванням їх до води або інших розчинників. Оскільки такі суспензії будуть містити дуже маленькі частки, що мають велику поверхню, вони будуть мати, принаймні, три бажані особливості. По-перше, дуже маленькі частки, що мають велику поверхню, краще прилипають до поверхонь, таким як листя і вся зелень, на яку наноситься суспензія. Це приведе до кращої стійкості активної речовини до дії опадів і тривалішому строку 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 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. У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу порошок, отриманий шляхом розмелювання, надійде далі в технологічний процес вологого або сухого гранулювання, що зробить порошок сипучим і створюючим мало пилу і при цьому таким, що легко диспергується у воді або іншому розчиннику.

Переважно, біологічно активний матеріал є гербіцидом, пестицидом, засобом для обробки насіння, антидотом гербіцидів, регулятором росту рослин або фунгіцидом, обраним із 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, кадендазиму, кальцію полісульфіду, каптану, карбаматних фунгіцидів, кабендазіму, 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, дифеноконазолу, диметоморфу, дифеніламіну, дисульфіраму, етоксикіну, фамоксадону, фенамідону, флудіоксонілу, формальдегіду, фосетілу, фосетил-алюмінію, фурфуралу, гризеофульвіну, гексахлорбензолу, гексахлорбутадиєну, гексахлоропропену, гексаконазолу, імазалілу, імідаклопідіду, йодметану, іпродіону, сірчистого 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

фунгіцидів, піриметанілу, піримідинових фунгіцидів, піролових фунгіцидів, хінолинових  
 фунгіцидів, хінонових фунгіцидів, натрію азиду, стрептоміцину, сірки, тебуканазолу,  
 тіабендазолу, тіомерсалу, толнафтату, толілфлуаніду, тріадімерсолу, трібутиліноксиду,  
 тріфлосістробіну, тріфлумурону, ундециленової кислоти, фунгіцидів на основі сечовини,  
 5 вінклозоліну, зираму, 3-дигідро-3-метилу-1, 3-тіазол-2-іліденксилідену, складних ефірів 4-D,  
 складних ефірів 4-DB, 4-паратіонметилу, ацетаміприду, аклоніфену, акрінатріну, алахлору,  
 алетрину, альфа-циперметрину, алюмінію фосфіду, амітрази, анілофосу, азаконазолу,  
 азинфос-етилу, азинфос-метилу, беналаксилу, бенфлураліну, бенфуракарбу, бенфуресату,  
 бенсулідіду, бензоксимату, бенхоілпропетилу, бетацифлутрину, бета-циперметрину, біфеноксу,  
 10 біфентрину, бінапакрилу, біоалетрину, біоалетрину S, біоресметрину, бітеранолу, бродифакуму,  
 бромфосу, бромпропілату, бромоксинілу, складних ефірів бромоксинілу, бупірімату,  
 бупрофезіну, бутакарбоксиму, бутахлору, бутаміфосу, бутоксикарбоксіну, бутраліну, бутилату,  
 кальцію сульфату, камбдацигалотрину, карбетаміду, карбоксіну, хлордимеформу,  
 15 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,  
 20 диклофопметилдіетатилу, дикофолу, дифенокназолу, диметаклору, диметомофу,  
 диніконазолу, динітраміну, динобутону, діоксабензафосу, діоксакарбу, дисульфотону,  
 диталімфосу, додеморфу, додину, едифенфосу, емаектину, емфентрину, ендосульфону,  
 ЕФН-етіофенкарбу, епоксиконазолу, есфенвалерату, еталфураліну, етофумесату, етопрофосу,  
 етоксietiлу, етофенпроксу, етридіазолу, етримфосу, фамоксадону, фенаміфосу, фенаримолу,  
 25 феназахіну, фенітротіону, фенобукарбу, феноксапропетилу, феноксикарбу, фенпропатрину,  
 фенпропідину, фенпропіморфу, фентіокарбу, фентіону, фенвалерату, флуазифопу,  
 флуазифопу-Р, флухлораліну, флуцитринату, флуфеноксиму, флуфеноксурону, флуметраліну,  
 флуородіфену, флуороглікофенетилу, складних ефірів флуороксіпіру, флуреколбутилу,  
 флуорохлораліну, флусилазолу, формотіону, гамма-гексахлороциклогексану, галоксифопу,  
 30 галоксифопметилу, гексафлумурону, гідропрену, імібенконазолу, індоксакарбу, складних ефірів  
 іоксинілу, ізофенфосу, ізопрокарбу, ізопропаліну, ізоксатіону, малатіону, манебу, складних  
 ефірів 2-метил-4-хлорфеноксioцтової кислоти, складних ефірів мекопроп-Р, мефосфолану,  
 метальдегіду, метидатіону, метомілу, метопрену, метоксихлору, метолахлору, мевінфосу,  
 моналідіду, миклобутанілу, N-2, напропаміду, нітрофену, нуаримолу, оксидіазону,  
 35 оксикарбоксіну, оксифторфену, пенконазолу, пендиметаліну, перметрину, фенізофаму,  
 фенмедифаму, фенотрину, фентоату, фосалону, фосфолану, фосмету, складних ефірів  
 піклораду, пірімікарбу, піріміфосетілу, піріміфосметилу, претилахлору, прохлоразу,  
 профенфосу, профлураліну, промеккарбу, пропахлору, пропанілу, пропахфосу, пропахізафопу,  
 пропаргіту, пропетамфосу, піметрозину, пірахлофосу, піридату, піріфеноксу, хіналфосу,  
 40 хізалофопу-Р, ресметрину, спинетораду J, спинетораду L, спиносаду А, спиносаду В, тау-  
 флувалінату, тебуканазолу, тебуфенозиду, тефлутрину, темефосу, тербуфосу,  
 тертрахлоринфосу, тетраконазолу, тетрадифону, тетраметрину, тіаметоксаму,  
 толклофосметилу, тралометрину, тиадимефону, тріадіменолу, триазофосу, складних ефірів  
 триклопіру, тридеморфу, трідіфану, трифлумізолу, трифлураліну, кsilікарбу, 3-дигідро-3-  
 45 метил-1, 3-тіазол-2-іліденксилідену, складних ефірів 4-D, складних ефірів 4-DB, 4-  
 паратіонметилу, ацетаміприду, ацетохлору, аклоніфену, акрінатріну, алахлору, алетрину,  
 альфа-циперметрину, алюмінію фосфіду, амітрази, анілофосу, азаконазолу, азинфос-етилу,  
 азинфос-метилу, беналаксилу, бенфлураліну, бенфуракарбу, бенфуресату, бенсулідіду,  
 бензоксимату, бенхоілпропетилу, бетацифлутрину, бета-циперметрину, біфеноксу, біфентрину,  
 50 бінапакрилу, біоалетрину, біоалетрину S, біоресметрину, бітеранолу, бродифакуму, бромфосу,  
 бромпропілату, бромоксинілу, складних ефірів бромоксинілу, бупірімату, бупрофезіну,  
 бутакарбоксиму, бутахлору, бутаміфосу, бутоксикарбоксіну, бутраліну, бутилату, кальцію  
 сульфату, камбдацигалотрину, карбетаміду, карбоксіну, хлордимеформу, хлорфенвинфосу,  
 хлорфлуразурону, хлормефосу, хлорнітрофену, хлорбензилату, хлорофоксиму, хлорпропілату,  
 55 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,  
 60 диметаклору, диметомофу, диніконазолу, динітраміну, динобутону, діоксабензафосу,

діоксакарбу, дисульфотону, диталімфосу, додеморфу, додину, едифенфосу, емабектину, емфентрину, ендосульфону, ЕФН-етіофенкарбу, епоксиконазолу, есфенвалерату, еталфураліну, етофумесату, етопрофосу, етоксietiлу, етоксiхiну, етофенпроксу, етридіазолу, етримфосу, фенаміфосу, фенаримолу, феназахіну, фенітротіону, фенобукарбу, феноксапропетилу, феноксикарбу, фенпропатрину, фенпропидіну, фенпропиморфу, фентіокарбу, фентіону, фенвалерату, флуазифолу, флуазифолу-Р, флухлораліну, флуцитринату, флуфеноксиму, флуфеноксурону, флуметраліну, флуородіфену, флуороглікофенетілу, складних ефірів флуороксіпіру, флуреколбутилу, флуорохлораліну, флусилазолу, формотіону, гамма-гексахлороциклогексану, галоксифолу, галоксифопметилу, гексафлумурону, гідропрену, імібенконазолу, індоксакарбу, складних ефірів іоксінілу, ізофенфосу, ізопрокарбу, ізопропаліну, ізоксатіону, малатіону, манебу, складних ефірів 2-метил-4-хлорфеноксiоцтової кислоти, складних ефірів мекопроп-Р, мефосфолану, метальдегіда, метидатіону, метомілу, метопрену, метоксiхлору, мевінфосу, моналіду, міклобутанілу, міклобутанілу, N-2, напропаміду, нітрофену, нуаримолу, оксадіазону, оксикарбоксину, оксифторфену, пенконазолу, перметрину, фенізофаму, фенмедіфаму, фенотрину, фентоату, фосалону, фосфолану, фосмету, складних ефірів піклораму, пірімікарбу, піримифосетилу, піримифосметилу, претілахлору, прохлоразу, профенофосу, профлураліну, промекарбу, пропахлору, пропанілу, пропафосу, пропахізафолу, пропаргіту, пропетамфосу, піметрозину, піридату, пірифеноксу, хіналфосу, хізалофолу-Р, ресметрину, спинетораму J, спинетораму L, спиносаду А, спиносаду В, тау-флувалілату, тебуфенозиду, тефлутрину, темфосу, тербуфосу, тетрахлоринфосу, тетраконазолу, тетрадифолу, тетраметрину, тіаметоксаму, толклофосметилу, тралометрину, триадіменолу, триазофосу, складних ефірів триклопіру, тридеморфу, трідіфану, трифлумізолу, трифлураліну, ксилікарбу та будь-яких комбінацій зазначених речовин.

Восьмим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичного препарату, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу, з прийнятними допоміжними речовинами для одержання препарату, що може доставляти терапевтично ефективну кількість активної речовини в легеневу або носову область. Така сполука може бути, не обмежуючись цим, сухим порошком для оральної інгаляції в легені або сполукою для носової інгаляції. Переважно, у способі виготовлення такої фармацевтичної сполуки використовується лактоза, маніт, цукроза, сорбіт, ксиліт або інші цукри або поліолі 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 аерозолі, і такий матеріал підходить для способів доставки активної речовини в необхідну область, включаючи методи доставки в легені та в ніс.

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 готувати 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 і переваги цього винаходу стануть очевидними для фахівців у даній галузі при вивченні наступного опису винаходу.

Короткий опис фігур

Фігура 1 представляє гранулометричний склад мелоксикаму, розмеленого в лактозі протягом 1 хвилини (В) або 2 хвилин (С), відповідно, у порівнянні з гранулометричним складом мелоксикаму (А), доступного на ринку.

Фігура 2 представляє розчинення мелоксикаму, розмеленого в лактозі протягом 1 хвилини (В) або 2 хвилин (С), відповідно, у порівнянні з розчиненням мелоксикаму (А), доступного на ринку.

Фігура 3 представляє гранулометричний склад диклофенаку, розмеленого в лактозі протягом 1 хвилини (В) або 2 хвилин (С), відповідно, у порівнянні з гранулометричним складом диклофенаку (А), доступного на ринку.

Фігура 4 представляє розчинення диклофенаку, розмеленого в лактозі протягом 1 хвилини (В) або 2 хвилин (С), відповідно, у порівнянні з розчиненням диклофенаку (А), доступного на ринку.

5 Фігура 5 представляє криві диференціальної скануючої калориметрії для маніту, 10 % мелоксикаму, розмеленого з манітом протягом 2 хвилин (приклад 3) і 20 % мелоксикаму, розмеленого з манітом протягом 2 хвилин (приклад 11).

10 Фігура 6 представляє спектри рентгенівської дифракції для мелоксикаму (А), розмеленого лактози моногідрату (В), 20 % мелоксикаму, розмеленого з лактозою протягом 2 хвилин (приклад 10) (С) і 50 % мелоксикаму, розмеленого з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату протягом 10 хвилин (приклад 17) (D).

Фігура 7 представляє спектри рентгенівської дифракції для мелоксикаму (А), маніту (В), фізичної суміші 20 % мелоксикаму з лактозою (С) і 20 % мелоксикаму, розмеленого з манітом протягом 2 хвилин (приклад 11) (D).

15 Фігура 8 представляє спектри рентгенівської дифракції для 20 % диклофенаку, розмеленого з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату протягом 10 хвилин (А), 30 % диклофенаку, розмеленого з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату протягом 10 хвилин (приклад 12) (В), 40 % диклофенаку, розмеленого з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату протягом 10 хвилин (приклад 13) (С) і 50 % диклофенаку, розмеленого з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату протягом 10 хвилин (приклад 14) (D).

20 Фігура 9 представляє спектри рентгенівської дифракції для фізичної суміші 20 % диклофенаку з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату (А), 30 % диклофенаку з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату (В); 40 % диклофенаку з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату (С) і 50 % диклофенаку з лактозою і 1 % натрію додецилсульфату (D).

25 Фігура 10 представляє спектри рентгенівської дифракції диклофенаку кислоти (А), лактози моногідрату (В) і розмеленого лактози моногідрату (С).

Фігура 11 представляє спектри рентгенівської дифракції мелоксикаму (А), фізичної суміші 50 % мелоксикаму з лактозою 1 % натрію додецилсульфату (В) і розмеленого лактози моногідрату (С).

Докладний опис винаходу

30 Загальна інформація

35 Фахівці в даній галузі розуміють, що описаний тут винахід піддається й іншій зміним і модифікаціям, крім описаних у цьому документі. Слід розуміти, що всі такі зміни і модифікації входять в обсяг 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 і 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.

40 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, що перебувають у безпосередній близькості до значення, що визначає межу діапазону.

45 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 областях, до яких відноситься цей винахід.

50 У цьому описі винаходу, якщо контекст не вимагає іншого тлумачення, слово "містити в собі" або його похідні, такі як "становити" або "становлячи", слід розуміти як включення певного цілого або групи цілих, але не виключення будь-яких 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.

55 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 ліків, як концентрації ліків у крові.

5 Термін "придушує" містить у собі загальноприйняті значення, включаючи запобігання, обмеження, зниження, зупинку або обіг розвитку або ваги симптому. Тому цей опис винаходу включає призначення ліків як для терапевтичних, так і профілактичних цілей.

Термін "біологічно активний матеріал" означає біологічно активну сполуку або речовину, що включає біологічно активну сполуку. У цьому визначенні сполука, як правило, означає певний  
10 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 складішими та мати змішану хімічну структуру. Такі сполуки можуть мати тільки емпіричну  
15 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, фармацевтичні активні речовини, фунгіциди, пестициди, гербіциди, нутрицевтики, лікувальні та інші косметичні засоби, засоби для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини,  
20 біологічні засоби, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти. Речовиною, що містить біологічно активну сполуку, є будь-яка речовина, одним з компонентів якого 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  
25 речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, раковини та інші кістякові матеріали.

Кожної з термінів "біологічно активний", "активний", "активний матеріал" повинен мати таке ж значення, як і біологічно активний матеріал.

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

Розмір часток

Існує широкий набір методик, які можна використовувати для визначення розміру часток  
35 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  
40 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  
45 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, який 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 і лазерна дифракція, вимірюють різні властивості ансамблю часток. У результаті  
50 використання багатьох методик вимірювання буде отримано багато відповідей на питання "чому дорівнює діаметр часток?". Теоретично, різні параметри, вимірювані різними методиками, можна перетворити та порівняти, однак, це не практично для реальних систем часток. Тому  
55 діаметр часток, використовуваний для опису цього винаходу, буде наведений у вигляді двох різних наборів значень, отриманих цими двома зазвичай застосовуваними методиками вимірювання, щоб можна було робити вимірювання кожної з цих методик для подальшої оцінки у пов'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 більший або менший ніж таке значення. Медіанний діаметр часток часто записують як D50, D(0,50) або D[0,5], або аналогічно. 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; отже, D90 означає 90-ий процентиль, D95 – 95-ий процентиль і т.д. Приймаючи D90 як приклад, він часто записується як D(0,90), D[0,9], або аналогічно. При позначенні медіанного діаметра часток і Dx заголовна літера "D" може використовуватися так само, як і рядкова "d", і вони мають те саме значення. Іншим зазвичай використовуваним способом опису розподілу часток за розміром, вимірюваним 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 представляється часто як «% <», визначається як об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж певне значення, наприклад, % < 1000 нм. Термін "відсоток часток, діаметром більше", що представляється часто як «% >», визначається як об'ємний відсоток часток діаметром вище певного значення, наприклад, % > 1000 нм.

Розмір часток, використовуваних 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 слід 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, в якому розчиняється активний матеріал, але не розчиняється подрібнює середовище. Отже, маючи результати виміру 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 "сухий розмел" 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, використовуваних у цьому описі винаходу, наводяться 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 подрібнююче середовище може фізично руйнуватися в умовах помелу, використовуваних у способі, представленому в цьому описі винаходу. В одному з варіантів здійснення цього винаходу розмелене подрібнююче середовище має розмір часток, порівнянний з розміром часток біологічно активного матеріалу. В іншому варіанті здійснення цього винаходу розмір часток подрібнюючого середовища істотно зменшується при розмелюванні, але не до таких невеликих значень, як діаметр часток біологічно активного матеріалу.

Інші визначення окремих термінів, використовуваних у цьому описі винаходу, наводяться 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 покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу, що включає етапи:

сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу і придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить велику кількість розмелювальних тіл, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні в, принаймні, частково розмеленому подрібнюючому середовищі (матриці).

Суміш активного матеріалу і подрібнюючого середовища потім можна відокремити від що розмелювальних тіл і видалити із млина.

Відповідно до одного з предметів цього винаходу, суміш активного матеріалу і 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 стійкість до стирання та ерозії під час процесу сухого розмелювання. Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища і кількістю біологічно активного матеріалу у формі часток і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для покращення характеристик розчинення розмеленого 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, використовуваних у вигляді зазначених ліків.

Покращення характеристик розчинення

Цей винахід дозволяє одержати матеріал, що має покращені характеристики 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 і порівнянні результатів, отриманих для випробуваного і контрольного зразка. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в розчині

5 досягається за 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 ліки шляхом вимірювання концентрації випробуваної сполуки в плазмі протягом певного періоду часу і порівняння результатів, отриманих для випробуваної сполуки і контролю. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в плазмі досягається за короткий час, ніж максимальна концентрація контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращу біодоступність і 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 й 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 или 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 розчинної 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 вкладання порошку, що містить біологічно активний матеріал, у воду - 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, при необхідності, видалити або частково видалити подрібнююче середовище перед подальшою обробкою або готуванням 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 стійкість 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, дуже 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.

Аналогічно, як буде описано нижче, дуже значною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в способі, що є предметом цього винаходу, придатні також як носії для сільськогосподарських хімікатів, таких як пестициди, фунгіциди або гербіциди. Цей винахід включає способи виробництва сільськогосподарської хімічної композиції, що включає як частки біологічно активного матеріалу, так і подрібнююче середовище, або, у деяких випадках, біологічно активний матеріал, деяку порцію подрібнюючого середовища і отриману в такий спосіб сільськогосподарську хімічну композицію. Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелену подрібнюючим середовищем в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в готуванні ліків.

Аналогічно, 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.

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, тому що вони 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 більш тверде, ніж біологічно активний матеріал, і, отже, може покращувати характеристики розчинення біологічно активного матеріалу в умовах сухого розмелювання, використовуваного в цьому винаході. Не бажаючи обмежуватися певною теорією, вважають, що подрібнююче середовище, що піддається розмелюванню, 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 і кількістю біологічно активного матеріалу та ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для покращення характеристик розчинення біологічно активного матеріалу. Як правило, підбирається подрібнююче середовище, що не вступає в хімічні реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, використовуваних 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.

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 розмелювання, що є предметом цього винаходу, для полегшення утворення та утримання (у матриці) часток біологічно активного матеріалу, що має покращені характеристики розчинення. Точне значення необхідного ступеня руйнування залежить від певних властивостей подрібнюючого середовища (матриці) і біологічно активного матеріалу, співвідношення між кількістю біологічно активного

матеріалу і подрібнюючого середовища та гранулометричного складу біологічно активного матеріалу.

Фізичні властивості подрібнюючого середовища, необхідного для досягнення необхідного ступеня руйнування, залежать від конкретних умов розмелювання. Наприклад, більш тверде

5 подрібнює середовище може руйнуватися в значній мірі при використанні більше активного розмелювання.

Фізичні властивості подрібнюючого середовища, що мають відношення до ступеня руйнування такого середовища в умовах сухого розмелювання, включають твердість, стираність, вимірювану за твердістю, в'язкість руйнування і показник крихкості.

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

15 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 при розмелі.

20 Переважно, подрібнює 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.

Подрібнює середовище може бути неорганічною або органічною речовиною.

25 В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнює середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше наступних матеріалів: поліолі (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) 35 клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquacoat<sup>®</sup>), полівінілацетат фталат (Sureteric<sup>®</sup>), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT<sup>®</sup>) і поліметакрилати (Eudragit<sup>®</sup> і Acryl-EZE<sup>®</sup>), 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, 45 наприклад (не обмежуючись цим), натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, 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, 50 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), 55 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, 60 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, полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 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.

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює 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 зменшення розміру часток. 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.

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

Прикладами підходящих засобів, що полегшують розмелювання, служать поверхнево-активні речовини, полімери і неорганічні речовини, такі як двоокис кремнію (включаючи 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, яку можна зробити твердою. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полуксамери, полуксаміни, 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, алкіламінітоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеілового спирту етоксилати, конденсовані нафтралінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфенолы, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни,

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

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають із 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, полуксамер 188, полуксамер 338, полуксамер 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, 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, 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 із наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти та сополімери акрилової кислоти.

Переважно, концентрація засобу, 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, стійкість до стирання, і вузький розподіл по розмірах, і можуть включати, наприклад, кульки, виготовлені з хромованої сталі марки 52100, нержавіючої сталі марки 316 або 440 або високовуглецевої 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 густину. Підходящим значенням густини для розмелювального середовища є густина в 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.

Кращої скляним розмелювальним середовищем служать 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 служать переважно пластикові кульки, виготовлені з матеріалу, який можна вибрати з різноманітних асортиментів полімерних смол, що мають достатню твердість і крихкість, що дозволяє уникати відколів і розламів під час розмелювання, і стійкість 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 пов'язками, таких як полістирол, поперечно пов'язаний дивінілбензолом, сополімерів стиролу, поліакрилатів, таких як поліметилметакрилат, полікарбонатів, полиацеталей, полімерів і сополімерів вінілхлориду, поліуретанів, поліамідів, поліетиленів високої густини, 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 густину в діапазоні приблизно від 0,8 до 3,0 г/см<sup>3</sup>. Кращими є полімерні смоли з вищою густиною. Як альтернативу можна використовувати розмелювальне середовище у вигляді композитних часток, що 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, густина 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 низької здатності давати забруднення, простоти очищення та високої твердості.

#### Суше розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і подрібнююче 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 певного 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 обертальної осі з лезами, пропелером або крильчаткою, або лопатями на кінці, або при використанні комбінації таких дій.

Під час розмелювання, рух, що передається розмелювальним тілам, може привести до прикладання зусиль зсуву та до численних ударів і зіткнень значної інтенсивності між розмелювальними тілами та частками біологічного матеріалу і подрібнюючого середовища. На характер і інтенсивність сил, прикладених 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, густина, форма і 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 тощо.

5 Переважно, млин може повторно і безперервно докладати зусиль механічного здавлювання та зсуву 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  
10 тощо, включаючи невеликі млини. Розмелювальний 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 дробарки.

20 Біологічно активний матеріал

Біологічно активний матеріал містить активні сполуки, включаючи сполуки для використання у ветеринарії й 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,  
25 нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, і сільськогосподарські сполуки, такі як пестициди, гербіциди і фунгіциди, засоби, що підвищують схожість тощо.

До іншим біологічно активних матеріалів відносяться, серед іншого, харчові продукти, насіння, какао і тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, раковини та інші кістякові матеріали.

30 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.

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.

Біологічно активний матеріал звичайно 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.

Біологічно активні матеріали, що підходять для використання в цьому винаході, включають активні речовини, біологічні речовини, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові  
45 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, 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, протівірусні 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, допаміненергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти,  
50 парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паразитопомітної залози, простагландини,

радіофармацевтичні засоби, статеві гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби і засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини.

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

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 фахівцеві в даній області вибрати, практично, будь-які ліки, до яких можна застосувати спосіб, що є предметом цього винаходу.

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.

Не порушуючи загальної застосовності методу, що є предметом цього винаходу, більше конкретні приклади біологічно активних матеріалів включають, серед іншого: галоперидол (антагоніст дофамина), -ізопротеренола гідрохлорид ( $\beta$ -адренергічний агоніст), терфенадін (антагоніст  $H_1$ ), пропранолола гідрохлорид ( $\beta$ -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), фенамових 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, альфасалон, ацетилдигоксин, аналоги ацикловіру, альпростади́л, амінофостин, аніпаміл, антитромбін III, атенолол, азидотимідин, беклобрат, беклометазон, беломіцин, бензокаїн та його похідні, бета-каротин, бета-ендорфін, бета-інтерферон, безафібрат, біновум, піперидин, бромазепам, бромокриптин, буциндолол, буфломедил, бупівакаїн, бусульфам, кадразин, каптотезин, кантаксанти́н, каптоприл, кабамазепин, кабопрост, цефалексин, цефалотин, цефамандол, цефазедон, цефлуороксим, цефиненоксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефсулодин, цефтізоксим, хлорамбуцил, кромогліцинову кислоту, циклонікат, циглітазон, клонідин, кортексолон, кортикостерон, кортізол, кортізон, циклофосфамід, циклоспорин А та інші циклоспорини, цитарабін, дезокріптин, дезогестрел, складні ефіри декаметазону, такі як ацетат, дезоцин, діазепам, диклофенак, дідезоксіаденозін, дідезоксіінозін, дигітоксин, дигоксин, дигідроерготамін, гідроерготоксин, дилтіазем, антагоністи дофаміну, доксокубіцин, еконазол, ендразин, енкефалін, еналаприл, епопростенол, естрадіол, естрамустин, етофібрат, етопозид, фактор зсілості крові IX, фактор VIII, фелбамат, фенбендазол, фенофібрат, фексофенедин, флунаризин, флурбипрофен, 5-фторурацил, флуразепам, фосфоміцин, фосмидоміцин, фурсемід, галопаміл, гамма-інтерферон, гентаміцин, гепефрін, гліклазид, гліпізид, гризеофульвін, гаптоглобулін, вакцина проти гепатиту В, гідралазин, гідрохлортіазид, гідрокортізон, ібупрофен, ібупроксам, індинавір, індометацин, йодовані ароматичні рентгеноконтрастні засоби, такі як йодамід, іпратропія бромід, кетоконазол, кетопрофен, кетотіфен, кетотіфенфумарат, К-строфантин, лабеталол, лактобактеріальну вакцину, лідокаїн, лідофлазин, лізурид, лізурида гідромалеат, лоразепам, ловастатин, мефенамову кислоту, мелфалан, мемантин, месулергін, метерголін, метотрексат, метилдигоксин, метилпреднізолон, метронідазол, метизопринол, метипранолол, мелкефамід, метолазон, метопролол, метопролол тартрат, міконазол нітрат, міноксидил, мізопідазол, молсідомін, надолол, нафіверин, нафазатром, напроксен, природні інсуліни, незапіділ, нікардипін, нікорандил, ніфедипін, нілудипін, німодипін, нітразепам, нітрендипін, нітрокамптотезін, 9-9- нітрокамптотезін, оланзапин, оксазепам, окспренолол, окситетрациклін, пеніциліни, такі як пеніцилін G бенетамін, пеніцилін ПРО, фенілбутазон, пікотамід, пиндолол, піпосульфам, піретанід, пірибедил, піроксикам, пірпрофен, активатор плазминогену, преднізолон, преднізон, прегненолон, прокарабазин, прокатерол, прогестерон, проінсулін,



пропафенон, пропанолол, пропентофіллін, пропофол, пропранолол, ралоксифен, рифапентин, симвастатин, напівсинтетичні інсуліни, соберол, соматостатин та його похідні, соматропин, стиламін, сульфіналол гідрохлорид, сульфінпіразон, сулоктидил, супрофен, сульпростон, синтетичні інсуліни, талинолол, таксол, такотер, тестостерон, тестостерону пропіонат, тестостерону ундеканат, тетракан НІ, тиарамид НСІ, толметин, траніласт, триквілар, тромантадин НСІ, урокіназа, валіум, верапаміл, відарабин, відарабин фосфат натрієва сіль, вінбластин, вінбурин, вінкамін, вінкрисдин, віндезин, вінпроцетин, вітамін А, вітаміну Е сукцинат 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 покращеними характеристиками розчинення. 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), рофекоксиб та ібупрофен.

Як правило, біологічно активний матеріал може витримувати температури, що розвиваються при типовому сухому розмелюванні без охолодження, які можуть перевищувати 80 °С. Тому матеріали, що володіють температурою плавлення 80 °С 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 млину 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 більшим ніж 1 мкм.

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, що дорівнює або є більшим ніж 1 мкм.

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. Агломерати часток біологічно активного матеріалу, загальний розмір яких якого 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.

Час обробки

Переважно, біологічно активний матеріал і подрібнюоче середовище піддають сухому розмелюванню протягом найкоротшого часу, необхідного для утворення суміші біологічно активного матеріалу в подрібнювачому середовищі, так щоб біологічно активний матеріал мало покращені характеристики розчинення при відомості до мінімуму можливого забруднення

за рахунок розмелювання середовища і/або великої кількості розмелювальних тел. 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

5 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

10 подрібнюючого середовища, та інших параметрів, які можна експериментально оптимізувати.

Поєднання 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

15 правило, безпечним для фармацевтичних продуктів.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище відділяється від біологічно активного матеріалу. В одному варіанті, коли подрібнююче середовище розмелюється не повністю, немелена подрібнююче середовище відділяється від біологічно

20 активного матеріалу. В іншому варіанті, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від біологічно активного матеріалу.

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

25 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.

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, електростатичне поділ, магнітний поділ, центрифугування (поділ за густиною), гідродинамічний поділ, пінна флотація.

Переважно, етап відділення, принаймні, частини розмеленого подрібнюючого середовища від біологічно активного матеріалу може здійснюватися за допомогою таких засобів, як

35 селективне розчинення, промивання або сублімація.

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 вигляді в компоненті, що залишився, подрібнюючого середовища (матриці). У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу матриця, що має

40 низьку розчинність, служить функціональною допоміжною речовиною.

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, підходять для використання в ліках. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного

50 матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, частину розмеленого подрібнюючого середовища, отримані такими способами ліки і способи лікування тварин, включаючи людину, з використанням терапевтично ефективної кількості зазначеного біологічно активного матеріалу, що вводиться у вигляді зазначених ліків.

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.

Аналогічно, 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.

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 й подрібнюючого середовища можна відокремити від подрібнюючої матриці та видалити з млина. Відповідно до одному 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 стійкість 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 покращувати розчинення 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, використовуваних 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 навіпаки.

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 вводиться також засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Такі засоби, що полегшують розмелювання, що підходять для використання в цьому винаході, вибирають із наступних речовин: розріджувачі, поверхнево-активні речовини, полімери, пов'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 або інші допоміжні речовини, необхідні для спеціальної доставки ліків, такі як засоби та середовища, перелічені

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 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 вся подрібнююче середовище, концентрація часток у препараті може наблизитися до 100 % за вагою (залежно від наявності засобів, що полегшують розмел).

Композиції, одержувані відповідно до цього винаходу, не обмежуються включенням одного виду фармацевтично прийнятних матеріалів. Тому в композиції можуть бути присутнім трохи видом фармацевтично прийнятних матеріалів. Якщо в композиції присутні кілька видів фармацевтично прийнятних матеріалів, таку композицію можна готувати 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 в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в готуванні фармацевтично прийнятних композицій.

Використовуваний у цьому описі винаходу термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які і всі розчинники, середовища для диспергування, покриття, антибактеріальні і антигрибкові засоби, ізотонічні засоби і засоби, що сповільнюють всмоктування, і аналогічні фізіологічно сумісні засоби. Переважно, носій придатний для парентерального введення, внутрішньовенного, внутріперитонеального, внутрім'язового введення, призначення під язик, у легені, 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 кілька з наступних речовин:

(1) поверхнево-активні речовини і полімери, включаючи, серед іншого, поліетиленгліколь (ПЕГ), полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт, кросповідон, сополімери полівінілпіролідону з полівінілакрилатами, похідні целюлози, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилетилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлози фталат, поліакрилати і поліметакрилати, сечовину, цукри, полііоли та їхні полімери, емульгатори, арабінозу, крохмаль, органічні кислоти та їхні солі, вінілпіролідон і вініл ацетат; і/або

(2) сполучні засоби, такі як різні целюлози і полівінілпіролідон з поперечними пов'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

5 (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

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

(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

15 (11) розпушувачі; і/або

(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-лізинкарбонат і аргінінкарбонат), або бікарбонат (наприклад, натрію бікарбонат або калію бікарбонат); і/або

(13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Ліки, що є предметом цього винаходу, придатні для лікування тварин, і, зокрема, людини, як правило, повинні бути стерильними і стійкими в умовах виготовлення і зберігання. Ліки, що є предметом цього винаходу, які містять біологічно активний матеріал, можуть виготовлятися у вигляді твердої речовини, розчину, мікроемulsії, 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 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" стосується кількості біологічно активного матеріалу, необхідної для одержання терапевтичної реакції у тварини. Кількості, ефективні при такому використанні, залежать від: бажаного терапевтичного ефекту, методу введення ліки, концентрації біологічно активного матеріалу в ліках, бажаних 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 подрібнювачем 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 можуть 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.

Способи введення ліків, що містять біологічно активні матеріали

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

50 Тверді форми дозування для орального прийому включають капсули, 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 активного засобу, і більш бажано - у концентрації від 10 % до 75 %, дозволить одержати фармацевтично прийнятну нетоксичну оральну композицію.

55 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 ліофілізованого препарату стерильний розчин безпосередньо перед використанням.

Для аерозольного застосування ліків, що є предметом цього винаходу, переважно, поставляються разом з поверхнево-активною речовиною або полімером і розпорошуючою речовиною. 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, лінолевої, 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 розпорошуючу речовину. При бажанні може вводитися 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 лимфоїдна 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 пов'язується з іншими терапевтичною або імуногенною композиціями.

Як описувався 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.

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 активного засобу з високою біодоступністю.

Однієї з основних областей, 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, призначеного 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 області терапевтичного використання ліків, що є предметом цього винаходу, включають лікування випадання волосся, порушень статевої 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 області 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: мелоксикам (Dayang, Китай), диклофенак (Unique, Індія), лактози моногідрат (Capsulac 60, Meggle, Німеччина), маніт (Sigma-Aldrich, США), винна кислота (BDH, Великобританія), сорбіт (Sigma-Aldrich, США), глюкоза (Ajax Finechem, Австралія), мікрокристалічна целюлоза (Sigma-Aldrich, США)

5 В експериментах по розмелі використовувалися наступні млини

Для розмелювання використовували млин тонкого помелу Union Process (модель 1HD з камерою розмелювання ємністю 110 мл), обладнаний чотиривісним обертовим валом. У якості подрібнюючого середовища використовувалися кульки з нержавіючої сталі (5/16", 300 г). Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали сухі матеріали і матриці, а потім  
10 додавали подрібнююче середовище. Розмелювання здійснювали при кімнатній температурі і при обертанні вала зі швидкістю 500 об./мін. Після завершення розмелювання подрібнений порошок висипали з посудини і просівали для видалення подрібнюючого середовища.

Гранулометричний аналіз проводили з використанням пристрою Malvern Mastersizer 2000, обладнаного насосом Malvern Hydro 2000S. Використовувався розпушувач (0,01 М, HCl, показник переломлення (RI): 1,33). Використовувалися наступні установки: час вимірювання: 12 секунд, кількість циклів виміру: 3. Остаточний результат одержували як середнє з трьох вимірювань. Спеціальні умови для мелоксикаму: показник переломлення (RI): 1,73; коефіцієнт поглинання: 0,01. Спеціальні умови для диклофенаку: показник переломлення (RI): 1,69; коефіцієнт поглинання: 0,01. Зразки готували, додаючи 200 мг подрібнюваного порошку до 5,0  
20 мол 1 % розчину полівінілпіролідону (ПВП) в 0,01 М соляній кислоті (HCl), струшуванням протягом 1 с з наступною обробкою ультразвуком за допомогою різка протягом 1 хвилини для диспергування зразків. Достатню кількість отриманого розчину додавали до середовища для диспергування до досягнення бажаного рівня затінення червоного лазера на рівні  $\approx 2,0$  %.

Характер розчинення розмелених матеріалів, а також нерозмелених контрольних зразків визначали з використанням автоматичного блоку визначення швидкості розчинення Varian 7025, обладнаного спектрометром в УФ і видимій області для зразків у вигляді таблеток Cary 50. Установки пристрою для визначення швидкості розчинення відповідали пристрою, описаному у Фармакопеї США, 2 вид., при швидкості мішалки 100 об./мін. Умови для мелоксикаму: довжина хвилі  $\lambda = 362$  нм, рН 6,1 (10 мМ фосфатний буфер); желатинові капсули стандартного розміру містили 15 мг мелоксикаму; наприклад, для капсули, приготовленої з продукту розмелювання 10 % (за вагою) мелоксикаму, необхідно використовувати 150 мг розмеленого порошку. Умови для диклофенаку: довжина хвилі  $\lambda = 276$  нм, рН 5,75 (10 мМ цитратний буфер); желатинові капсули стандартного розміру містили 20 мг диклофенаку; наприклад, для капсули, приготовленої із продукту розмелювання 10 % (за вагою) диклофенаку, необхідно використовувати 200 мг розмеленого порошку. Капсули заповнювалися розмеленим матеріалом з використанням пристрою Profill®. Немелені контрольні зразки готували заповненням капсул належного розміру вручну. Кожний результат дослідження швидкості розчинення одержували у вигляді середнього значення для 3 капсул. Кількісні результати наводяться як час до досягнення значення X і Y, причому X визначається як концентрація, що дорівнює концентрації, отриманій при розчиненні контрольного зразка (або його препарату - прототипу) біологічно активного матеріалу через 60 хвилин після початку розчинення. Y визначається як концентрація, що дорівнює концентрації, отриманій при розчиненні контрольного зразка (або його препарату - прототипу) біологічно активного матеріалу через 30 хвилин після початку розчинення.  
40

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.  
45

Криві диференціальної скануючої калориметрії одержували за допомогою приладу для термічного аналізу DSC Q10. Дані одержували при швидкості нагрівання 10 °C/хв у струмі азоту. Для вимірювань використовували відкриті алюмінієві тиглі T zero.  
50

Приклад 1. 10 % мелоксикам з лактози моногідратом:

Суміш мелоксикаму (0,60 г) і лактози моногідрату (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (В), або 2 (С) хвилин. Гранулометричний склад розмелених продуктів і немеленого матеріалу (А) представлений на Фігурі 1. Характер розчинення представлений на Фігурі 2. Результати наведені в Таблиці 1 разом з результатами для немеленого контролю (А), приготовленого фізичним змішуванням мелоксикаму (0,40 г) з лактози моногідратом (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.  
55

Фігура 1 показує, що після 1 хвилини розмелювання діаметр часток зменшується приблизно наполовину. Ще через хвилину розмелювання діаметр часток зменшується ще більшою мірою, але все одно залишається, в основному, у діапазоні від 1 до 10 мкм. На відміну від цього, швидкість розчинення матеріалу, розмеленого протягом 1 хвилини, лише незначно перевищує швидкість розчинення немеленого контрольного зразка. Розчинення матеріалу, розмеленого протягом 2 хвилин, значно покращується в порівнянні як з матеріалом, розмеленим протягом 1 хвилини, так і з немеленим контрольным зразком. У таблиці 1 представлені середній (медіанний) діаметр і кількісна оцінка швидкості розчинення. Відповідно до вимірюваних значень X і Y (визначені вище), матеріал, розмелений протягом 2 хвилин, має значно кращі характеристики розчинення в порівнянні як з немеленим зразком, так і зі зразком, розмеленим протягом 1 хвилини.

Оскільки зміна розміру часток матеріалу в період розмелювання від 1 до 2 хвилин - такого ж порядку, як і зміна розміру часток матеріалу протягом першої хвилини розмелювання, то причиною покращеного розчинення зразка, розмеленого протягом 2 хвилин, не може бути зменшення розміру часток.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	4,86 мкм	23	45
2 хв (C)	2,53 мкм	8	11

Таблиця 1.

Приклад 2. 10 % диклофенак з лактози моногідратом:

Суміш диклофенаку (0,60 г) і лактози моногідрату (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Гранулометричний склад розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A) представлений на Фігурі 3. Характер розчинення представлений на Фігурі 4. Результати наведені в Таблиці 2 разом з результатами для немеленого контролю (A), приготовленого фізичним змішуванням диклофенаку (0,40 г) з лактози моногідратом (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Фігура 3 показує, що після 1 хвилини розмелювання діаметр часток зменшується на більш ніж 50 %. Ще через хвилину розмелювання діаметр часток зменшується ще в невеликій мірі, що в підсумку дає два розмелених матеріали з діаметром часток у діапазоні від 2 до 4 мкм. Так само як і в попередньому прикладі, швидкість розчинення матеріалу, розмеленого протягом 1 хвилини, лише незначно перевищує швидкість розчинення немеленого контрольного зразка. Розчинення матеріалу, розмеленого протягом 2 хвилин, значно покращується в порівнянні як з матеріалом, розмеленим протягом 1 хвилини, так і з немеленим зразком. У таблиці 1 представлені середній (медіанний) діаметр і кількісна оцінка швидкості розчинення. Відповідно до вимірюваних значень X і Y (визначені вище), матеріал, розмелений протягом 2 хвилин, має значно кращі характеристики розчинення в порівнянні як з немеленим зразком, так і зі зразком, розмеленим протягом 1 хвилини.

Оскільки зміна розміру часток матеріалу в період розмелювання від 1 до 2 хвилин - такого ж порядку, як і зміна розміру часток матеріалу протягом першої хвилини розмелювання, то причиною покращеного розчинення зразка, розмеленого протягом 2 хвилин, не може бути зменшення розміру часток.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	4,09 мкм	18	29
2 хв (C)	2,57 мкм	8	10

Таблиця 2.

Приклад 3. 10 % мелоксикам у маніті:

Суміш мелоксикаму (0,60 г) і маніту (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 3. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,40 г) з манітом (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.



Гранулометричний аналіз показує, що після 1 і 2 хвилин розмелювання діаметр часток зменшується в порівнянні з немеленим матеріалом, однак не значним образом. Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені матеріали мають значно кращі характеристики розчинення в порівнянні з немеленим зразком. Ці дані показують, що після привнесення в зразок достатньої кількості енергії розмелювання для покращення розчинення зразка (розмеленого протягом 1 хвилини), подальше зменшення розміру часток зразка (розмеленого протягом 2 хвилин) мало впливає на швидкість розчинення такого зразка.

На Фігурі 5 представлена крива диференціальної скануючої калориметрії матеріалу, розмеленого протягом 2 хвилин, у порівнянні з кривою диференціальної скануючої калориметрії маніту. На кривій помітний розплав лише однієї речовини, крім маніту, приблизно при температурі 240 °C, що є нормальною температурою плавлення мелоксикаму. Криві диференціальної скануючої калориметрії не містять ознак наявності будь-якого аморфного матеріалу або інших форм мелоксикаму. Це вказує на те, що мелоксикам зберіг свою кристалічність у процесі розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	3,80 мкм	10	12
2 хв (C)	2,19 мкм	8	9

Таблиця 3.

Приклад 4. 10 % диклофенак у маніті:

Суміш диклофенаку (0,60 г) і маніту (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 4. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням диклофенаку (0,40 г) з манітом (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Гранулометричний аналіз показує, що після 1 і 2 хвилин розмелювання діаметр часток зменшується в порівнянні з немеленим матеріалом, однак залишається в межах від 1 до 10 мкм. Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені матеріали мають значно кращі характеристики розчинення в порівнянні з немеленим зразком. Ці дані так само, як і в попередньому прикладі, показують, що після привнесення в зразок достатньої кількості енергії розмелювання для покращення розчинення зразка (розмеленого протягом 1 хвилини), подальше зменшення розміру часток зразка (розмеленого протягом 2 хвилин) мало впливає на швидкість розчинення такого зразка.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	2,20 мкм	8	11
2 хв (C)	1,23 мкм	8	11

Таблиця 4.

Приклад 5. 10 % мелоксикам у глюкозі:

Суміш мелоксикаму (0,60 г) і глюкози (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 5. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,40 г) із глюкозою (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Гранулометричний аналіз показує, що після 1 і 2 хвилин розмелювання діаметр часток зменшується в порівнянні з немеленим матеріалом: приблизно на 50 % при порівнянні немеленого зразка і зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, і ще приблизно на 50 % при порівнянні зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, зі зразком, розмеленим протягом 2 хвилин. Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені матеріали мають значно кращі характеристики розчинення в порівнянні з немеленим зразком. Ці дані показують, що покращення розчинення не залежить від кінцевого розміру часток, а основне покращення розчинення спостерігається за рахунок розмелювання активної речовини з подрібнюючим матрицею.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	4,04 мкм	9	10
2 хв (C)	1,61 мкм	7	8

Таблиця 5.

Приклад 6. 10 % диклофенак у глюкозі:

Суміш диклофенаку (0,60 г) і глюкози (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) 5 хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 6. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням диклофенаку (0,40 г) з глюкозою (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Гранулометричний аналіз показує, що після 1 і 2 хвилин розмелювання діаметр часток 10 зменшується в порівнянні з немеленим матеріалом: приблизно на 60 % при порівнянні немеленого зразка і зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, і ще приблизно на 30 % при порівнянні зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, зі зразком, розмеленим протягом 2 хвилин. Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, матеріал, розмелений 15 протягом 1 хвилини, виявляє значне прискорення розчинення в порівнянні з немеленим зразком. Матеріал, розмелений протягом 2 хвилин, виявляє значно меншу швидкість розчинення, ніж зразок B, і лише незначне збільшення швидкості розчинення в порівнянні з немеленим матеріалом, незважаючи на зменшення розміру часток.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	3,13 мкм	15	24
2 хв (C)	1,97 мкм	25	55

Таблиця 6.

Приклад 7. 10 % мелоксикам у мікрокристалічній целюлозі:

Суміш мелоксикаму (0,60 г) і мікрокристалічної целюлози (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Гранулометричний аналіз не проводили через вплив нерозчинної 25 допоміжної речовини. Вимірювали швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 7. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,40 г) з мікрокристалічною целюлозою (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені 30 матеріали мають кращі характеристики розчинення в порівнянні з немеленим зразком.

Час розмелювання	Час до досягнення концентрації	
	Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	30	60
1 хв (B)	10	14
2 хв (C)	9	10

Таблиця 7.

Приклад 8. 10 % диклофенак у мікрокристалічній целюлозі:

Суміш диклофенаку (0,60 г) і мікрокристалічної целюлози (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Гранулометричний аналіз не проводили через вплив нерозчинної 35 допоміжної речовини. Вимірювали швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 8. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням диклофенаку (0,40 г) з мікрокристалічною целюлозою (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені 40 матеріали мають кращі характеристики розчинення в порівнянні з немеленим зразком.

Час розмелювання	Час до досягнення концентрації	
	Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	30	60
1 хв (B)	18	28
2 хв (C)	24	31

Таблиця 8.

Приклад 9. 10 % мелоксикам у винній кислоті:

5 Суміш мелоксикаму (0,60 г) і винної кислоти (5,40 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Вимірювали гранулометричний склад і швидкість розчинення<sup>#</sup> розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати вимірювань представлені в Таблиці 9. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,40 г) з винною кислотою (3,60 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

10 Гранулометричний аналіз показує, що після 1 і 2 хвилин розмелювання діаметр часток зменшується в порівнянні з немеленим матеріалом: приблизно на 40 % при порівнянні немеленого зразка і зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, і ще приблизно на 40 % при порівнянні зразка, розмеленого протягом 1 хвилини, зі зразком, розмеленим протягом 2 хвилин. Відповідно до вимірюваних значень X і Y характеристик розчинення, обидва розмелені матеріали мають значно більшу швидкість розчинення, ніж немелений зразок. Дані по вивченню швидкості розчинення свідчать, що обидва розмелені матеріали мають дуже високу швидкість розчинення, незважаючи на не дуже значне зменшення розміру часток при розмелі.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	5,10 мкм	9	11
2 хв (C)	3,03 мкм	8	9

Таблиця 9.

<sup>#</sup>швидкість розчинення вимірювалася в 100 мМ фосфатному буфері при pH 5,8.

Приклад 10. 20 % мелоксикам у лактози моногідраті:

25 Суміш мелоксикаму (1,20 г) і лактози моногідрату (4,80 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 10. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,80 г) з лактози моногідратом (3,20 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

30 Гранулометричний аналіз показує, що матеріал після 1 і 2 хвилин розмелювання містить частки меншого діаметра, ніж немелений матеріал. Відповідно до вимірюваних значень X і Y, обидва розмелені матеріали мають більшу швидкість розчинення, ніж немелений зразок.

35 На Фігурі 6 представлені спектри рентгенівської дифракції зразка, розмеленого протягом 2 хвилин, разом зі спектрами чистого мелоксикаму і чистої розмеленої лактози. Ці спектри показують, що більшість піків мелоксикаму ховаються за спектром лактози. Найбільш чіткий пік мелоксикаму помітний при  $2\theta = 15^\circ$ . Цей пік має невелику інтенсивність для матеріалу, розмеленого протягом 2 хвилин (відповідає лише 20 % мелоксикаму), однак він свідчить про наявність кристалічного мелоксикаму після розмелювання. Отримані спектри також указують на те, що лактоза залишається кристалічною після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	5,72 мкм	14	26
2 хв (C)	3,52 мкм	17	20

Таблиця 10.

Приклад 11. 20 % мелоксикам у маніті:

40 Суміш мелоксикаму (1,20 г) і маніту (4,80 г) розмелювали протягом або 1 (B), або 2 (C) хвилин. Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 11. Немелений контрольний зразок

(А) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (0,80 г) з манітом (3,20 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Гранулометричний аналіз показує, що матеріал після 1 і 2 хвилин розмелювання містить частки меншого діаметра, ніж немелений матеріал. Ступінь зменшення розміру часток виявилось такий же, як і при розмелі матеріалу, що містить 10 % мелоксикаму (приклад 3). Швидкість розчинення розмеленого 20 % матеріалу небагато менше ніж швидкість розчинення розмеленого 10 % матеріалу (приклад 3), але, проте, значно вище, ніж швидкість розчинення немеленого матеріалу. Отримані дані також указують на те, що спостережуване покращення розчинення не пов'язано в першу чергу з розміром часток.

На Фігурі 5 представлена крива диференціальної скануючої калориметрії матеріалу, розмеленого протягом 2 хвилин, у порівнянні з кривою диференціальної скануючої калориметрії маніту. На кривій помітний розплав лише однієї речовини, крім маніту, приблизно при температурі 240 °С, що є нормальною температурою плавлення мелоксикаму. Криві диференціальної скануючої калориметрії не містять ознак наявності будь-якого аморфного матеріалу або інших форм мелоксикаму. Це вказує на те, що мелоксикам зберіг свою кристалічність у процесі розмелювання.

На Фігурі 7 представлені спектри рентгенівської дифракції зразка, розмеленого протягом 2 хвилин, разом зі спектрами чистого мелоксикаму і фізичної суміші 20 % мелоксикаму з манітом. Ці спектри показують, що більшість піків мелоксикаму ховаються за спектром маніту. Найбільш чіткий пік мелоксикаму помітний при  $2\theta = 13^\circ$ . Отримані спектри вказують на те, що як мелоксикам, так і маніт залишаються кристалічними після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (А)	8,79 мкм	30	60
1 хв (В)	3,53 мкм	14	22
2 хв (С)	2,39 мкм	18	21

Таблиця 11.

Приклад 12. 30 % диклофенак в 69 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

Суміш диклофенаку (1,80 г), лактози моногідрату (4,14 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (В). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (А). Результати наведені в Таблиці 12. Немелений контрольний зразок (А) готували фізичним змішуванням диклофенаку (1,20 г), лактози моногідрату (2,76 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

При більш високих рівнях вмісту активного фармацевтичного інгредієнта 1 % натрію додецилсульфат використовується як допоміжний засіб для розмелювання, що допомагає забезпечити гарну сипкість під час розмелювання. Таку ж концентрацію натрію додецилсульфату створювали й у нерозмеленому контрольному зразку для проведення вимірювань швидкості розчинення, щоб урахувати будь-яке збільшення швидкості розчинення за рахунок присутності додецилсульфату натрію. При використаній концентрації активного фармацевтичного інгредієнта збільшили також час розмелювання для забезпечення більшої енергії розмелювання. Гранулометричний склад отриманого матеріалу аналогічний гранулометричному складу зразка з приклада 2 (10 % диклофенак), розмеленого протягом 2 хвилин, і показники швидкості розчинення X і Y також продемонстрували аналогічний рівень покращення розчинення матеріалу. Цей приклад показує, що прискорення розчинення при синергічному розмелюванні активного фармацевтичного інгредієнта і подрібнюючого середовища (матриці) досягається при вищих рівнях активного фармацевтичного інгредієнта.

На Фігурі 8 представлені спектри рентгенівської дифракції диклофенаку, розмеленого при різному процентному вмісті (від 20 % до 50 %). Зразок, що містить 20 % (за вагою) диклофенаку, одержували так само, як у цьому прикладі, тільки взявши інші кількості диклофенаку і лактози так, щоб у підсумку одержати 20 % зразок диклофенаку. Фігура 9 представляє спектри немелених фізичних сумішей такого ж складу (для порівняння). На Фігурі 10 представлені спектри чистого диклофенаку, чистої лактози і чистої розмеленої лактози. На Фігурі 10 помітні дозволені піки при  $2\theta = 11^\circ$  і  $15^\circ$ , і частково закритий пік при  $2\theta = 28^\circ$ . При порівнянні цих піків з піками на Фігурі 8 (розмелений матеріал) і Фігурі 9 (фізична суміш) помітно, що матеріал, отриманий у цьому прикладі, залишається кристалічним після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	2,75 мкм	12	13

Таблиця 12.

Приклад 13. 40 % диклофенак в 59 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

Суміш диклофенаку (2,40 г), лактози моногідрату (3,54 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (B). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 13. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням диклофенаку (1,60 г), лактози моногідрату (2,36 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

При використанні концентрації активного фармацевтичного інгредієнта досягнутий трохи грубший помел (отримані частки більшого розміру) у порівнянні з прикладом 12 (30 %). Показники швидкості розчинення X і Y також продемонстрували покращення розчинення матеріалу.

На Фігурі 8 представлені спектри рентгенівської дифракції диклофенаку, розмеленого при різному процентному вмісті (від 20 % до 50 %). Зразок, що містить 20 % (за вагою) диклофенаку, одержували так само, як у цьому прикладі, тільки взявши інші кількості диклофенаку і лактози так, щоб у підсумку одержати 20 % зразок диклофенаку. Фігура 9 представляє спектри немелених фізичних сумішей такого ж складу (для порівняння). На Фігурі 10 представлені спектри чистого диклофенаку, чистої лактози і чистої розмеленої лактози. На Фігурі 10 помітні дозволені піки при  $2\theta = 11^{\circ}$  і  $15^{\circ}$ , і частково закритий пік при  $2\theta = 28^{\circ}$ . При порівнянні цих піків з піками на Фігурі 8 (розмелений матеріал) і Фігурі 9 (фізична суміш) помітно, що матеріал, отриманий у цьому прикладі, залишається кристалічним після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	4,45 мкм	18	25

Таблиця 13.

Приклад 14. 50 % диклофенак в 49 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

Суміш диклофенаку (3,00 г), лактози моногідрату (2,94 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (B). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 14. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням диклофенаку (2,00 г), лактози моногідрату (1,96 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

При використанні концентрації активного фармацевтичного інгредієнта досягнутий трохи грубший помел (отримані частки більшого розміру) у порівнянні із прикладом 12 (30 %) прикладом 13 (40 %). Показники швидкості розчинення X і Y також продемонстрували покращення розчинення матеріалу. Цей приклад показує, що синергізм розмелювання активного фармацевтичного інгредієнта і подрібнюючого середовища (матриці) досягається при рівнях активного фармацевтичного інгредієнта до, принаймні, 50 %.

На Фігурі 8 представлені спектри рентгенівської дифракції диклофенаку, розмеленого при різному процентному вмісті (від 20 % до 50 %). Зразок, що містить 20 % (за вагою) диклофенаку, одержували так само, як у цьому прикладі, тільки взявши інші кількості диклофенаку і лактози так, щоб у підсумку одержати 20 % зразок диклофенаку. Фігура 9 представляє спектри немелених фізичних сумішей такого ж складу (для порівняння). На Фігурі 10 представлені спектри чистого диклофенаку, чистої лактози і чистої розмеленої лактози. На Фігурі 10 помітні дозволені піки при  $2\theta = 11^{\circ}$  і  $15^{\circ}$ , і частково закритий пік при  $2\theta = 28^{\circ}$ . При порівнянні цих піків з піками на Фігурі 8 (розмелений матеріал) і Фігурі 9 (фізична суміш) помітно, що матеріал, отриманий у цьому прикладі, залишається кристалічним після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	9,50 мкм	30	60
1 хв (B)	5,65 мкм	23	33

Таблиця 14.

Приклад 15. 30 % мелоксикам в 69 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

5 Суміш мелоксикаму (1,80 г), лактози моногідрату (4,14 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (B). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 15. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (1,20 г), лактози моногідрату (2,76 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання

10 однорідної (зовні) суміші.

Як і в прикладах з диклофенаком, при більш високих концентраціях активного фармацевтичного інгредієнта 1 % додецилсульфат натрію використовувався як допоміжний засіб для розмелювання мелоксикаму для забезпечення кращої сипкості під час розмелювання. Таку ж концентрацію додецилсульфату натрію використовували й у нерозмеленому

15 контрольному зразку для вивчення швидкості розчинення, щоб урахувати будь-яке покращення розчинення матеріалу за рахунок додецилсульфату натрію. При використанні концентрації активного фармацевтичного інгредієнта продовжували також час розмелювання для забезпечення передачі більшої кількості енергії розмелювання. Гранулометричний аналіз показав, що в цьому прикладі отримані частки трохи більшого діаметра, ніж частки зразка,

20 розмеленого протягом 2 хвилин у прикладі 1 (10 %).

Показники швидкості розчинення X і Y також продемонстрували трохи більш виражене покращення розчинення матеріалу, ніж у випадку зразка, розмеленого протягом 2 хвилин у прикладі 1.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	3,69 мкм	6	7

25

Таблиця 15.

Приклад 16. 40 % мелоксикам в 59 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

30 Суміш мелоксикаму (2,40 г), лактози моногідрату (3,54 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (B). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 16. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (1,60 г), лактози моногідрату (2,36 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

35 Гранулометричний аналіз показав, що в цьому прикладі отримані частки трохи більшого діаметра, ніж частки 30 % зразка (приклад 15), але показники швидкості розчинення X і Y виявилися практично такими ж, указуючи на істотне покращення розчинення матеріалу.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	4,91 мкм	7	8

Таблиця 16.

40 Приклад 17. 50 % мелоксикам в 49 % лактози моногідраті з 1 % додецилсульфатом натрію:

45 Суміш мелоксикаму (3,00 г), лактози моногідрату (2,94 г) і натрію додецилсульфату (0,06 г) розмелювали протягом 10 хвилин (B). Оцінювали гранулометричний склад і швидкість розчинення розмелених продуктів і немеленого матеріалу (A). Результати наведені в Таблиці 17. Немелений контрольний зразок (A) готували фізичним змішуванням мелоксикаму (2,00 г), лактози моногідрату (1,96 г) і натрію додецилсульфату (0,04 г) у флаконі до одержання однорідної (зовні) суміші.

Гранулометричний аналіз показав, що в цьому прикладі отримані частки трохи більшого діаметра, ніж частки 40 % зразка (приклад 16), і лише небагато меншого, ніж частки немеленого

матеріалу. Показники швидкості розчинення X і Y виявилися дуже близькими до показників 30 % і 40 % зразка, також указуючи на значне покращення розчинення матеріалу. Цей ряд розмелювань при високому вмісті мелоксикаму (прикладі 15, 16 і 17) явно показує, що покращення розчинення при синергічному розмелюванні активного фармацевтичного інгредієнта і подрібнюючого середовища (матриці) досягається при рівнях активного фармацевтичного інгредієнта до, принаймні, 50 %. Гранулометричний аналіз цієї серії прикладів також показує, що спостережуване покращення розчинення не залежить від розміру часток. При переході від 30 % до 50 % зразка розмір часток практично подвоївся, а швидкість розчинення залишилася приблизно постійною, указуючи на незначний вплив або відсутність впливу розміру часток.

На Фігурі 6 представлені спектри рентгенівської дифракції матеріалу, використовуваного в цьому прикладі (спектри D). Представлені також спектри чистого мелоксикаму і чистої розмеленої лактози. Найбільш чіткий пік мелоксикаму помітний при  $2\theta = 15^\circ$ . На Фігурі 11 представлені спектри фізичної суміші розмеленого матеріалу. Ці спектри вказують на присутність кристалічного мелоксикаму після розмелювання. Ці спектри також вказують на те, що лактоза залишається кристалічною після розмелювання.

Час розмелювання	Діаметр часток D(0,50)	Час до досягнення концентрації	
		Y (хв)	X (хв)
Немелений (A)	8,79 мкм	30	60
1 хв (B)	6,22 мкм	10	13

Таблиця 17.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб обробки біологічно активного матеріалу для покращення його характеристик розчинення, що включає етапи: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу 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 у частково розмеленому подрібнюючому матеріалі, що складає від однієї хвилини до декількох годин, де при цьому придатне до розмелювання подрібнююче середовище (матриця) включає поверхнево-активну речовину, і де частинки мають середній діаметр частинок, визначений за кількістю частинок, що дорівнює або перевищує 1 мкм.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок біологічно активного матеріалу був зменшений на менше ніж 5, менше ніж 10, менше ніж 20, менше ніж 30, менше ніж 40, менше ніж 50, менше ніж 60, менше ніж 70, менше ніж 80, менше ніж 90, менше ніж 95 і менше ніж 99 %.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок потрапляє в один з наступних діапазонів: 1-1000, 1-500, 1-300, 1-200, 1-150, 1-100, 1-50, 1-20, 1-10, 1-7,5, 1-5 і 1-2 мкм.

4. Спосіб обробки біологічно активного матеріалу для покращення його характеристик розчинення, що включає етапи: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу 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 у частково розмеленому подрібнюючому матеріалі, що складає від однієї хвилини до декількох годин, де при цьому придатне до розмелювання подрібнююче середовище (матриця) включає поверхнево-активну речовину, і де частинки мають середній (медіанний) діаметр частинок, визначений за об'ємом частинок, що дорівнює або перевищує 1 мкм або дорівнює або перевищує 2 мкм.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок діаметром більше 1 мкм становить 50, 60, 70, 80, 90 або 100 %.

6. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок діаметром більше 2 мкм становить 50, 60, 70, 80, 90 або 100 %.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 4-6, який **відрізняється** тим, що середній (медіанний) діаметр частинок був зменшений на менше ніж 5, менше ніж 10, менше ніж 20, менше ніж 30, менше ніж 40, менше ніж 50, менше ніж 60, менше ніж 70, менше ніж 80, менше ніж 90, менше ніж 95 і менше ніж 99 %.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 4-6, який **відрізняється** тим, що середній (медіанний) діаметр частинок потрапляє в один з наступних діапазонів: 1-1000, 1-500, 1-300, 1-200, 1-150, 1-100, 1-50, 1-20, 1-10, 1-7,5, 1-5, 1-2, 2-1000, 2-500, 2-300, 2-200, 2-150, 2-100, 2-50, 2-20, 2-10, 2-7,5, і 2-5 мкм.
- 5 9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина.
- 10 10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина.
- 20 11. 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 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.
- 25 12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що сухе розмелювання здійснюється в механічно струшуваному млині тонкого помелу (горизонтальному або вертикальному), 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.
- 30 13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що 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.
- 35 14. 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, косметику, комплементарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, поживні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти й аналоги, гомологи і похідні першого порядку.
- 40 15. 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, цефексикс, цилостазол, ципрофлоксацин, 2,4-дихлорофеноксіцетову кислоту, антрахінон, креатину моногідрат, гліфосат, галусульфурон, манкозєб, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.
- 45 16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що використовується одне подрібнююче середовище (матриця) або суміш двох і більше матриць у будь-якому співвідношенні.
- 50 17. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнююче 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 групи матеріалів, що містить: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкозу, фруктозу, манозу, галактозу, безводну лактозу, лактози моногідрат, цукрозу, мальтозу, трегалозу, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстрозу, 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 і похідні молока, соєве
- 60



- борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, лимонну кислоту, винну кислоту, яблучну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, аскорбінову кислоту, бурштинову кислоту, 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, глауберову 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, крейду, слюду, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієву 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, полксамер 188, полксамер 338, полксамер 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-рицинову олію, поліоксил-40-рицинову олію, поліоксил-60-рицинову олію, поліоксил-100-рицинову олію, поліоксил-200-рицинову олію, поліоксил-40-гідрогенізовану рицинову олію, поліоксил-60-гідрогенізовану рицинову олію, поліоксил-100-гідрогенізовану рицинову олію, поліоксил-200-гідрогенізовану рицинову олію, цетостеариловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолову кислоту, натрію гліхолат, холову кислоту, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолову кислоту, натрію таурохолат, таурохолову кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолову кислоту, 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 і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксіетилен (15) тверді алкілами, 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), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкілами жирного ряду.
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що концентрація єдиного матеріалу або основного матеріалу в суміші двох і більше матеріалів вибирають із наступних діапазонів значень: 5-99, 10-95, 15-85, 20-80, 25-75, 30-60, 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, 0,1-5, 0,1-2,5, 0,1-2, 0,1-1 %, 0,5-5, 0,5-3, 0,5-2, 0,5-1,5, 0,5-1, 0,75-1,25, 0,75-1 і 1 % (ваг./ваг.).
19. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнююче середовище вибирають із 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-лаурилсаркозин, 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 та 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), триетаноламінітристирилфосфат (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-лаурилсаркозин, 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 та 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), триетаноламінітристирилфосфат (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-лаурилсаркозин, 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 та 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);

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, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилату сульфат, біс(2-гідроксіетил)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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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);

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, 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 та 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);
- 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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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);
- 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-лаурилсаркозин, 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 та 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);
- 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-лаурилсаркозин, 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 та 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);

ж) 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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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);

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, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, 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 та 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).

20. Спосіб за п. 1 або 4, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають із наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарату, ПЕГ 100 стеарату, поллоксамер 188, Бريدж 72, Бريدж 700, Бريدж 78, Бريدж 76, Кремофор EL, Кремофор RH-40, Дескофікс 920, Колідон 25, Крафтперс 1251, Лецитин, поллоксамер 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.

21. Спосіб за п. 1 або 4, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина являє собою натрію лаурилсульфат.

22. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що використовують засіб, що полегшує розмелювання, або комбінацію засобів, що полегшують розмелювання, причому засіб, що полегшує розмелювання, вибирають із 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 засіб, що полегшує розмелювання, додають при сухому розмелюванні в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 100 % загального часу помелу, що залишився; 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.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 22-23, який **відрізняється** тим, що засіб, що полегшує розмелювання, вибирають із 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. Композиція, що містить біологічно активний матеріал, оброблений способом за будь-яким з пунктів 1-24.

26. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що частинки мають середній діаметр частинок, визначений за кількістю частинок, що дорівнює або перевищує 1 мкм.

27. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок біологічно активного матеріалу був зменшений на менше ніж 5 %; менше ніж 10 %; менше ніж 20 %; менше ніж 30 %; менше ніж 40 %; менше ніж 50 %; менше ніж 60 %; менше ніж 70 %; менше ніж 80 %; менше ніж 90 %; менше ніж 95 % і менше ніж 99 %.

28. Композиція за будь-яким з пп. 26 або 27, яка **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок потрапляє в один з наступних діапазонів: 1-1000, 1-500, 1-300, 1-200, 1-150, 1-100, 1-50, 1-20, 1-10, 1-7,5, 1-5 і 1-2 мкм.

29. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що середній (медіанний) діаметр частинок, визначений за об'ємом частинок, дорівнює або перевищує 1 мкм або дорівнює або перевищує 2 мкм.

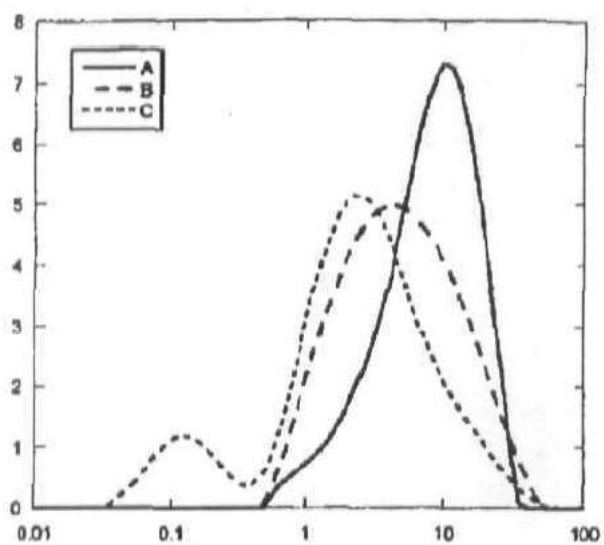
30. Композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок діаметром більше 1 мкм становить 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 %.

31. Композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок діаметром більше 2 мкм становить 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 %.

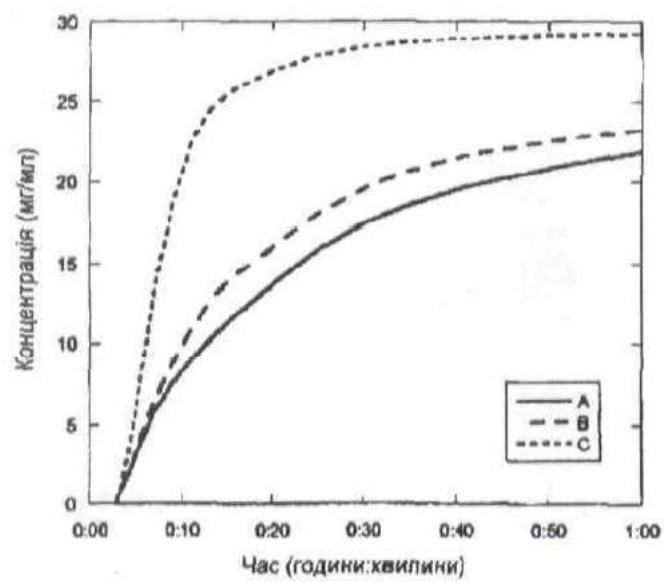
32. Композиція за будь-яким з пп. 28 або 29, яка **відрізняється** тим, що середній (медіанний) діаметр частинок був зменшений на менше ніж 5, менше ніж 10, менше ніж 20, менше ніж 30, менше ніж 40, менше ніж 50, менше ніж 60, менше ніж 70, менше ніж 80, менше ніж 90, менше ніж 95 і менше ніж 99 %.

33. Композиція за будь-яким з пп. 28-29, яка **відрізняється** тим, що середній (медіанний) діаметр частинок потрапляє в один з наступних діапазонів: 1-1000, 1-500, 1-300, 1-200, 1-150, 1-100, 1-50, 1-20, 1-10, 1-7,5, 1-5, 1-2, 2-1000, 2-500, 2-300, 2-200, 2-150, 2-100, 2-50, 2-20, 2-10, 2-7,5 і 2-5 мкм.

34. Композиція за будь-яким з пп. 25-33, яка **відрізняється** тим, що ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічна речовина.
35. Композиція за будь-яким з пп. 25-34, яка **відрізняється** тим, що ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступеню кристалічності біологічно активного матеріалу до того, як такий матеріал був оброблений способом за будь-яким з попередніх пп. 1-24.
36. Композиція за будь-яким з пп. 25-35, яка **відрізняється** тим, що вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфна речовина.
37. Композиція за будь-яким з пп. 25-36, яка **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди, гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметику, комплементарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, поживні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи та похідні першого порядку.
38. Композиція за будь-яким з пп. 25-37, яка **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал вибирають із групи, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целекоксиб, 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.
39. Композиція за п. 25, одержана способом за п. 17.
40. Композиція за п. 39, що містить лактозу і лаурилсульфат натрію.
41. Композиція за п. 39, що містить маніт і лаурилсульфат натрію.
42. Фармацевтична композиція, що містить біологічно активний матеріал, оброблений способом за будь-яким з пп. 1-24, разом з фармацевтично прийнятним носієм.
43. Спосіб лікування людей, які потребують такого лікування, що полягає в призначенні людині ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 42.
44. Застосування фармацевтичної композиції за п. 42 у виготовленні ліків для лікування людей, що потребують такого лікування.
45. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за п. 42, що полягає в об'єднанні терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, обробленого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 24, разом з фармацевтично прийнятним носієм для одержання фармацевтично прийнятної форми дозування.
46. Спосіб виготовлення ветеринарного продукту, що містить етап об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, обробленого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 24, разом з прийнятним носієм для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії.
47. Спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що містить етап об'єднання ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 24, разом з прийнятною допоміжною речовиною.

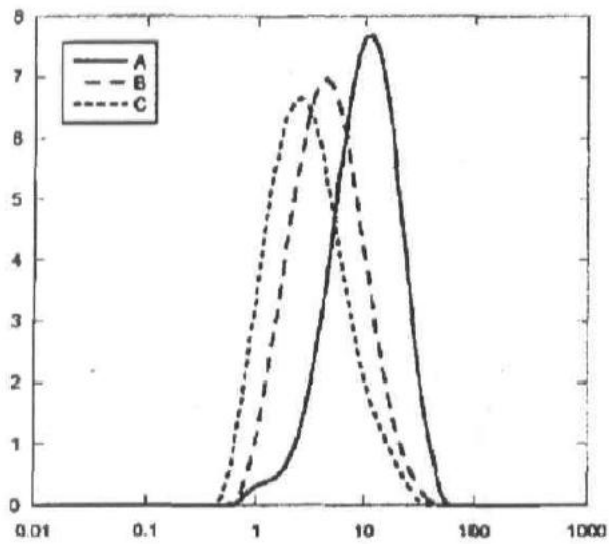


Фіг. 1

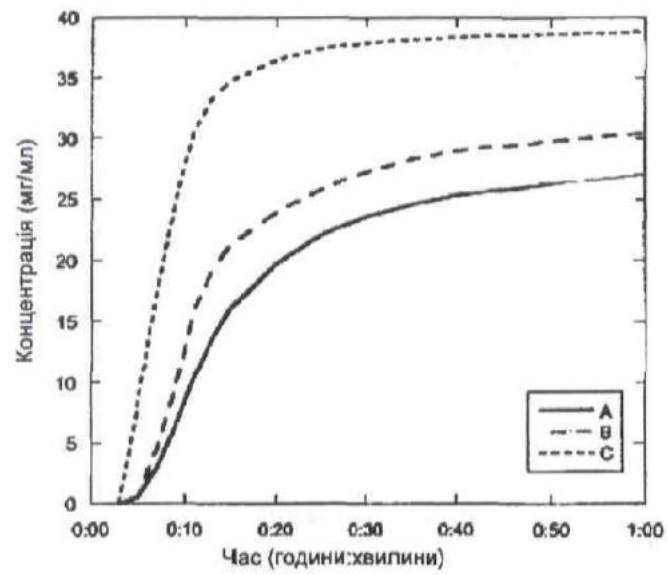


Фіг. 2

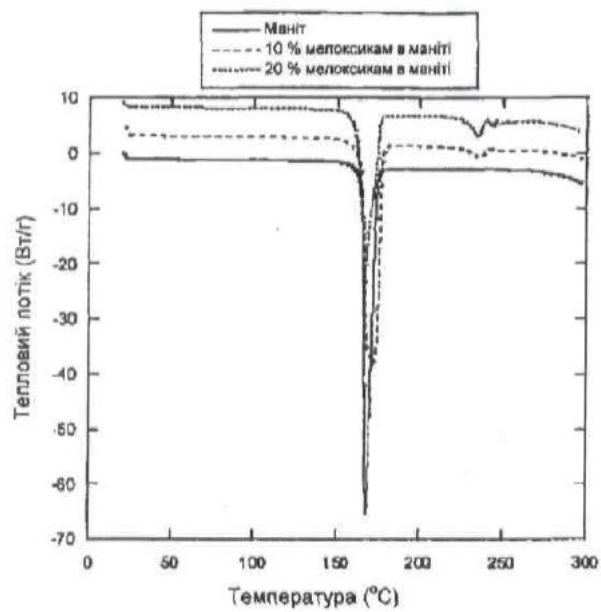




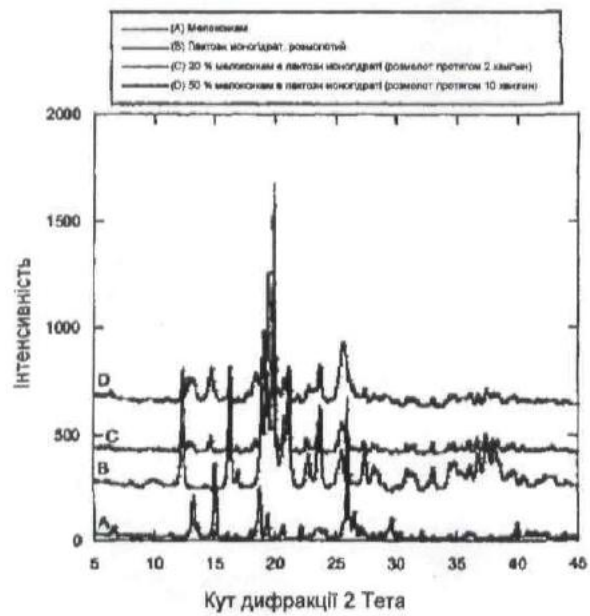
Фіг. 3



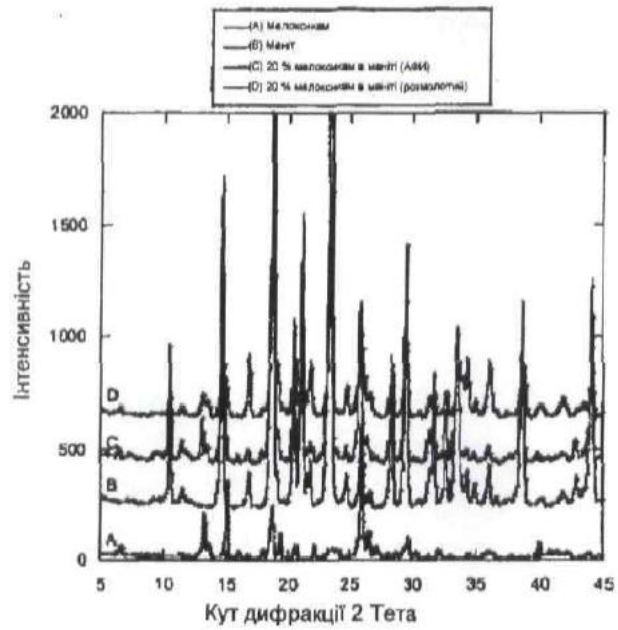
Фіг. 4



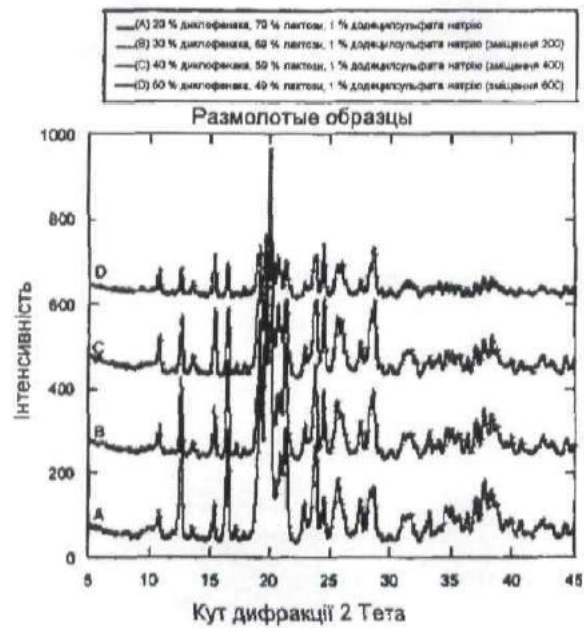
Фіг. 5



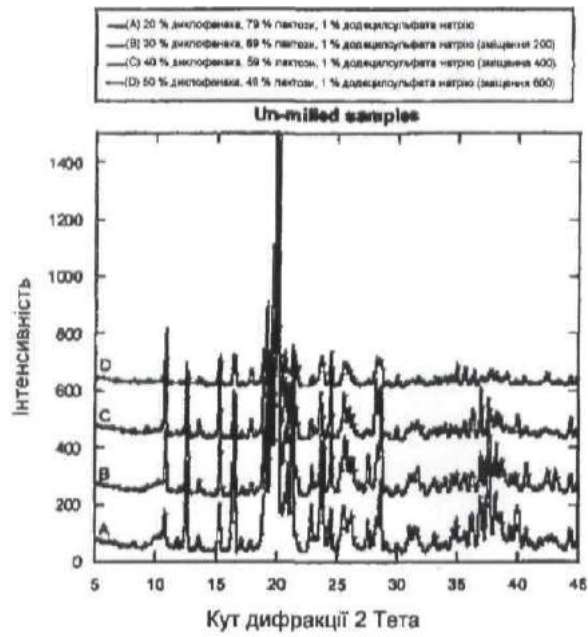
Фіг. 6



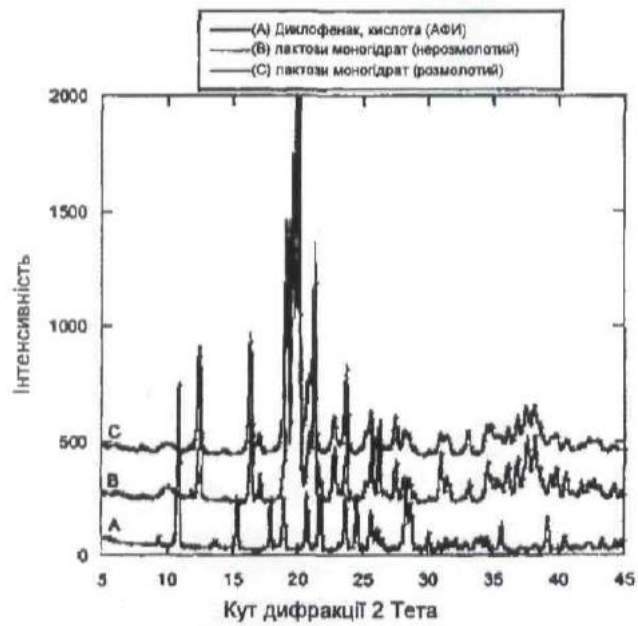
Фіг. 7



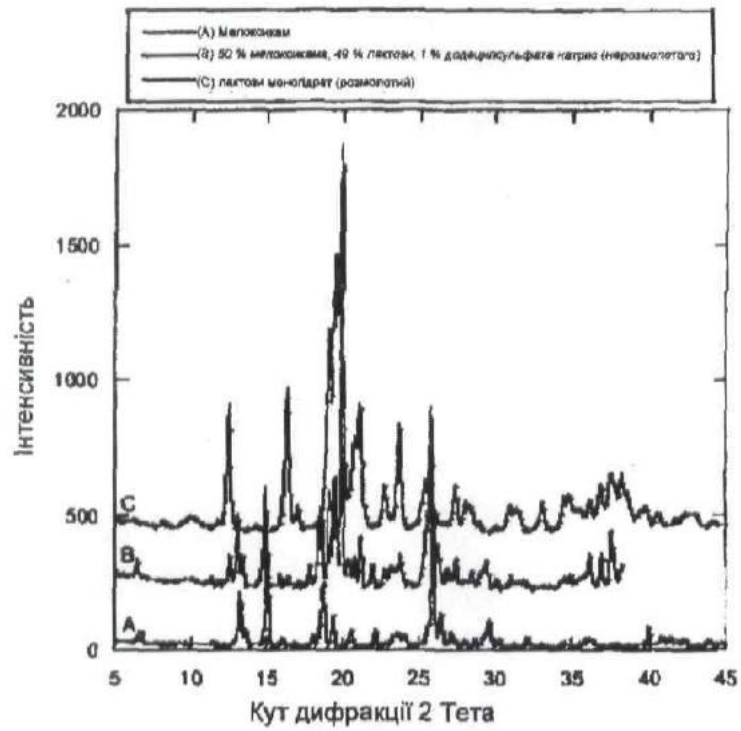
Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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