



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111138** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 13806	(72) Винахідник(и):	Додд Аарон (AU), Майзер Фелікс (AU), Расселл Едріан (AU), Норрет Марк (AU), Бош Х. Уілл'ям (US)
(22) Дата подання заявки:	23.04.2010	(73) Власник(и):	АЙСЬЮТІКА ПТІ ЛТД, 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia (AU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.04.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2009901740, 61/172,297	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/118331 A2, 02.10.2008 WO 2006/069419 A1, 06.07.2006 WO 2008/000042 A1, 03.01.2008 WO 2007/070851 A2, 21.06.2007 WO 2007/070852 A2, 21.06.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.04.2009, 24.04.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	AU, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.02.2012, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.04.2016, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/AU2010/000466, 23.04.2010		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЇ ТВЕРДОГО БІОЛОГІЧНО АКТИВНОГО МАТЕРІАЛУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання частинок твердого біологічно активного матеріалу з використанням технологічних процесів сухого розмелювання, а також композиції, що містить такі біологічно активні матеріали у формі дрібних частинок.

UA 111138 C2

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	68	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	36	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Фіг. 1А

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід відноситься до способів одержання часток біологічно активного матеріалу, за допомогою процесів сухого помелу, а також, до композицій, що містять такі матеріали, медикаментів, одержуваних з використанням таких біологічно активних матеріалів у формі дрібних часток, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості зазначених біологічно активних матеріалів, використовуваних у вигляді зазначених медикаментів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Погана біодоступність є істотною проблемою для розробки композицій для терапії, косметичних виробів, сільськогосподарства та виробництва харчових продуктів, 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 або в іншому середовищі після системного введення, наприклад, орального або внутрішньовенного. На біодоступність впливають багато факторів, включаючи форму дозування і розчинність і швидкість розчинення активного матеріалу.

При використанні терапевтичних цілей намагаються забезпечити видалення погано і повільно розчинних у воді речовин 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 складається із 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 та 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).

Сьогодні існують кілька підходів до розробки рецептури лікарських засобів, що містять погано розчинні активні інгредієнти. Один з підходів полягає в приготуванні активного інгредієнта у вигляді розчинної солі. Якщо такий підхід не можна застосувати, використовуються альтернативні підходи для покращення розчинності активного інгредієнта. Альтернативні підходи, як правило, полягають у впливі на активну речовину фізичними умовами, які змінюють фізичні або хімічні властивості такої активної речовини та поліпшують її розчинність. До таких підходів відносяться такі технології як дуже тонке подрібнювання, модифікування кристалічної або поліморфної структури, розробка олійних розчинів, використання суміші розчинників, стабілізаторів поверхні або комплексоутворювачів, мікроемульсій, надкритичних рідин і виробництво твердих дисперсій або розчинів. Для покращення складу 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. Проте, підходи до складання рецептури, які приводять до одержання аморфного матеріалу, не поширені в практиці створення комерційних препаратів через міркування стійкості та 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 низькою надійністю, включаючи, як мінімум, неможливість одержання досить маленьких часток, таких, як частки, одержувані при

механічному помелі, а також, наявність розчинників, що видаляються важко, і/або забруднюючих речовин, таких як токсичні мономері, 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 подрібнювання. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні та зменшення середнього розміру часток. У патенті США № 6,634,576 наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для одержання синергічної (взаємно посилюючої) суміші.

У Міжнародній заявці на патент PCT/AU2005/001977 (Композиції наночастинок і спосіб їхнього синтезу) описується, серед іншого, спосіб, що містить етап, на якому сполука-прекурсор контактує з одним з реагентів в умовах механохімічного синтезу, при якому протікає твердотільна хімічна реакція між прекурсором і таким реагентом 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 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 помелу ралоксифену з лактозою і NaCl, що дозволяє одержувати наночастки ралоксифену без значних проблем, пов'язаних з агрегацією часток. Одним з обмежень багатьох існуючих технологічних процесів є те, що вони не придатні для помелу в комерційних масштабах. Цей винахід пропонує способи подолання проблем, виявлених в існуючих способах, забезпечуючи такий процес розмелювання, що дозволяє одержувати частки зі збільшеною площею поверхні навіть у великих комерційних масштабах.

Одним із прикладів областей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим болем. Багато безпечних засобів, такі як мелоксикам (випущений на ринок під маркою мобік® фармацевтичною компанією Boehringer Ingelheim), борються з хронічним болем, але їх слід приймати щодня для підтримки терапевтичного рівня ліки 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 одержати 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 біологічно активних матеріалів, які погано або повільно розчиняються у воді, області використання способів, пропонованих цим винаходом, не обмежуються покращенням придатності порошків для обробки, 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, області застосування способів, представлених у цьому винаході, явно цим не обмежуються. Наприклад, як ясно видно з наведеного нижче опису, області застосування способів, що є предметом цього

винаходу, включають, не обмежуючись цим, виробництво нутрицевтиків і живильних речовин, комплементарних лікарських сполук, ветеринарних лікарських засобів і сільськогосподарських засобів, таких як пестициди, фунгіциди або гербіциди.

Крім того, представлений в цьому описі винахід можна було б застосувати до матеріалів, що містять такі біологічно активні сполуки, як, серед іншого, терапевтичні або фармацевтичні сполуки, нутрицевтики або живильні речовини, продукти для комплементарної медицини, такі як активні компоненти рослин або інших природних матеріалів, ветеринарні терапевтичні сполуки або сільськогосподарські сполуки, такі як пестициди, фунгіциди або гербіциди. Конкретними прикладами могли б послужити спеція куркума, що містить активну речовину куркумін, або лляне насіння, що містить альфа-ліноленову кислоту, омега-3 ненасичену жирну кислоту. Як показують ці приклади, цей винахід можна було б застосувати, серед іншого, до низки 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 із предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати способом сухого розмелювання, у комерційних масштабах. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що кристалічність активного матеріалу не змінюється або в основному не змінюється.

Отже, першим предметом цього винаходу є спосіб одержання композиції, що полягає в етапах сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу і придатної для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить велику кількість розмелювальних тіл, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні, принаймні, у частково розмеленому подрібнюючому матеріалі.

В одному з кращих варіантів здійснення цього винаходу середній розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 10 000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) діаметр часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 7500 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 200 нм"). Переважно, значення D_x гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше 90.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну

речовину, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину. Ще більш бажано, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступеню 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 90 хвилин, від 5 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. Переважно, апарат для сухого розмелювання являє собою млин, обраний з наступних варіантів млинів: млин тонкого помелу (горизонтальний або вертикальний), конічний млин, баштовий млин, голландер, орбітальний млин, вібраційний подрібнювач, кулачковий вібраційний млин, кульовий млин самопливного типу, рейковий млин, роликовий млин і дробарка. Переважно, подрібнює середовище в пристрої для розмелювання механічно перемішуються 1, 2 і 3 обертовими валами. Переважно, цей спосіб реалізується таким чином, щоб безупинно одержувати біологічно активний матеріал.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди, гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметику, комплементарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, адитиви нуклеїнових кислот, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи та похідні першого порядку. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить: ліки проти ожиріння, засоби, що стимулюють центральну нервову систему, 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'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, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паразитовидної 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: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, цефексикс, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксоцтову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, манкозоб, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції. Переважно, один матеріал або суміш двох і більше матеріалів обрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрористалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрористалічної 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, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабисульфат, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, діоксид кремнію, термічний діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, крейда, слюда, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докзат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, 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, полксамер 188, полксамер 407, 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-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, диізопропілнафталінсульфонат, 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, концентрація одного (або першого) матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 5-99 % (ваг./ваг.), 10-95 % (ваг./ваг.), 15-85 % (ваг./ваг.), 20-80 % (ваг./ваг.), 25-75 % (ваг./ваг.), 30-60 % (ваг./ваг.), 40-50 % (ваг./ваг.).

Переважно, концентрація другого або наступного матеріалів вибирається з наступних діапазонів значень: 5-50 % (ваг./ваг.), 5-5-40 % (ваг./ваг.), 5-30 % (ваг./ваг.), 5-20 % (ваг./ваг.), 10-40 % (ваг./ваг.), 10-30 % (ваг./ваг.), 10-20 % (ваг./ваг.), 20-40 % (ваг./ваг.), або 20-30 % (ваг./ваг.), або якщо другий або наступний матеріал є поверхнево-активною речовиною або розчинним у воді полімером, концентрація такого матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 0, 1-10 % (ваг./ваг.), 0, 1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0, 1-2 % (ваг./ваг.), 0, 1-1 % (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, подрібнююче середовище вибирається з наступної групи речовин:

- 10 (а) 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-оксибурштиноваа кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, лецитин, докузат
- 15 натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат
- 20 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
- 25 етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

- (б) маніт або маніт у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштиноваа кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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
- 35 поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, 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
- 40 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);
- 45
- 50
- 55

- (с) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лаурилсаркозин, лецитин, докузат
- 60

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

(d) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді)

(e) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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).

(f) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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 полוקсамер 407, натрію лаурилсульфат і полуксамер 338, натрію лаурилсульфат і полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), диізопропілнафталінсульфонат, 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).

(g) 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, оксибурштиноваа кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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), диізопропілнафталінсульфонат, 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).

(h) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа 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 Бريدж 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, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетириленфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

(i) 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, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бريدж 700 і Бريدж 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 Бريدж 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, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетириленфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(j) Тальк у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, каолін, кальцію карбонат, оксибурштиноваа кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштиноваа кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бريدж 700 і Бريدж 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 Бريدж 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, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламістририилфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

5 Переважно, подрібнююче середовище вибирається з наступних матеріалів: матеріали, що звичайно 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 розмелювальний засіб або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжний розмелювальний засіб вибирається з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активна речовина, полімер, стеаринова кислота та її похідні. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полксамери, полксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і 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, моноалкілсульфосукцинамати, 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, полксамер 188, полксамер 407, 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-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), тристририлфенолетоксилат, поліоксиетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламістририилфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни жирного ряду.

Переважно, полімер вибирають із наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти і співполімери акрилової кислоти.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, вибирають із наступних речовин: поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастило, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування або інгаляційні препарати у вигляді сухих порошків, та інші матеріали, необхідні для спеціальної доставки ліків. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають під час сухого розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають при сухому розмелюванні в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 1-5 % загального часу помелу, що залишився, 1-10 % загального часу помелу, що залишився, 1-20 % загального часу помелу, що залишився, 1-30 % загального часу помелу, що залишився, 2-5 % загального часу помелу, що залишився, 2-10 % загального часу помелу, що залишився, 5-20 % загального часу помелу, що залишився, і 5-20 % загального часу помелу, що залишився. Переважно, розпушувач вибирають із наступних речовин: ПВП із поперечними зв'язками, кармелоза з поперечними зв'язками і натрій крохмаль гліколят. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають до активного матеріалу, що розмелюється, 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 та виділення або втримання часток активної речовини усередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів, що полегшують розмелювання, є, серед іншого, ПВП із поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрій крохмаль гліколят, повідон (ПВП), повідон K12, повідон K17, повідон K25, повідон K29/32 і повідон K30, 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, циклоразмолу 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 розмелювання, додається до суміші, що перемелюється, біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища за деякий час до закінчення процесу помелу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 40 стеаратом. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 100 стеаратом. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу індометацин розмелюють разом з лактози моногідратом і поліефірними сульфатами.

[illegible]

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, напроксен розмелюють з лактози моногідратом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози

[illegible]

розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом із приблизною молекулярною вагою 30000-40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом і алкілсульфонатами. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом і поверхнево-активною речовиною. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і лецитином. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і н-лауроїлсаркозином. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і поліоксиетиленалкілефірними поверхнево-активними речовинами. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і ПЕГ 6000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом і діоксидом кремнію. Переважно, напроксен розмелюють разом з манітом і аеросилом R972. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом, винною кислотою і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з манітом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом із приблизною молекулярною вагою 30000-40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і алкілсульфонатами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і поверхнево-активною речовиною. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і н-лауроїлсаркозином. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і поліоксиетиленалкільфіними поверхнево-активними речовинами. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і ПЕГ 6000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом і діоксидом кремнію. Переважно, метаксалон розмелюють разом з манітом і аеросилом R972. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, винною кислотою і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу метаксалон розмелюють разом з манітом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407.

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 розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 7500 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 200 нм"). Переважно, значення D_x гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше 90.

Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % 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. 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 % 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.

5 Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значно після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу.

10 Переважно, біологічно активний матеріал, що входить у композицію, вибирають з групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметику, комплементарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, адитиви нуклеїнових кислот, харчові продукти та їхні інгредієнти і аналоги, гомологи і похідні першого порядку. Переважно, якщо біологічно активний матеріал є природним матеріалом або похідним природного матеріалу, таким як, серед іншого, насіння, 15 какао і тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, мушлі та інші кістякові матеріали, медіанний розмір часток такого біологічно активного матеріалу, визначений за об'ємом часток, дорівнює або менше одного з наступних значень: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм і 3000 нм.

20 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, серцевосудинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки та інгібітори циклооксигенази-2, протиглисні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні 25 засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимукарінові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, протівірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні та нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні замітники, серцеві 30 іотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та 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 парацистовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві гормони 35 (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби і ксантини. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целекооксид, цилостазол, ципрофлоксацин, 2,4-дихлорофеноксіоцтову кислоту, антрахінон, креатин 40 моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеп, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

45 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, протиглисні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби.

50 Переважно, лікарські косметичні засоби, косметичні засоби, ліки для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини і нутрацевтики вибирають із групи, що складається з: гліколевих кислот, молочних кислот, карагінан, мигдаль, цінна деревина, андрографіс волотистий, аніс, ромашка англійська, абрикосові кісточки, листя мучниці, листя журавлини, листя чорниці, листя груші, бета-каротин, бузина чорна, чорна малина, чорна 55 шкарлупа волоського горіха, ожина, ламінарія, блетілла смугаста, насіння огірочника, бойзенова ягода, бразильський горіх, корінь лопуха, екстракт іглиці понтійської, каламін, глюконат кальцію, календула, карнозна кислота, центелла азіатська, деревне вугілля, плоди авраамова дерева, екстракт кореню цикорію, хитозан, холін, цикорій звичайний, ломініс виноградолистний, 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, 60 гіркий апельсин, клопогон кистьоподібний, котячий кіготь, ромашка, витекс священний,

журавлина, кульбаба, ехінацея, хвойник, бузина чорна, кіпрей 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 колір, лісовий горіх, безсмертник, худія гордоні, хрін, шовковична ягода, гібіскус, зубрівка запашна, хміль, кінський каштан, падуб парагвайський, індійський аґрус, ірландські мохи, ягоди ялівця, корінь кудзу, будяк, лаванда, лимонник, шіітаке, солодець, лонгіфолен, мушмула, насіння лотоса, гарбуз мочальний, люпин, ягоди маріон, майоран, таволга, корінь астрагалу солодколистого, мімоза, омела, шовковиця, ноні, бурі водорості, вівсяні пластівці, материнка, папайя, петрушка, корінь півонії, гранат, насіння каранджі, понгамія пір'яста, насіння лободи, червона малина, шипшина, розмарин, шавлія, пальма сереноа, соя, сичуанський перець, кінський каштан павія, індійський мигдаль, терміналія срібна, лікувальний виноград *Tripterygium wilfordii*, тим'ян, куркума, валеріана лікарська, волоський горіх, листя білого чаю, ямс, гамамеліс, полин, деревій, валеріана, йохимбе, гарцинія, сметанне яблуко, дреза звичайна, спіруліна та шкірка дуріану.

В одному із кращих варіантів здійснення цього винаходу композиція містить біологічно активний інгредієнт разом з подрібнюючим середовищем, суміш матеріалів подрібнюючого середовища, допоміжні засоби для розмелювання, суміші допоміжних засобів для розмелювання, засоби, що сприяють 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.

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 матеріалів подрібнюючого середовища, допоміжні засоби для розмелювання, суміші допоміжних засобів 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 розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, дорівнює або менше одного з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 7500 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм. Переважно, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 200 нм").

Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметіку, комплементарні 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 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, серцевосудинні ліки, протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні ліки та інгібітори циклооксигенази-2, протиглисті препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимукарінові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні

засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні та нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні замітники, серцеві інотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та муколітики), діагностичні засоби, засоби для
 5 діагностичної візуалізації, діуретики, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паращитовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби та засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби,
 10 судинорозширювальні засоби і ксантини. Переважно, біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: індометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам, метаксалон, циклоспорин А, прогестерон, целекооксид, цилостазол, ципрофлоксацин, 2, 4-дихлорофеноксоцтову кислоту, антрахінон, креатин моногідрат, гліфосат, галусульфурон, макозеп, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.

Четвертим предметом цього винаходу є спосіб лікування людей, які вимагають такого лікування, що полягає у введенні людині ефективної кількості фармацевтичної композиції, представленій в цьому описі винаходу.

П'ятим предметом цього винаходу є використання фармацевтичної композиції, представленій в цьому описі винаходу, у виготовленні ліків для лікування людей, що потребують такого лікування.

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

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

Восьмим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, приготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу. Переважно, сільськогосподарський продукт поєднують з прийнятними допоміжними речовинами для одержання препарату, такого як, серед іншого, гранули, що диспергуються у воді, змочувані гранули, сухі сипучі гранули або розчинні гранули, які використовуються для готування розчину для використання в сільському господарстві. Переважно, продукт вибирають з групи, що складається з: гербіцидів, пестицидів, засобів для обробки насіння, антидотів для гербіцидів, регуляторів росту рослин і фунгіцидів. Способи, представлені в цьому описі винаходу, можуть використовуватися для прискорення розчинення часток біологічно активного матеріалу у воді та інших розчинниках, що приводить до кращої, швидшої і повнішої підготовки та змішуванню. Це приведе до покращення стійкої ефективності продукту, такої як покращення функцій боротьби з бур'янами, захворюваннями і шкідниками, а також до інших практичних переваг, таких як швидше очищення техніки, ємностей і розпилювача, менша кількість промивних вод і зниження впливу на навколишнє середовище. Іншим аспектом цього винаходу є спосіб, що дозволяє одержати частки активної речовини, що мають велику площу поверхні. Такі порошки матимуть покращені характеристики в таких областях, як обробка насіння, де сухі порошки наносяться на насіння як фунгіциди, антидотів гербіцидів, регуляторів росту рослин та інших видів обробки.
 40 Більш значна 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 шляхом додавання їх до води або інших розчинників. Оскільки такі суспензії міститимуть дуже
 45 маленькі частки, що мають велику поверхню, вони матимуть, 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 його дії. По-друге, дуже маленькі частки, що мають велику поверхню, забезпечують краще покриття одиницею маси наносимої активної речовини. Наприклад, якщо на листя необхідно нанести 100 часток, і якщо діаметр
 50
 55
 60

часток зменшити до однієї третини вихідного діаметра способами, що є предметом цього винаходу, то дозування можна зменшити приблизно до 11 % від вихідного, що приведе до меншої вартості, меншої кількості залишків активної речовини на зібраній культурі та ослабленню впливу на навколишнє середовище. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, менші частки забезпечать кращу біодоступність. Частки багатьох погано розчинних активних речовин, таких як фунгіциди і пестициди, прилипають до рослини та 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 і кількість залишків речовини на культурі, а також, послабити вплив на навколишнє середовище. У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу, порошок, отриманий у процесі розмелювання, піддається такій обробці, як волога або суха грануляція, що підвищить сипкість порошку і знизить вміст пилу, зберігши при цьому гарну здатність такого порошку диспергуватися 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-гідроксихинолінсульфату, ацибензолару, алілового спирту, азоксистробіну, основного беномілу, бензалконію хлориду, біфенілу, бастіцидину-S, бордоської рідини, боскаліду, бургундської рідини, бутиламіну, кадендазіму, кальцію полісульфіду, каптану, карбаматних фунгіцидів, кабендазіму, карвону, хлорпікрину, хлорталонілу, цілопіроксу, клотримазолу, коназолових фунгіцидів, гідроксиду міді, оксихлориду міді, сульфату міді, карбонату міді (II), сульфату міді (II), крезолу, кріпродінілу, оксиду міді (I), циклогексиміду, цимоксанілу, 1,2-дібром-3-хлорпропану, дегідрооцтової кислоти, дікарбоксимідних фунгіцидів, діфеноконазолу, діметоморфу, діфеніламіну, дісульфіраму, етоксикіну, фамоксадону, фенамідону, флудіоксонілу, формальдегіду, фосетілу, фосетіл-алюмінію, фурфуралу, гризеофульвіну, гексахлорбензолу, гексахлорбутадієну, гексахлоропропену, гексаконазолу, імазалілу, імідаклоприду, йодметану, іпродіону, сірчистого вапна, макозебу, хлориду ртуті (II), оксиду ртуті (II), хлориду ртуті (I), металаксилу, метаму, метилброміду, метилізотіоціанату, метираму, натаміцину, ністатину, оловоорганічних фунгіцидів, окситіохіноксу, пенцікурону, пентахлорфенолу, ацетату фенілртуті, калію тіоціанату, процимідону, пропіконазолу, пропінебу, піраклостробіну, піразольних фунгіцидів, піридинових фунгіцидів, піриметанілу, піримідинових фунгіцидів, піролових фунгіцидів, хінолінових фунгіцидів, хінонових фунгіцидів, натрію азиду, стрептоміцину, сірки, тебуканазолу, тіабендазолу, тіомерсалу, толнафтату, толілфлуаніду, тριάімерсолу, трибутиліноксиду, трифлуксистробіну, трифлумурону, ундециленової кислоти, фунгіцидів на основі сечовини, вінклозолину, зіраму, 3-дигідро-3-метилу-1, 3-тіазол-2-іліденксилідену, складних ефірів 4-D, складних ефірів 4-DB, 4-паратіонметилу, ацетаміприду, акрінатрину, алахлору, алетрину, альфа-циперметрину, алюмінію фосфіду, амітрази, анілофосу, азоконазолу, азінфосетилу, азінфос-метилу, беналаксилу, бенфлураліну, бенфуракарбу, бенфуресату, бенсулідіду, бензоксимату, бензоілпропетілу, бетацифлутрину, бета-циперметрину, біфеноксу, біфентрину, бінакрилу, біоалетрину, біоалетрину S, біоресметрину, бітеранолу, бродіфакуму, бромфосу, бромпропілату, бромоксинілу, складних ефірів бромоксинілу, бупіримату, бупрофезину, бутакарбоксіму, бутахлору, бутаміфосу, бутоксикарбоксіну, бутраліну, бутилату, кальцію сульфату, камбдацігалотрину, карбетаміду, карбоксіну, хлордімеформу, хлорфенвінфосу, хлорфлуразурону, хлормефосу, хлорнітрофену, хлорбензилату, хлорофоксиму, хлорпропілату, хлорпрофаму, хлорпіріфосу, хлорпіріфосметілу, цінметіліну, клетодіму, кломазону, складних ефірів клопіраліду, складних ефірів 2-2-(4-хлор-2-метілфеноксі)пропіонової кислоти, ціанофосу, циклоату, циклопротрину, циклоксидиму, цифлутрину, цигалотрину, циперметрину, цифенотрину, ципроконазолу, дельтаметрину, деметон-S-метилу, десмедифаму, складних ефірів дихлорпропіонової кислоти, дихлорвосу, діклофопметилдіетатилу, дікофолу, діфеноконазолу, диметакхлору, диметомофу, диніконазолу, динітраміну, динобутону, діоксаконазолу, діоксакарбу, дісульфотону, диталіфосу, додеморфу, додину, едифенфосу, емаметину, емфентрину, ендосульфону, ЕФН-етіофенкарбу, епоксиконазолу, есфенвалерату, еталфураліну, етофумесату, етопрофосу, етоксикетилу, етофенпроксу, етридіазолу, етримфосу, фамоксадону, фенамідосу, фенаримолу, феназахіну, фенітротіону, фенобукарбу, феноксапропетилу, феноксикарбу, фенпропатрину, фенпропідину, фенпропіморфу, фентіокарбу, фентіону, фенвалерату, флуазифопу, флуазифопу-Р, флуцитринату, флуфеноксиму, флуфеноксурону, флуметраліну, флуородіфену, флуороглікофенетилу, складних ефірів флуороксіпіру, флуореколбутилу, флуорохлораліну, флусилазолу, формотіону,

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

Дев'ятьма 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, із прийнятними допоміжними речовинами для одержання сполуки, що може доставляти терапевтично ефективна 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 поліоли як середовище для спільного подрібнювання разом з поверхнево-активною речовиною, такою як, серед іншого, лецитин, дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), фосфатидилгліцерин (ФГ),

5 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.

10 Десятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення композиції для промислового використання, такого як фарби, полімери або інші функціональні покриття, що полягає в об'єднанні ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом із прийнятними допоміжними речовинами для одержання композиції, що дозволяє доставляти частки активної речовини, такого як, серед

15 іншого, фунгіцид у твердому стані, для створення покриття, стійкого до дії біологічних засобів, таких як, серед іншого, гриби або водорості. Оскільки частки меншого діаметра забезпечують покриття більшої поверхні активним засобом на одиницю маси, ніж частки, отримані традиційним способом, така композиція може містити менше активної речовини. Частки, отримані способом, представленим у цьому винаході, забезпечать і естетичні переваги,

20 оскільки їх можна включити до складу покриття так, що зовні покриття не буде мати включень часток твердої речовини. Переважно, для реалізації способу виготовлення такої композиції використовується діоксид титану, діоксид кремнію, натрію хлорид або інші неорганічні солі з підходящою поверхнево-активною речовиною або полімером. Переважно, активною речовиною є фунгіцид, обраний зі списку гербіцидів, пестицидів, засобів для обробки насіння, антидотів

25 гербіцидів, регуляторів росту рослин і фунгіцидів, описаних вище.

Одинадцятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення радіоконтрастного засобу для використання в радіологічних дослідженнях. Розповсюдженням прикладом такого засобу служить барію сульфат, що звичайно використовується для дослідження шлунково-кишкового тракту. Такі засоби, як барію сульфат, в основному, нерозчинні у воді і використовуються як

30 дискретні частки, дисперговані у всій досліджуваній області. Препарати активного матеріалу, використовуваного в якості радіоконтрастного засобу, виготовленого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з іншими прийнятними допоміжними засобу, можуть застосовуватися для забезпечення підвищеної чутливості та меншої токсичності завдяки збільшеній площі поверхні часток меншого діаметра. Збільшена площа поверхні забезпечить

35 більше покриття досліджуваної тканини, забезпечуючи, таким чином, кращий контраст. Якщо засіб має токсичні побічні ефекти, більший контраст на одиницю маси дозволить використовувати менше контрастної речовини в порівнянні із традиційними препаратами. Іншою перевагою виготовлення препарату способом, представленим у цьому описі винаходу, є можливість введення контрастної речовини у вигляді сухого препарату, крім, таким чином,

40 небажаних аспектів пиття рідкого препарату.

Дванадцятим предметом цього винаходу є спосіб виготовлення композиції для використання як харчовий продукт, у якому одержання дрібних часток має інші функціональні переваги на додаток до швидшого розчинення активної речовини. Одним із прикладів служить композиція, активною речовиною якої є какао або тверді речовини, похідні какао. При обробці

45 какао у виробництві шоколаду розмір часток повинен зменшуватися до такого розміру, при якому шоколад відчувається гладким і однорідним під час їжі. Менші частки какао також забезпечують кращий смак і аромат. Відомо, що шоколад вищої якості містить маленькі частки. Об'єднанням належної кількості активного матеріалу, такого як какао, какао порошок, зерна какао, очищені від лушпайки, маса какао й терте какао, способом, представленим у цьому описі

50 винаходу, разом з іншими харчовими інгредієнтами можна приготувати такий харчовий продукт як шоколад. Це можна робити для того, щоб поліпшити існуючі харчові продукти, такі як шоколад, або забезпечити ефективніший і дешевший технологічний процес для певних видів виробництва харчових продуктів. Іншим аспектом цього винаходу є готування харчового продукту для пиття шляхом об'єднання належної кількості активного матеріалу, такого як какао,

55 какао порошок, зерна какао, очищені від лушпайки, маса какао й терте какао або кава, отриманого способом, представленим у цьому описі винаходу, разом з іншими харчовими інгредієнтами. Матеріали, одержувані з використанням цього винаходу, мають дуже маленькі частки і можуть використовуватися безпосередньо в питних продуктах, не залишаючи залишку продуктів, що утвориться через наявність більших часток. Прикладом таких матеріалів може

60 служити напій какао або рідкий шоколад, для якого матеріал какао може розмелюватися разом

з таким середовищем (матрицею), як цукор, глюкоза або лактоза. Крім кращого виділення смаку й аромату, у такому продукті може використовуватися безпосередньо природний продукт у тих випадках, коли в харчових продуктах, отриманих традиційним способом, використовуються тільки розчинні у воді екстракти. Яскравим прикладом цього служать кавові продукти. Розчинна кава є зручною формою продукту, але виготовляється шляхом екстракції смакових речовин з кавових зерен з наступною переробкою в розчинний порошок. При цьому певна частина складного смаку й аромату кави губиться. Кава ж приготовлена з мелених кавових зерен, має більш багатий смак і аромат, але вимагає складнішого готування, часто з використанням дорогих апаратів. Деякі способи виготовлення кави включають заварювання мелених кавових зерен безпосередньо в чашці, однак такі способи приводять до товстого шару осаду на дні чашки. Матеріал, одержуваний способом, представленим у цьому описі винаходу, дозволить подолати існуючі в даній області обмеження. Готування композиції з кавових зерен дозволяє одержати повний букет смаку й аромату, а частки маленького розміру, одержувані з використанням цього винаходу, дають напій, у якому частки зважені в рідині та не утворюють товстого шару осаду. Ще однією перевагою цього винаходу є те, що одержуваний матеріал є сухим порошком і може легко упаковуватися або перероблятися в продукт, що запечатується. Ще однією перевагою цього винаходу є те, що природні продукти, такі як кава, виявляються введеними (капсульованими) у матрицю носія, і, отже, мають кращу придатність порошку до подальшої обробки в порівнянні із природними продуктами, розмелюваними без будь-яких добавок. Такі матеріали, як кава, можуть розмелюватися у високооборотних млинах для одержання часток малого розміру, але такий матеріал виявляється липким, і з ним важко працювати. Інші технології, такі як вологий розмел, є дорожчими, оскільки вони вимагають подальшої обробки, такої як розпилення, для одержання порошку. Кращі матриці, використовувані для розмелювання в цьому аспекті винаходу, включають, серед іншого, лактозу, цукрозу, фруктозу, маніт, глюкозу, ксиліт, сухе молоко, інші тверді речовини молока і лецитин. В одному з варіантів здійснення цього винаходу частки матеріалу за цим винаходом мають діаметр, що дорівнює або є меншим ніж 20000 нм. В одному з варіантів здійснення цього винаходу, частки матеріалу за цим винаходом мають діаметр, що дорівнює або є меншим ніж 10000 нм.

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

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

Короткий опис рисунків

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

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

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

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

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

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

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

Фігура 1H. Рентгенівська дифракційна картина: (А) після розмелювання напроксену натрію у винній кислоті; (В) немелений напроксен натрій і (С) немелена напроксену кислота.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фігура 12B. Фотографії, отримані наприкінці процесу розмелювання приклада 12, зразок B.

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

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

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

35 Загальна інформація

Фахівці в даній галузі розуміють, що описаний тут винахід піддається й іншим змінам і модифікаціям, крім описаних у цьому документі. Слід розуміти, що всі такі зміни та 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

40 будь-які та всі комбінації будь-яких двох і більше етапів або особливостей.

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

45 Описане 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 до нього, включаючи крайні значення діапазону, і значення, близькі до діапазону, що приводять до таким самих або, в основному, до таких самих результатів, що й значення, що перебувають у безпосередній близькості до значення, що визначає межу діапазону.

50 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.

55 У цьому описі винаходу, якщо контекст не вимагає іншого тлумачення, слово "містити в собі" або його похідні, такі як "складати" або "складаючи", 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", "складати" або "складаючи" і подібні їм можуть мати значення, визначені в патентному законодавстві США, наприклад, вони можуть означати "включає", "включений" або "включаючи" тощо.

Термін "терапевтично ефективна кількість", використовуваний у цьому описі винаходу стосовно способів лікування і визначеного дозування ліків, означає дозування, що забезпечує характерну фармакологічну реакцію, заради якої призначають ліки, у значній кількості осіб, що вимагають такого лікування. Підкреслюється, що "терапевтично ефективна кількість" ліків, призначена конкретному пацієнтові в конкретному випадку не завжди може бути ефективною в лікуванні захворювань, зазначених у цьому описі винаходу, навіть якщо фахівці вважають таке дозування "терапевтично ефективною кількістю". Слід також розуміти, що дозування ліків у певних випадках вимірюються як дозування для орального прийому або, при згадуванні рівнів ліки, як концентрації ліки в крові.

Термін "придушує" містить у собі загальноприйняті значення, включаючи запобігання, обмеження, зниження, зупинку або обернення 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 хімічний структурний елемент, а хімічна формула або формули можуть використовуватися для опису речовини. Такі сполуки, як правило, але не обов'язково, можуть ідентифікуватися в літературі за допомогою унікальної системи класифікації, такої як номер відповідно до реферативного журналу "Chemical Abstracts" (номер CAS). Деякі сполуки можуть бути складнішими і мати змішану хімічну структуру. Такі сполуки можуть мати тільки емпіричну формулу і визначатися якісно. Сполука, як правило, є чистим матеріалом, хоча очікується, що до 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % речовини можуть становити інші домішки тощо. Прикладами біологічно активних сполук є, серед іншого, фунгіциди, пестициди, гербіциди, речовини для обробки насіння, лікувальні та інші косметичні засоби, засоби для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, нутрицевтики, фармацевтичні активні речовини, біологічні засоби, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти й аналоги, гомологи і похідні першого порядку. 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 і продукти, косметичні препарати і продукти, промислові препарати і продукти, сільськогосподарські препарати і продукти, харчові продукти, насіння, какао та тверді речовини какао, кава, трави, спеції, інші рослинні матеріали, мінерали, тваринні продукти, мушлі та інші кістякові матеріали.

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

Серед таких різноманітних методик є дві, використовувані найбільше часто. Фотонно-кореляційна спектроскопія, що називають також "динамічним розсіюванням світла", зазвичай 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 використання багатьох методик вимірювання буде отримано багато відповідей на питання "чому дорівнює діаметр часток?". Теоретично, різні параметри, вимірювані різними методиками, можна перетворити і порівняти, однак, це не практично для реальних систем часток. Тому

діаметр часток, використовуваний для опису цього винаходу, буде наведений у вигляді двох різних наборів значень, отриманих цими двома зазвичай застосовуваними методиками вимірювання, так щоб можна було робити вимірювання будь-якою з цих методик для подальшої оцінки у зв'язку з описом цього винаходу.

5 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 10 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 аналогічним чином. Використовувані в цьому описі винаходу позначення D50, D(0,50) 15 або D[0,5] слід розуміти як "медіанний діаметр часток".

Термін "Dx розподілу часток за розміром" означає x-ий процентиль розподілу; таким чином, D90 означає 90-ий процентиль, D95 – 95-ий процентиль і т.д. Беручи D90 як приклад, він часто записується як D(0,90), D[0,9], або аналогічним чином. При позначенні медіанного діаметра часток і Dx буква заголовна "D" може використовуватися так само, як і рядкова "d", і вони мають 20 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, 25 наприклад, % < 1000 нм. Термін "відсоток часток, діаметром більше", 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 30 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 35 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, 40 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 (подрібнююче середовище), така як мікрокристалічна целюлоза, запобігає вимірюванню активного матеріалу, можна використовувати техніку поділу, таку як фільтрація або центрифугування, для відділення 50 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, отже, 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 55 якому активний матеріал розчиняється погано, а подрібнююче 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 ані подрібнююче середовище, ані активний матеріал. Потім розмір часток порошку вимірюється в іншому розчиннику, а якому розчиняється активний 60 матеріал, але не розчиняється подрібнююче середовище. Таким чином, маючи результати

вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища та одночасного вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища і активного матеріалу, можна одержати розмір часток активного матеріалу.

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

Інші визначення

Використовувані в цьому описі винаходу вирази "Сухе розмелювання" або "сухе розмелювання", якщо контекст не вимагає іншого, повинні означати розмелювання, фактично, при 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, використовуваного для виготовлення фармацевтичних композицій і препаратів.

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

Конкретна інформація

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

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

Відповідно до одному 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 та кількістю біологічно активного матеріалу у формі часток і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу.

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

Комерційний масштаб

Цей винахід пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати сухим розмелюванням, описаним у цьому документі, у комерційному

масштабі. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 20 000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 10 000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 5000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Це може приводити до ефективнішого та ощадливішого технологічного процесу.

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

Покращення характеристик розчинення

Пропонований технологічний процес дозволяє одержати біологічно активний матеріал, що 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 та контрольного зразка. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в розчині 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 й/або добавки, як і в експериментальному зразку. Для випробування швидкості розчинення може також використовуватися сполука прототипу експериментального зразка. У такому випадку сполука контрольного зразка має підбиратися в такий же спосіб. Стандартні методи визначення покращених характеристик розчинення матеріалу *in vivo* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящим методом визначення покращених характеристик розчинення в організмі людини може служити вимірювання швидкості всмоктування активного матеріалу після прийняття дози ліків шляхом вимірювання концентрації випробуваної сполуки в плазмі протягом певного періоду часу 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 і контрольного зразка. Підходящі методи кількісного визначення концентрації сполуки в зразку *in vitro* або в зразку *in vivo* широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящі методи можуть включати використання спектроскопії або радіоізотопних міток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу спосіб кількісного визначення розчинення визначається для розчину, значення pH якого становить одне з наступних значень: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7,3, pH 7,4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 або pH 0,5.

Кристалічність

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

5 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.

10 Подрібнююче середовище (матриця)

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

Значною перевагою способу, що є предметом цього винаходу, служить використання розчинного у воді подрібнюючого середовища разом з погано розчинним у воді біологічно активним матеріалом. Це приводить, принаймні, до двох переваг. Перша перевага полягає в тому, що розміщення 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 більше ефективний 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, які 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.

Аналогічним чином, як буде описано далі, значною перевагою цього винаходу виявляється те, що певні подрібнюючі середовища (матриці), придатні для використання при реалізації способу, що є предметом цього винаходу, придатні також для використання як носії для сільськогосподарських хімікатів, таких як пестициди, фунгіциди та гербіциди. Цей винахід охоплює способи виробництва сільськогосподарських хімічних композицій, що містять як біологічно активний матеріал у вигляді дрібних часток, так і подрібнююче середовище (матрицю), або, у деяких випадках, біологічно активний матеріал і частки подрібнюючого середовища та сільськогосподарські хімічні композиції, отримані зазначеним способом. Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні ліків.

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

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище придатне для використання в ліках і легко відділяється від біологічно активного матеріалу способами, що не

залежать від розміру часток. Такі подрібнюючі середовища докладніше описані нижче в цьому описі винаходу. Такі подрібнюючі середовища мають істотну перевагу, оскільки вони допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнююче середовище може бути включене разом з біологічним матеріалом до складу ліків.

У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище твердіше, ніж біологічно активний матеріал, і, отже, може зменшувати розмір часток біологічно активного матеріалу в умовах сухого розмелювання, використовуваного в цьому винаході. Не бажаючи обмежуватися певною теорією, вважають, що 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 того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу. Переважно, співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища і кількістю біологічно активного матеріалу та ступінь розмелювання подрібнюючого середовища є достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації наночасток активного матеріалу. Як правило, підбирається подрібнююче середовище, що не вступає в хімічні реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, 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 вказувалося вище, спосіб, що є предметом цього винаходу, вимагає, щоб подрібнююче середовище розмелювалося разом з біологічно активним матеріалом; тобто, подрібнююче середовище фізично руйнується в умовах сухого помелу, що є предметом цього винаходу, для полегшення утворення та утримання (у матриці) часток біологічно активного матеріалу меншого діаметра. Точне значення необхідного ступеня руйнування залежить від певних властивостей подрібнюючого середовища (матриці) і біологічно активного матеріалу, співвідношення між кількістю біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища та гранулометричного складу біологічно активного матеріалу.

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

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

Низька твердість (зазвичай, 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 3 за шкалою Мооса.

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 розмелюванні.

Переважно, подрібнююче середовище має невелику схильність до агрегації під час розмелювання. Хоча важко об'єктивно оцінити тенденцію до агрегації під час розмелювання, можна одержати суб'єктивну оцінку, спостерігаючи за рівнем "спікання" з утворенням осаду подрібнюючого середовища на розмелювальних тілах і стінках камери помелу млина для подрібнюючого середовища в ході сухого розмелювання.

Подрібнююче середовище може бути неорганічною або органічною речовиною.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше таких матеріалів: поліюлі (спирти цукрів), наприклад (не обмежуючись цим), маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, моноцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, дицукриди і трицукриди, наприклад (не обмежуючись цим), безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, поліцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), мальтодекстрини, декстрин, інουλін, декстрати, полідекстроза, інші вуглеводи, наприклад (не обмежуючись цим), крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний

крохмаль, інші види борошна і крохмалю, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, хімічно модифіковані допоміжні речовини, такі як попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquacoat®), полівінілацетат фталат (Sureteric®), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT®) і поліметакрилати (Eudragit® і Acryl-EZE®), молочні продукти, наприклад (не обмежуючись цим), сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини і похідні молока, інші функціональні допоміжні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, що відповідають солі органічних кислот, 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 метабисульфит, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, гідрокарбонати фармацевтично прийнятних лужних металів, таких як, серед іншого, натрій, калій, літій, кальцій і барій, солі амонію (або солі летучих амінів), наприклад (не обмежуючись цим), амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, інші неорганічні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), термічний діоксид кремнію, крейда, слюда, діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, інші глини або матеріали на основі глини або алюмосилікати, поверхнево-активні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерілолеат, 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, 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-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, диізопропілнафталінсульфонат, 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), триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу комбінація двох і більше підходящих речовин (матриць), таких як перелічені вище, може використовуватися в якості подрібнюючого середовища для забезпечення покращених характеристик, таких як скорочення утворення щільного осаду. Використання комбінації матриць може також надавати 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 до матриці підходящого засобу, що полегшує розмелювання, для покращення характеристик помелу. Покращеними характеристиками помелу є, серед іншого, скорочення утворення щільного осаду та більш високий 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 та глини.

Існує широкий набір поверхнево-активних речовин, які можуть бути підходящими засобами, що полегшують розмел. Дуже бажаним є використання твердої поверхнево-активної речовини або поверхнево-активної речовини, яке можна зробити твердим. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленаалкілові ефіри, поліоксиетиленастеарати, поліетиленагліколи (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 поліоксиетиленасорбіту, 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, моноалкілсульфосукцинамат, 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 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, диізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилена (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 співполімери акрилової кислоти.

Переважно, концентрація засобу, що сприяє розмелюванню, 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.).

5 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.

10 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 15 кілька): намістини, 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 20 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 25 твердості за методом Роквелла), сферичність, стійкість до стирання, і вузький розподіл по розмірах, і можуть включати, наприклад, кульки, виготовлені із 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, що має достатню твердість та міцність на розлам для запобігання сколів або розламів 30 під час розмелювання, а також досить високу щільність. Підходящим значенням щільності для розмелювального середовища є щільність у діапазоні приблизно від 1 до 15 г/см³, переважно, приблизно від 1 до 8 г/см³. 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 35 кобальтом карбід вольфраму тощо, а також суміші зазначених речовин.

Кращим скляним розмелювальним середовищем служать скляні кульки (наприклад, намістини), що мають вузький розподіл по діаметру, довговічні, і які включають, наприклад, 40 кульки з вапняно-силікатного скла без вмісту свинцю, і боросилікатного скла. Кращим полімерним розмелювальним середовищем служать, переважно пластиків 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 без таких домішок, як метали, розчинники та залишки мономерів.

Бажані полімерні смоли можна вибрати, наприклад, з полістиролів з поперечними зв'язками, 45 таких як полістирол, поперечно зв'язаний дивинілбензолом, співполімерів стиролу, поліакрилатів, таких як поліметилметакрилат, полікарбонатів, поліацеталей, полімерів і співполімерів вінілхлориду, поліуретанів, поліамідів, поліетиленів високої щільності, поліпропіленів тощо. Використання полімерних розмелювальних тіл для подрібнювання 50 матеріалів до часток дуже маленького діаметра (на відміну від механохімічного синтезу) описується, наприклад, у Патентах США №№ 5 478 705 і 5 500 331. Полімерні смоли, як правило, мають щільність у діапазоні приблизно від 0,8 до 3,0 г/см³. Кращими є полімерні смоли з вищою щільністю. Як альтернативу можна використовувати розмелювальне середовище у вигляді композитних часток, що містять щільне ядро, до якого кріпиться полімерна смола. 55 Частки-ядра можна вибрати з речовин, відомих як придатні для виготовлення розмелювальних середовищ, таких як, наприклад, скло, оксид алюмінію, оксид цирконію-кремнію, оксид цирконію, нержавіюча сталь тощо. Переважно, щільність ядра перевищує приблизно 2,5 г/см³.

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 використання 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 намистинок 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.

Сухе розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище у вигляді кристалів, порошку тощо поєднують у підходящих співвідношеннях з велику кількістю розмелювальних тіл у камері помелу, що механічно струшують (з перемішуванням або без перемішування) з певною інтенсивністю протягом заздалегідь визначеного часу. Як правило, подрібнюючий апарат використовується для передачі моменту руху розмелювальним тілам при додаванні зовнішніх зусиль струшування, у результаті чого в камері помелу здійснюються різні види поступального, обертального і зворотного руху її вмісту, або при додаванні внутрішніх зусиль перемішування за допомогою оберткової 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 додавання зусиль зрушення і до численних ударів і зіткнень значної інтенсивності між розмелювальними тілами і частками біологічного матеріалу та 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, щільність, 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, та ін.

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

Біологічно активний матеріал

Біологічно активний матеріал містить активні сполуки, включаючи сполуки для використання у ветеринарії та медицині, такі як, серед іншого, активні фармацевтичні продукти, нутрицевтики, лікувальні та інші косметичні матеріали, засоби для комплементарної медицини, натуральні продукти, вітаміни, живильні речовини, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, і сільськогосподарські сполуки, такі як пестициди, гербіциди та фунгіциди, засоби, що підвищують схожість тощо.

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

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу, біологічно активний матеріал є органічною сполукою. У дуже бажаному варіанті здійснення цього винаходу біологічно активний матеріал є

органічною терапевтичною 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 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, 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, протиглистіні препарати, антиаритмічні засоби, антибіотики (включаючи пеніциліни), антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні засоби, протиепілептичні засоби, антигістамінні препарати, засоби, що знижують тиск, антимускаринові засоби, протимікобактеріальні засоби, протипухлинні препарати, імунодепресанти, антитиреоїдні засоби, противірусні препарати, малі транквілізатори, седативні засоби (снотворні та нейролептики), в'язучі засоби, блокатори альфа-адренергічних рецепторів, блокатори бета-адренорецепторів, препарати крові та їхні заміники, серцеві інотропні засоби, контрастні засоби, засоби від кашлю (відхаркувальні та муколітики), діагностичні засоби, засоби для діагностичної візуалізації, діуретики, допамінергічні засоби (ліки від хвороби Паркінсона), кровоспинні засоби, імунологічні засоби, засоби, що регулюють жировий обмін, міорелаксанти, парасимпатоміметики, кальцитонін і біфосфонати паращитовидної залози, простагландини, радіофармацевтичні засоби, статеві гормони (включаючи стероїди), протиалергічні засоби, збуджуючі засоби і засоби, що знижують апетит, симпатоміметики, тиреоїдні засоби, судинорозширювальні засоби та 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 надійдуть на ринок нові хімічні речовини й інші активні речовини, до яких можна застосувати способи, що є предметом цього винаходу.

Не порушуючи загальної застосовності методу, що є предметом цього винаходу, більш конкретні приклади біологічно активних матеріалів включають, серед іншого: галоперидол (антагоніст дофамина), DL-ізопротеренола гідрохлорид (β-адренергічний агоніст), терфенадин (антагоніст H1), пропранолола гідрохлорид (β-адренергічний антагоніст), дезипраміну гідрохлорид (антидепресант), силденафілу цитрат, тадалафіл і варденафіл. Способи, що є предметом цього винаходу, також можуть бути корисні у виготовленні малих знеболюючих засобів (інгібіторів циклооксигенази), феномових кислот, пироксикама, інгібіторів циклооксигенази та напроксену.

Як обговорювалося в попередній інформації до цього винаходу, біологічно активні матеріали, які погано розчиняються у воді при значеннях pH, 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 pH, що відповідають шлунково-кишковому тракту.

Такі матеріали включають, серед іншого: альбендазол, альбендазол сульфоксид, альфаксалон, ацетилдигоксин, аналоги ацикловіру, альпростади́л, амінофостин, аніпамі́л, антитромбін III, атеноло́л, азидотимі́дин, беклобрат, беклометазон, беломі́цин, бензокаї́н та його похідні, бета-каротин, бета-ендорфин, бета-інтерферон, безафі́брат, біновум, піпериден, бромазепа́м, бромокриптин, буциндо́лол, буфломеді́л, бупівакаї́н, бусульфан, кад랄азин, каптотезин, катаксанти́н, каптопри́л, кабамазепі́н, кабопрост, цефалексин, цефалоті́н, цефамандо́л, цефазедо́н, цефлуороксим, цефі́неноксим, цефоперазо́н, цефотаксिम, цефоксити́н, цефсулоди́н, цефтизоксим, хлорумбуци́л, хромогліцино́ву кислоту, циклоніка́т, циглітазо́н, клониди́н, кортексо́лон, кортикостеро́н, кортизо́л, кортизо́н, циклофосфа́мід, циклоспори́н А та інші циклоспори́ни, цитарабі́н, дезокриптин, дезогестре́л, складні ефі́ри декаметазо́ну, такі як ацетат, дезоцин, діазепа́м, диклофена́к, дидезоксиаденози́н, дидезоксиінози́н, дигі́токсин, дигокси́н, дигідроергота́мін, гідроерготоксин, дилтиазе́м, антагоні́сти дофа́міну, доксорубі́цин, еконазо́л, ендра́лазін, енкефа́лін, еналапри́л, епопростено́л, естрадіо́л, естраму́стин, етофі́брат, етопозид, фактор зсідання кро́ві IX, фактор VIII, фелбамат, фенбендазо́л, фенофі́брат, фексофене́дін, флунаризи́н, флурбіпрофе́н, 5-фторураци́л, флуразепа́м, фосфомі́цин, фосмі́доміцин, фуросе́мід, галлопамі́л, гамма-інтерферо́н, гентамі́цин, гепефрі́н, гліклазид, гліпі́зид, гризеофульві́н, гаптоглобулі́н, вакцина проти гепатиту В, гідралази́н, гідрохлорти́азид, гідрокортизо́н, ібупрофе́н, ібупрокса́м, індинаві́р, індометаци́н, йодовані ароматичні рентгеноконтрастні засоби, такі як йодамі́д, іпратропі́ю бромі́д, кетоназо́л, кетопрофе́н, кетотифе́н, кетотифе́нфумарат, К-строфанти́н, лабетало́л, лактобактеріальну вакци́ну, лідокаї́н, лидофлази́н, лісури́д, лісури́ду гідромалеат, лоразепа́м, ловастаті́н, мефенамо́ву кислоту, мелфала́н, меманти́н, месулергі́н, метерголі́н, метотрекса́т, метилдигокси́н, метилпреднізо́лон, метроні́дазол, метизопрене́л, метипраноло́л, мелкефа́мід, метолазо́н, метопроло́л, метопроло́л тартра́т, міконазо́л ні́трат, міноксиди́л, мізопі́дазол, млсидомі́н, надоло́л, нафі́верин, на́фазатро́м, напроксе́н, природні інсулі́ни, незапиді́л, нікардипі́н, нікоранди́л, ні́федипі́н, ні́лудипі́н, ні́модипі́н, ні́тразепа́м, ні́трендипі́н, ні́трокампто́тезін, 9-9-ні́трокампто́тезін, оланзапі́н, окса́зепа́м, окспрене́лол, окситетраци́клін, пеніцилі́ни, такі як пеніцилі́н G бенета́мін, пеніцилі́н ПРО, фенилбу́тазо́н, пікота́мід, пі́ндоло́л, пі́посульфан, пі́ретані́д, пі́рибе́дил, пі́роксика́м, пі́рпрофе́н, активатор плазмино́гену, преднізо́лон, преднізо́н, прегнено́лон, прока́рбаци́н, прокате́рол, прогестеро́н, проінсулі́н, пропафено́н, пропано́лол, пропентофі́ллін, пропо́фол, пропраноло́л, рало́ксифе́н, рифапенти́н, симвастатин, на́півсинтетичні інсулі́ни, собре́рол, сома́статой́н та його похідні, соматропі́н, стила́мин, сульфі́налол гідрохлори́д, сульфі́нпі́разо́н, су́локтиди́л, супрофе́н, су́льпро́стон, синтетичні інсулі́ни, талино́лол, таксо́л, таксо́тер, тестостеро́н, тестостеро́ну пропіо́нат, тестостеро́ну ундека́ноат, тетрака́н HI, тіара́мід HCl, толме́тін, трані́ласт, триквіла́р, троманта́дин HCl, урокі́наза, валі́ум, верапамі́л, видара́бин, видара́бин фосфа́т натрі́єва сі́ль, ві́нбластин, ві́нбури́н, ві́нкамі́н, ві́нкристи́н, ві́ндезин, ві́нпроцети́н, віта́мін А, віта́міну Е сукци́нат і рентгеноконтрастні засоби. Лі́ки можуть бути нейтральними, основними або кислотними, а також, можуть мину́ле со́лями кисло́ти або осно́ви. Як правило, конкретна хі́мічна форма і функціо́нальні групи, включаючи кисло́у або осно́вну гру́пу, не є визна́чальним чинником, за винятком можливо́ї хі́мічної реакці́ї з певно́ю матрице́ю, успі́шного одержання біологі́чно активної речови́ни з частка́ми зменшено́го розмі́ру. Цей винахі́д не обмежується будь-яким конкретним класом лі́ків, типом застосува́ння, хі́мічним типом або функціо́нальною гру́пою. Придатні́сть біологі́чно активного матеріалу́ для використан́ня в цьому винахо́ді, у першу чергу, визна́чається меха́нічними властиво́стями матеріалу́. Крім того, деякі біологі́чно активні матеріали́ можуть краще всмоктува́тися через шкі́ру, якщо вони представле́ні у вигляді́ препара́тів, що мі́стять дрі́бні частки. Такі біологі́чно активні матеріали́ включають, серед іншого, во́льтаре́н (диклофена́к), рофе́кокси́б та і́бупрофе́н.

Як правило, біологі́чно активний матеріа́л може витримува́ти температу́ри, що розвиваються при типово́му сухому розмелюва́нні без охоло́дження, які́ можуть переви́щувати 80 °C. Тому матеріали́, що ма́ють температу́ру плавлення́ 80 °C і ви́ще, дуже підхо́дять для використан́ня в цьому винахо́ді. При використан́ні біологі́чно активних матеріа́лів з нижчо́ю температу́рою плавлення́, млин можна охоло́джувати, дозво́ляючи обробля́ти матеріали́ зі́ значно нижчо́ю температу́рою плавлення́ спосо́бом, що є предме́том цього винахо́ду. Наприкла́д, у простому мли́ні з водя́ним охоло́дженням підтримується температу́ра не ви́ще 50 °C, а ще нижчу́ температу́ру розмелюва́ння можна підтримува́ти при використан́ні охоло́джено́ї води. Фахі́вці в даній галу́зі розумі́ють, що високоенергетичний кульови́й млин може бути спрое́ктований так, щоб він мі́г працюва́ти при будь-якій температу́рі від -30 °C до 200 °C. Для деяких біологі́чно активних матеріа́лів переваго́ю може вия́витися підтримка температу́ри розмелюва́ння на рівні́, і́стотно нижчо́му від температу́ри плавлення́ біологі́чно активного матеріалу́.

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 меншого 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 менший одного з наступних розмірів: 10000 нм, 8000 нм, 6000 нм, 5000 нм, 4000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній (медіанний) розмір часток, визначений за об'ємом часток, що дорівнює або менший одного з наступних розмірів: 20000 нм, 15000 нм, 10000 нм, 7500 нм, 5000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм.

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, містять частки біологічно активного матеріалу, для якого значення D_x гранулометричного розподілу, вимірюване за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше 90. 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 в обсяг цього винаходу, незалежно від того, чи перевищують розміри агломератів зазначені вище діапазони. Агломерати часток біологічно активного матеріалу, загальний розмір яких якого попадає в зазначені вище діапазони, повинні розглядатися як такі, що входять в обсяг цього винаходу.

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

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

Час обробки

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

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

З'єднання подрібнюючого середовища з біологічно активним матеріалом і відділення подрібнюючого середовища від біологічно активного матеріалу

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

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

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

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

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

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

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

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 фармацевтично прийнятними, і, таким чином, що підходять для використання в ліках. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, частину розмеленого подрібнюючого середовища, отримані такими способами ліків і способи лікування тварин, включаючи людину, з використанням терапевтично ефективної кількості зазначеного біологічно активного матеріалу, що вводиться у вигляді зазначених ліків.

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 готуванні 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 та 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, оскільки вони допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнююче середовище може бути включене разом з біологічно активним матеріалом до складу ліків.

Потім суміш активного матеріалу і подрібнюючого середовища можна відокремити від 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 розмеленої 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 запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу.

Підбирається подрібнююче середовище, що не вступає ані в хімічні реакції, ані 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 навпаки.

Переважно, ліки являють 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 з 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 в суміш 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, 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 або інші допоміжні речовини, необхідні для спеціальної доставки ліків, такі як засоби і середовища, перелічені нижче в розділі "Лікарські і фармацевтичні композиції", або будь-які комбінації зазначених речовин.

Біологічно активні матеріали та композиції

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

Фармацевтично прийнятні матеріали в композиціях, що є предметом цього винаходу, присутні в концентраціях приблизно від 0,1 % до приблизно 99,0 %. Переважно, концентрація фармацевтично прийнятних матеріалів у композиціях становить приблизно від 5 % до 80 % за вагою, причому дуже бажаними є концентрації від приблизно 10 % до приблизно 50 % за вагою. Бажано, щоб концентрація була в діапазоні приблизно від 10 % до 15 % за вагою, від 15 % до 20 % за вагою, від 20 % до 25 % за вагою, від 25 % до 30 % за вагою, від 30 % до 35 % за вагою, від 35 % до 40 % за вагою, від 40 % до 45 % за вагою, від 45 % до 50 % за вагою, від 50 % до 55 % за вагою, від 55 % до 60 % за вагою, від 60 % до 65 % за вагою, від 65 % до 70 % за вагою, від 70 % до 75 % за вагою або від 75 % до 80 % за вагою для композиції до останнього

видалення (якщо заплановано) порції подрібнюючого середовища. Якщо видаляється частина всього подрібнюючого середовища або все середовище, то відносна концентрація фармацевтично прийнятних матеріалів у композиції може бути значно вищою залежно від кількості подрібнюючого середовища, що видаляється. Наприклад, якщо видаляється все

подрібнююче середовище, концентрація часток у препараті може наближатися до 100 % за вагою (залежно від наявності засобів, що полегшують розмелювання).
Композиції, одержувані відповідно до цього винаходу, не обмежуються включенням одного виду фармацевтично прийнятних матеріалів. Тому в композиції можуть бути присутніми кілька видів фармацевтично прийнятних матеріалів. Якщо в композиції присутні кілька видів

фармацевтично прийнятних матеріалів, таку композицію можна 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, з або без допоміжними засобами для розмелювання, засобами, що полегшують розмелювання, у комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні фармацевтично прийнятних композицій.

Використовуваний у цьому описі винаходу термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які та всі розчинники, середовища для диспергування, покриття, антибактеріальні та 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 передбачений використання традиційних середовищ і засобів у виробництві фармацевтичних композицій.

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

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

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

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

(4) мастильні 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 цукрозу, ксиліт, натрію сахарин, цикламат, аспартам і ацесульфам К; і/або

(6) смакові добавки; і/або

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

(8) буферні розчини; і/або

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

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

(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 та ангідриди і солі кислот) або карбонат (наприклад натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію гліцинкарбонат, L-лізінкарбонат і аргінінкарбонат), або бікарбонат (наприклад, натрію бікарбонат або калію бікарбонат); і/або

(13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Ліки, що є предметом цього винаходу, придатні для лікування тварин, і, зокрема, людини, як правило, повинні бути стійкими в умовах виготовлення і зберігання. Ліки, що є предметом цього винаходу, що містять біологічно активний матеріал, можуть виготовлятися у вигляді твердої речовини, розчину, мікроемульсії, ліпосом або інших упорядкованих структур, що підходять для високих концентрацій ліків. Фактичні рівні доз біологічно активного матеріалу в ліках, що є предметом цього винаходу, можуть змінюватися відповідно до характеру біологічно активного матеріалу, а також, з урахуванням можливого підвищення ефективності завдяки перевагам забезпечення і використання біологічно активного матеріалу (наприклад, підвищеної розчинності, швидшого розчинення, збільшення площі поверхні біологічно активного матеріалу та ін.). Так, використовуваний у цьому описі винаходу термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості біологічно активного матеріалу, необхідної для одержання терапевтичної реакції у тварини. Кількості, ефективні при такому використанні, залежать від: бажаного терапевтичного ефекту, методу введення ліків, 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 подрібнюючим середовищем або, принаймні, порцією подрібнюючого середовища, відповідно до цього винаходу, може поєднуватися в ліках з іншим біологічно активним матеріалом або навіть таким самим біологічно активним матеріалом. В останньому випадку 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

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть призначатися тварині, включаючи людини, будь-яким фармацевтично прийнятним способом, таким як орально, ректально, інгаляційно, внутрівіагіально, місцево (порошки, мазі або краплі), черезшкірно, парентерально, внутрішньовенно, внутріперитонеально, внутрім'язово, під язик або розпиленням (спрей) у роті або в носі.

Тверді форми дозування для орального прийому включають капсули, пігулки, драже та гранули. Крім того, введення кожного зі звичайних 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 % від 75 %, дозволить одержати фармацевтично прийнятну нетоксичну оральну композицію.

Ліки, що є предметом цього винаходу, можна призначати парентерально у вигляді розчину біологічно активного засобу, суспендованого 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. Отримувані водні розчини можна упаковувати готовими для використання або ліофілізувати і потім додавати до ліофілізованого препарату стерильний розчин безпосередньо перед використанням.

Для аерозольного застосування ліки, 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 і 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, звичайно, становить розпорошуючу речовину. При бажанні може вводиться також носій, наприклад, лецитин для ліків, що вводяться в ніс.

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також призначатися у вигляді ліпосом, що служать для доставки активного засобу в певну тканину, таку як лімфоїдна тканина, або в певні

клітки. Ліпосоми включають емульсії, пінки, міцели, нерозчинні моношари, рідкі кристали, фосфоліпідні дисперсії, пластинчасті шари тощо. У таких препаратах композиція зі складною мікроструктурою включається як складова частина ліпосоми, сама по собі або разом з молекулою, що зв'язується з іншими терапевтичною або імуногенною композиціями.

5 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 невеликому ступені, оскільки подрібнююче середовище може ефективно виступати в ролі

10 твердотілого стабілізатора.
Проте, якщо біологічно активний матеріал має 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.

15 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.

20 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, призначуваного для введення в око у вигляді водної суспензії у фізіологічному розчині солі, або

25 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 і, зокрема, молсидомін може демонструвати кращу біодоступність.

30 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

40 Фахівці в галузі розмелювання і фармацевтики знають, що в описані вище процеси можна внести численні покращення та модифікації, не відхиляючись при цьому від основної концепції цього винаходу. Наприклад, у деяких випадках біологічно активний матеріал можна піддати попередній обробці і поставляти в основний процес уже попередньо обробленим. Всі такі модифікації та удосконалення вважаються такими, що входять в обсяг 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

45 обмежують обсяг процесів і композицій, що є предметом цього винаходу.
У прикладах використовувалися такі матеріали

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

50 В експериментах щодо розмелювання використовувалися такі млини

Млин типу Spex:

Невеликі за об'ємом експериментальні розмелювання здійснювали у вібраційному млині/міксері Spex 8000D. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 12 кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Порошок і подрібнююче середовище вкладали в посудину з

55 загатованої сталі ємністю приблизно 75 мол. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини і просівали для видалення подрібнюючого середовища.

Млин тонкого помелу

Невеликі за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 110 мл. У якості подрібнюючого

60 середовища використовувалися 330 г кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі. Млин

завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 500 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини і просівали для видалення

5 подрібнюючого середовища.

Середні за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 1 л або в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю 750 мол. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 3 кг кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі або 1,5 кг кульок діаметром

10 3/8" з нержавіючої сталі для млина тонкого помелу 1S. Млин 1HD завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище, а в млин 1S спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 350 об./хв. у млині 1HD і 550 об./хв. - у млині 1S. Після завершення розмелювання

15 подрібнений матеріал висипали з посудини і просівали для видалення подрібнюючого середовища.

Середні до великих за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання здійснювали в млині тонкого помелу 1S Union Process з розмелювальною камерою ємністю ½ галону. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 7 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі.

20 Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 18 °C і при обертанні осі зі швидкістю 550-555 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

Більші за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю ½ галону. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 20 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через

30 вхідний отвір: спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім - сухі матеріали. Розмел здійснювали при кімнатній температурі води в охолоджувальній сорочці й при обертанні осі зі швидкістю 300 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

Найбільші за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 30S Union Process з камерою розмелювання ємністю 25 галонів (Union Process, Акрон, Огайо, США). У якості подрібнюючого середовища використовувалися 454 кг кульок діаметром 3/8" з

35 нержавіючої сталі. Млин завантажували через отвір у верхній кришці: спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали (25 кг). Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10 °C і при обертанні осі зі швидкістю 130 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв. протягом 5 хвилин.

40 Млин Siebtechnik

Середні за об'ємом експериментальні розмелювання здійснювали також у млині Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik Gmb, Німеччина) з двома камерами розмелювання ємністю 1 л. Кожну камеру заповнювали 2,7 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі в якості подрібнюючого середовища. Подрібнююче середовище і порошок завантажували, знявши з неї кришку.

45 Розмелювання здійснювали при кімнатній температурі. Використовувалася стандартна швидкість вібрацій. Після завершення розмелювання подрібнений порошок відокремлювали від подрібнюючого середовища просіванням.

Млин Simoloyer

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

55 протягом 0,5 хвилин, і т.д. Після завершення розмелювання вміст млина видаляли через кран з решіткою, що затримує подрібнююче середовище.

Більші за об'ємом експериментальні розмелювання здійснювали також у млині Simoloyer CM100 (ZOZ Gmb, Німеччина) з камерою розмелювання ємністю 100 л. У якості подрібнюючого середовища використовували 100 кг кульок діаметром 3/16" з нержавіючої сталі. Порошок (11

60 кг) додавали в камеру розмелювання, що вже містила подрібнююче середовище, через вхідний

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

5 Млин Hicom

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

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

15 Вимірювання діаметра часток

Гранулометричний аналіз проводили з використанням пристрою Malvern Mastersizer 2000, обладнаного насосом Malvern Hydro 2000S. Використовувалися наступні установки: час вимірювання: 12 секунд, кількість циклів вимірювання: 3. Остаточний результат одержували як середнє з трьох вимірювань. Зразки готували, додаючи 200 мг матеріалу, що подрібнюється, до 20 5,0 мл 1 % полівінілпіролідону (ПВП) в 10 мМ соляній кислоті (HCl), струшуванням протягом 1 с з наступною обробкою ультразвуком. Достатню кількість цієї суспензії додавали до середовища для диспергування (10 мМ HCl) до досягнення бажаного рівня затінення. При необхідності, суміш ще 1-2 хвилини обробляли ультразвуком за допомогою внутрішнього ультразвукового зонда у вимірювальній чарунці. Коефіцієнт переломлення вимірюваного активного інгредієнта був у діапазоні від 1,49 до 1,73. Варіанти цього загального методу наведені в Таблиці В.

25 Рентгенівська дифракція

Зображення рентгенівської дифракції порошоків одержували за допомогою дифрактометра Diffractometer D 5000, Kristalloflex (Siemens). Діапазон вимірювань 2θ = від 5 до 18 градусів. Ширина щілини - 2 мм, і катодно-променева трубка працювала під напругою 40 кВ при струмі 35 30 мА. Вимірювання реєстрували при кімнатній температурі. Записані сліди обробляли програмним забезпеченням Bruker EVA для одержання дифракційної картини.

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

Таблиця А

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

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

Таблиця В

Зміни умов при вимірюванні діаметра часток

Скорочення:

HCl: соляна кислота
Nar: напроксен кислота
PSD: розподіл часток за розміром (Гранулометричний аналіз)
PVP (ПВП): полівінілпіролідон
RI: коефіцієнт переломлення
Rpm: обороти в хвилину
SLS: натрію лаурилсульфат
SSB: кульки з нержавіючої сталі
XRD: рентгенівська дифракція

- 5 Інші скорочення, використовувані для таблиць із даними, перераховані нижче в Таблиці С (для активних речовин), Таблиці D (для матриць) і Таблиці Е (для поверхнево-активних речовин). У таблицях даних номери окремих зразків у таблиці позначаються буквою з номером приклада. Таблиці даних, представлені на рисунках, не обов'язково визначають природу поверхнево-активної речовини або матриці і можуть бути взаємозамінними.

10

Назва активного фармацевтичного інгредієнта	Скорочення
2,4- дихлорфеноксиоцтова кислота	2,4D
Антрахінон	ANT
Целекоксиб	CEL
Цилостазол	CIL
Ципрофлоксацин	CIP
Креатиніну моногідрат	CRM
Циклоспорин А	CYA
Диклофенак, кислота	DIC
Гліфосфат	GLY
Галусулфурон	HAL
Індометацин	IND
Манкозєб	MAN
Мелоксикам	MEL
Напроксен	MTX
Метсульфурон	MET
Напроксен, кислота	NAA
Напроксен натрій	NAS
Прогестерон	PRO
Салбутамол	SAL
Сульфур (сірка)	SUL
Трибенуран	TRI
Харчові продукти	
Абрикосові кісточки	APR
Кориця мелена	CNG
Палички кориці	CNQ
Какао зерна	CON
Какао порошок	COP
Кава зерна	COF
Гвоздика	CLO
Сушений горох	PEA
Сушені боби	BEA
Пажитник	FEN
Дереза звичайна	GOJ
Зелений чай	GTE
Мелений імбир	GIN
Лаванда	LAV
Лляне насіння	LIN
Гарцинія	MST
Листя малини	RAS
Куркума	TUR

Таблиця С

Скорочення, використовувані для
активних фармацевтичних інгредієнтів

Назва матриці	Скорочення
Кальцію карбонат	CAC
Глюкоза	GLU
Лактоза безводна	LAA
Лактози моногідрат	LAC
Лактози моногідрат, харчовий	LFG
Яблучна кислота	MAA
Мальтит	MAL
Маніт	MAN
Натрію бікарбонат	SB

Таблиця С

Скорочення, використовувані для
активних фармацевтичних інгредієнтів

Натрію хлорид	SC
Сорбіт	SOR
Цукроза	SUC
Винна кислота	TA
Тринатрію цитрат дигідрат	TCD
Суша молочна сироватка	WP
Ксиліт	XYL

Таблиця D

Скорочення, використовувані для
допоміжних речовин

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

Таблиця E. Скорочення, використовувані для поверхнево-активних речовин

Приклад 1: Розмелювання з використанням млина Spex

- 5 З використанням млина Spex виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подобиці такого розмелювання

наведені на Фігурах 1A -1G з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Таке розмелювання показує, що додавання невеликої кількості поверхневої речовини до середовища для розмелювання (матриці) приводить до одержання дрібніших часток у порівнянні з розмелюванням лише активної речовини разом з однією матрицею. Деякі приклади такого покращеного розмелювання представлені в зразках Z і AA в порівнянні зі зразком Y; у зразку AB у порівнянні зі зразком AC; у зразку AE в порівнянні зі зразком AD; у зразку AG у порівнянні зі зразком AF; у зразку AP у порівнянні зі зразком AO; у зразку AR у порівнянні зі зразком AQ, у зразку AT у порівнянні зі зразком AS; у зразках AX, AY і AZ у порівнянні з зразком AW; у зразку BC у порівнянні зі зразком BD; у зразку BI у порівнянні зі зразком BH; у зразках BL-BR у порівнянні зі зразком BK; у зразках CS-DB у порівнянні зі зразком DC. Слід особливо зазначити цей останній приклад, оскільки в цьому випадку розмелювання проводилося при 45 % (об./об.). Це показує широкий спектр застосовності даного винаходу. Іншими прикладами корисності введення поверхнево-активної речовини для зменшення діаметра часток, що виходять при розмелюванні, служать зразки DD-DG і DI-DK у порівнянні зі зразком DH; зразок DM у порівнянні зі зразком DL. Інші приклади, такі як зразки DY-EC у порівнянні зі зразком DX; зразок AV у порівнянні зі зразком AU; зразки B-H у порівнянні зі зразком A і зразки K-M у порівнянні зі зразком J, показують, що таке твердження справедливо і для статистики розмірів часток при $\% < 1$ мкм.

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

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

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

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

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

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

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

Приклад 3: Використання другої матриці

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

Зразки 3-E розмелювали в безводній лактозі з додаванням 20 % другої матриці. Розмір часток усіх цих зразків був значно меншим, ніж розмір часток напроксену, розмеленого тільки в безводній лактозі (Див. приклад 1, зразок № AK, Фігура 1B).

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

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

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

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

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

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

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

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

Зразки А-С представляють три розмелювання напроксену. Зразок А містив усього 1 % додецилсульфату натрію як поверхнево-активної речовини. Зразки В і С містили другу поверхнево-активну речовину, і розміри часток цих зразків були меншими за даними для % < 500 нм, % < 1000 нм і % < 2000 нм.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад 7: Метаксолон

Метаксолон розмелювали з використанням різних комбінацій матриць і поверхнево-активних речовин у різноманітних млинах. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 7A з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах. Зразки A, B, E, G, H і I розмелювали на млині Spex. Зразки C, D і F розмелювали на млині тонкого помелу ємністю 750 мл. Інші зразки розмелювали на млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галона.

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

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

Приклад 8: Розмелювання з використанням млина Нісом

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

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

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

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

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

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

Наступні приклади показують зменшення розміру часток при розмелюванні активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галона разом з поверхнево-активною

речовиною в порівнянні з розмелюванням без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки F і G (Фігура 9A) демонструють $D(0,5)$ на рівні 0,137 і 4,94 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, а зразки K і P (Фігура 9A) – значення $D(0,5)$ 0,242 і 0,152 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, відповідно.

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

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

Зразок M представляє розмел мелоксикаму в лактози моногідраті без поверхнево-активної речовини. Через 3 хвилини після початку розмелювання млин перестав обертатися. Розмелювання зупинили і почали знову, але млин працював усього 3 хвилини до наступної зупинки. Після цього млин розібрали, але в ньому не було знайдено слідів спікання порошку з утворенням твердого осаду. Проте, порошок давав відчуття зернистості і блокував подрібнююче середовище та вісь так, що вона не оберталася. Подрібнююче середовище зважили, і на ньому був виявлений осад 150 г порошку, що прилип до подрібнюючого середовища та утруднював рух. Потім млин знову зібрали і завантажили в нього порошок і подрібнююче середовище. У млин додали 30,4 г додецилсульфату натрію так само, як це робили при розмелюванні в млині ємністю 1 л. Після додавання поверхнево-активної речовини млин працював ще 14 хвилин (тобто, загалом, 20 хвилин) без будь-яких подій. Після вивантаження порошку подрібнююче середовище зважили і виявили, що на ньому залишилося всього 40,5 г порошку. Це вказує на те, що додавання поверхнево-активної речовини поліпшило продуктивність розмелювання і можливість розмелювати порошок.

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 9 A-B були перетворені в середній розмір часток, визначений за кількістю часток, і представлені в таблицях. Це виконувалося в такий спосіб. Об'ємний розподіл перетворювали в числовий розподіл за допомогою програмного забезпечення Malvern Mastersizer. Для чарунки кожного розміру радіус чарунки множили на % часток в чарунці. Ці числа підсумовували та ділили на 100 для одержання середнього розміру часток, визначеного за кількістю часток.

Приклад 10: розмелювання великих порцій 25/11 кг

Зразок A (Фігура 10A) розмелювали в млині Siebtechnik протягом 15 хвилин. Після цього порошок виявився повністю осілим на стінки млина і подрібнююче середовище. Із млина не можна було виняти порошок для визначення діаметра часток. На цьому етапі в млин додали 0,25 г (1 %, ваг./ваг.) додецилсульфату натрію і продовжили розмелювання ще протягом 15 хвилин. У ході другого періоду розмелювання в присутності додецилсульфату натрію порошок не спікався, на подрібнюючому середовищі, і була виявлена деяка кількість вільного порошку. Результати, отримані до та після додавання додецилсульфату натрію, показують, що додавання поверхнево-активної речовини полегшує рішення проблеми зі спіканням. При додаванні поверхнево-активної речовини спечений матеріал можна відновити до вільного порошку, що містить дрібні частки.

Зразки B-E розмелювали в горизонтальних млинах Simoloyer. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 10A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати із млинами Simoloyer, що працюють як горизонтальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу на зразок E, який розмелювали порціями по 11 кг. Він показує, що представлений в цьому описі винахід може використовуватися для розмелювання в комерційних масштабах.

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

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати із млинами S-30, що працюють як вертикальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу на зразок E, який розмелювали порціями по 25 кг. Він показує, що представлений в цьому описі винахід може використовуватися для розмелювання в комерційних масштабах.

Приклад 11: Розмелювання харчових продуктів з використанням млина SPEX

З використанням млина Spex виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання

наведені на Фігурах 11A -11C з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Таке розмелювання показує, що представлений в цьому описі винахід підходить для розмелювання таких харчових продуктів, як какао порошок, какао зерна та інших натуральних продуктів, таких як насіння, квіти і ягоди, до порошоків, що містять частки малого розміру.

Розмелювання сушених ягід (що містять деяку залишкову вологу) було успішно виконано для зразка AG. На відміну від цього, розмелювання ягід самих по собі в зразку AQ привело до утворення липкої маси, у яку потрапило подрібнююче середовище. Це показує, що представлений в цьому описі винахід можна використовувати для розмелювання матеріалів із залишковим вмістом вологи для того, щоб подрібнити такі матеріали до часток малого розміру.

Приклад 12: Розмелювання харчових продуктів з використанням млина тонкого помелу 1S ємністю $\frac{1}{2}$ галона

З використанням млина тонкого помелу 1S ємністю $\frac{1}{2}$ галона виконувалося розмелювання різноманітних комбінацій активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 12A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

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

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

Приклад 13: Напроксен

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

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

Приклад 14: Фільтрація

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

Зразок А розмелювали з 5 % МКЦ. Перед фільтруванням D50 склав 2,5 мкм, а після фільтрування (зразок В) D50 дорівнював 183 нм. Аналіз зразка В показав, що концентрація напроксену склала 94 мкг/мл, указуючи на те, що лише невелика кількість напроксену затримується фільтром. Друге розмелювання (зразок С) робили без МКЦ. D50 склав 160 нм, як і можна було б очікувати. Після фільтрування (зразок D) розмір часток не змінювався, указуючи на те, що якщо процес фільтрування дозволив видалити якусь кількість напроксену, те таке видалення здійснювалося рівномірно. Деяка частина зразка С була потім розмелена із МКЦ протягом 1 хвилини. Це було досить тривалим часом для того, щоб МКЦ ввела в порошок, але не достатнім для того, щоб вплинути на гранулометричний склад. Були проведені два

розмелювання. У зразку Е в порошок проникнули 5 % (за вагою) МКЦ, а в зразку F – 9 % (за вагою). Після введення МКЦ розмір часток значно збільшився. Потім ці зразки (Е и F) відфільтрували і повторно виміряли розмір часток у них. Після фільтрування розмір часток виявився таким же, як і в зразку С (вихідному матеріалі). Кількісний аналіз зразків Е-Н указує на те, що фільтрування не видаляє напроксен значно. Комбінація даних вимірювання розміру часток і кількісного аналізу чітко показує, що такий матеріал як МКЦ можна легко та успішно видалити, забезпечивши, таким чином, можливість вимірювання дійсного розміру часток активної речовини.

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

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

Таблиця 14

Кількісне визначення напроксену методом ВЕРХ у зразках до та після фільтрування

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

Приклад 15: Розчинення капсул з наночастками фармацевтичного препарату

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

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

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

Матеріали, отримані зі зразків Z-АН Прикладу 9, поєднували в V-подібному блендері ємністю 1 куб. фут і перемішували 20 хвилин. Перемішаний порошок утрамбовували на вальцях Freund Model TF-156 (швидкість обертання шнеків = 13,4, швидкість обертання вальців = 4,1, тиск = 55 кг/см²). Цей порошок обробляли приблизно 55 хв і одержували стрічки товщиною 2,3 і 2,7 мм.

Утрамбовані на вальцях стрічки вручну руйнували і подавали в бункер Quadro® Comil® 197, обладнаний ситом з діаметром отворів 1143 мкм з прокладкою товщиною 0,225 дюйма, що обертається зі швидкістю 2000 об./хв. Чистий вихід розмеленого гранульованого матеріалу склав 4,183 кг.

Мелені гранули, утрамбовані на вальцях, вкладали в білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру 00 за допомогою машини для заповнення капсул MiniCar 100, обладнаною змінною деталлю для капсул розміру 00. Капсули заповнювали з використанням ручного керування шкребком і періодично перевіряли їхню повну вагу, цілісність і зовнішній вигляд.

5 Цільова вага становила 604 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 117 мг. Потім капсули полірували в машині для полірування капсул. Чистий вихід заповнених і відполірованих капсул склав 4183 г (приблизно 6925 капсул).

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

10 Розмелений порошок індометацину (750,0 г, Приклад 9, зразок Т) вкладали в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зсуву. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,6 г очищеної води.

Гранулятор з великим зусиллям зсуву працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 8 хвилин за допомогою перистальтичного насоса.

15 Потім до суміші для гранулювання додавали ще 30 г очищеної води.

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

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

25 Гранули вручну вкладали в білі непрозорі тверді желатинові капсули розміру 4 за допомогою машини для заповнення капсул MiniCar 100, обладнаної змінною деталлю для капсул розміру 4. Цільова вага капсул становила 158,7 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 38 мг. Капсули заповнювали з використанням ручного керування шкребком і періодично перевіряли їхню повну вагу. Установки набивання і вібрації регулювали, при необхідності, для одержання

30 цільової ваги заповнення. Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул; чистий вихід заповнених капсул склав 803 г (приблизно 4056 капсул).

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

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

35 Для виробництва партії гранул А розмелений порошок індометацину (750,0 г, Приклад 9, зразок U) вкладали в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зсуву. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,5 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор

40 протягом приблизно 9 хвилин за допомогою перистальтичного насоса. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 20 г очищеної води.

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

45 Для виробництва партії гранул В розмелений порошок індометацину (731,6 г, Приклад 9, зразок V і 18,4 г, Приклад 9, зразок U) вкладали в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зсуву. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,5 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 10 хвилин за допомогою перистальтичного насоса.

50 Потім до суміші для гранулювання додавали ще 20 г очищеної води. Після завершення додавання розчину повідону і води мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма. Вологі гранули обох партій сушили в сушильній шафі при 70 °C приблизно 2,5 години. Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з діаметром чарунок 10 меш і розкладали на викладені папером піддони для додаткового висушування. Гранули

55 сушили протягом ще 1,5 години доти, поки втрати при сушінні не склали 1,699 %. Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. Розмелені гранули потім вкладали в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували 5 хвилин, одержуючи 1390,7 г гранул остаточного складу: 12,60 % індометацину, 62,50 % лактози моногідрату, 20,86 % винної кислоти, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 3,09 % повідону K30.

60

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

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

Мелений порошок (Приклад 9, зразок Q) вручну вкладали за допомогою пристрою для заповнення капсул (чашка Купера і пристрій завантаження капсул) у білі непрозорі, тверді желатинові капсули розмір 4. Після заповнення кожна капсула містила 7,5 мг активного інгредієнта, і загальна вага вмісту складала 105 мг. Готові капсули впаковували у флакони з ПЕ високої щільності ємністю 40 мол (50 капсул у флаконі), і флакони закривали з плівкою на кришці, що запечатувалася термічно.

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

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

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

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

Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 1265 об./хв. Вихід цього процесу склав 539,0 г розмелених висушених гранул.

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

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

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

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

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

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

Висушені гранули розмелювали в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. Розмелені гранули вкладали в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували 5 хвилин, одержуючи 1020,2 г гранул.

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

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

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

Приклад 15(h). Швидкість розчинення меленого напроксену

Розчинення капсул з розмеленим напроксом (200 мг) (див. приклад 15a) і комерційних таблеток напросин® по 250 мг (напроксен) (компанії "Roche Pharmaceuticals", Inc., США) визначали за допомогою устаткування для визначення швидкості розчинення, визначеного як апарат II (лопатекий) у Фармакопії США, зі швидкістю мішалки 50 об./хв. Середовищем для розчинення служили 900 мл 0,3 % розчин натрію лаурилсульфату в 0,1 М натрію фосфатному буфері із рН 5. Температура посудини для розчинення була 37 °C. Капсули відважували за допомогою дрового занурюваного пристрою. Проводили вимірювання для шести випробуваних зразків і одержували середнє значення для кожного аналізованого моменту часу. У кожний установлений момент часу відбирали по 1 мл зразка з кожної посудини для розчинення, фільтрували крізь фільтр із діаметром пор 0,45 мкм і аналізували методом ВЕРХ. Дані, наведені в Таблиці 15a (нижче) демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15a

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

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

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

Приклад 15(i). Швидкість розчинення меленого індометацину

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепаратів, що є предметом цього винаходу, по 20 мг і 40 мг, (Приклади 15(b) і 15(c)) і комерційного препарату порівняння індометацину за Фармакопеею США, капсули по 25 мг (Mylan Pharmaceuticals Inc). Розчинення здійснювали за допомогою апарата I (з кошиками) за Фармакопеею США <711>. Середовищем для розчинення (900 мл при 37 °C) служив 100 мМ буферний розчин лимонної кислоти (рН

- 5,5±0,05). Апарат перемішували при 100 об./хв. Відбір проб робили через 5, 10, 20, 30, 45 і 60 хвилин плюс додатковий час 75 хвилин (250 об./хв.). Відбирали зразки по 8 мл і фільтрували крізь фільтр із полівініленфториду з діаметром пор 0,45 мкм. Кількісний аналіз зразків проводили методом спектроскопії в УФ і видимій області на довжині хвилі детектування 319 нм.
- 5 Дані, наведені в Таблиці 15b (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15b

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

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

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

Приклад 14(J). Швидкість розчинення розмеленого мелоксикаму

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

Таблиця 15с

**Швидкість розчинення комерційних таблеток і капсул мелоксикаму
і мелоксикаму, нанопорошку в капсулах**

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

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

Приклад 15(К). Швидкість розчинення розмеленого диклофенаку

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

Таблиця 15d

**Швидкість розчинення Вольтарола®, диспергованих пігулок по 50 мг, диклофенаку,
нанопорошка в капсулах по 18 мг і диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 35 мг**

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

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

Приклад 15(l): Швидкість розчинення розмеленого метаксалону

Швидкість розчинення метаксалону, капсул по 100 мг (Приклад 15(g)) і порції (еквівалентної 100 мг метаксалону) комерційного препарату скелаксин[®], пігулки по 800 мг (метаксалону) (King Pharmaceuticals[®], Inc., США) визначали за допомогою апарата II (лопатевого) за Фармакопеею США <711> при швидкості перемішування 100 об./хв. Середовищем для розчинення (1000 мл) 0,01 М розчин соляної кислоти (pH 2). Температура в посудині для розчинення становила 37 °C. Капсули зважували і опускали в посудину для розчинення за допомогою дротового занурюваного пристрою. Випробовували від трьох до шести зразків, і в кожен момент часу визначали середнє значення. У кожен заданий момент часу з посудини для розчинення автоматично відбирали зразки, фільтрували крізь фільтр із діаметром пор 1 мкм, і аналізували в проточних чарунках спектрофотометра у видимій і УФ області. Дані, наведені в Таблиці 15e (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 15e

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

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

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

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання композиції, який включає етап:

- сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, що являє собою поверхнево-активну речовину (ПАР), і придатного для розмелювання подрібнювального середовища в млині, що містить множину розмелювальних тіл, протягом часу, що становить від однієї хвилини до декількох годин, причому середній розмір частинок розмеленого біологічно активного матеріалу, визначений по числу частинок, дорівнює або менший 2000 нм, і при цьому загальну кількість біологічно активного матеріалу і подрібнювального середовища в млині в будь-який час вибирають з групи, що складається з наступних значень: 5, 10, 20, 30, 50, 75, 100, 150, 200 кг.
- 5 2. Спосіб одержання композиції, який включає етап:
- 10 сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу, засобу, який полегшує розмелювання, що являє собою поверхнево-активну речовину (ПАР), і придатного для розмелювання подрібнювального середовища в млині, що містить множину розмелювальних тіл, протягом часу, що складає від однієї хвилини до декількох годин, причому частинки розмеленого біологічно активного матеріалу мають середній (медіанний) розмір частинок, визначений за об'ємом частинок, що дорівнює або менше 2000 нм, і при цьому загальну кількість біологічно активного матеріалу і подрібнювального середовища в млині в будь-який час вибирають з групи, що складається з наступних значень: 5, 10, 20, 30, 50, 75, 100, 150, 200 кг.
- 15 3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що об'ємний відсоток частинок становить 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 % для частинок діаметром менше ніж:
- 20 а) 2000 нм (% < 2000 нм) або
 б) 1000 нм (% < 1000 нм),
 або становить 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 % для частинок діаметром менше ніж:
- 25 с) 500 нм (% < 500 нм);
 д) 300 нм (% < 300 нм);
 е) 200 нм (% < 200 нм).
4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що Dx гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом частинок, становить величину, що дорівнює або менша 2000 нм, де x дорівнює або більше 90.
- 30 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що частинки розмеленого біологічно активного матеріалу мають середній розмір частинок, визначений за кількістю частинок, що дорівнює або менше однієї з таких величин: 1900, 1800, 1700, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 і 100 нм.
- 35 6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що середній (медіанний) розмір частинок розмеленого біологічно активного матеріалу, що визначається за об'ємом частинок, дорівнює або менше однієї з таких величин: 1900, 1800, 1700, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 і 100 нм.
- 40 7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що час розмелювання вибраний з одного з наступних діапазонів: від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 90 хвилин, від 10 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 45 хвилин, від 10 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 20 хвилин, від 2 хвилин до 10 хвилин, від 2 хвилин до 5 хвилин, від 1 хвилини до 20 хвилин, від 1 хвилини до 10 хвилин і від 1 хвилини до 5 хвилин.
- 45 8. 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 подрібнювальним 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.
- 50 9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що біологічно активний матеріал вибирають із групи матеріалів, що містить: фунгіциди, пестициди, гербіциди, засоби для обробки насіння, лікувальні косметичні матеріали, косметичку, комплеметарні ліки, натуральні продукти, вітаміни, поживні речовини, нутрицевтики, активні фармацевтичні продукти, біологічні продукти, амінокислоти, білки, пептиди, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, добавки, харчові продукти та їхні інгредієнти та аналоги, гомологи і похідні першого порядку.
- 55 10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **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, манкозєб, метсульфурон, сальбутамол, сірку, трибенуран і естрадіол або будь-які їхні солі або похідні.
- 60

11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнювальне середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції, причому один матеріал або суміш двох і більше матеріалів вибрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль із тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна й крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини й похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тарtrat, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тарtrat, яблучнокислий калій, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двоосновний кальцію фосфат, триосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, діоксид кремнію, термічний діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, крейда, слюда, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцериндистеарат, гліцерилпальмітостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полуксамер 188, полуксамер 338, полуксамер 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 гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксіетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни жирного ряду.
12. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що концентрація одного 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 наступного матеріалів вибирається з наступних діапазонів значень: 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 10-40, 10-30, 10-20, 20-40, 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, 0,75-1,25, 0,75-1 і 1 % (ваг./ваг.).

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що подрібнювальне середовище вибирають із наступної групи речовин:

- а) лактози моногідрат або лактози моногідрат у комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- б) лактоза безводна або лактоза безводна в комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- с) маніт або маніт у комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- d) цукроза або цукроза в комбінації щонайменше з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- e) глюкоза або глюкоза в комбінації щонайменше з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- f) натрію хлорид або натрію хлорид у комбінації щонайменше з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат

дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсаркозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від

5 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,

10 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, тристирилфенолетоксилату вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді),

15 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

20 g) ксиліт або ксиліт у комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);

35 h) винна кислота або винна кислота в комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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

50 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

60

- ефіри, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- і) мікрокристалічна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза в комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- ж) каолін у комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритриту дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилату 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), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- к) тальк у комбінації щонайменше 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-лауроїлсаркозин, 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, тристирилфенолетоксилату вільна кислота, поліоксіетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль n-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилатсульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді).

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають із наступних речовин: поліоксіетиленалкілові ефіри, поліоксіетиленстеарати, полоксамери, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, алкілсульфати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, етоксилована касторова олія, полівінілпіролідони, поверхнево-активні речовини на основі дезоксихолату, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот.

15. Спосіб за п. 13 або 14, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають із наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полоксамер 188, Бридж 72, Бридж 700, Бридж 78, Бридж 76, Кремофор EL, Кремофор RH-40, дескофікс 920, колідон 25, крафтперс 1251, лецитин, полоксамер 407, поліетиленгліколь 3000, поліетиленгліколь 8000, полівінілпіролідон, натрію додецилбензолсульфонова кислота, натрію октадецилсульфат, натрію пентансульфонат, солуплюс HS15, Терик 305, Терсперс 2700, Тервет 1221, Тервет 3785, Твін 80 і полісорбат 61.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 13-15, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активною речовиною є натрію лаурилсульфат.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що допоміжний розмелювальний засіб використовують у концентрації, вибраній з наступних діапазонів: 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, 0,75-1,25, 0,75-1 і 1 % (ваг./ваг.).

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що засіб, який полегшує розмелювання, що являє собою поверхнево-активну речовину, 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.

19. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, який включає стадію об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 18, разом з фармацевтично прийнятним носієм для одержання фармацевтично прийнятної форми дозування.

20. Спосіб виготовлення ветеринарного продукту, що містить етап об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 18, разом з прийнятним носієм для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії.

21. Спосіб виготовлення сільськогосподарського продукту, що містить етап об'єднання терапевтично ефективної кількості біологічно активного матеріалу, отриманого способом за будь-яким з пунктів з 1 по 18, разом з прийнятною допоміжною речовиною для одержання форми дозування, прийнятної для використання в сільському господарстві.

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	68	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.160	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Фіг. 1А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
T	DIC	4.95	99					SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20		LAC	4.00	80							30	0.178	56	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20		MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	91	97		
X	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.195	51	71	85	92	97		
Y	NAA	1.75	35		LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	26	38		
Z	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40		LAC	5.9	59	P40S	0.1	1				120	0.285	37	52	66	75	82		
AC	NAA	4.0	40		LAC	6.0	60							120	6.1	0	0	0	0	8		
AD	NAA	1.40	35		MAN	2.60	65							20	0.171	58	73	82	86	88		
AE	NAA	1.40	35		MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	96	96		
AF	NAA	1.2	30		MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30		MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0		LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0		TCO	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0		CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	46	49	67		
AL	NAA	1	25.0		XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

Фіг. 1В

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

Фіг. 1С

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

Фіг. 1D

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	78	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

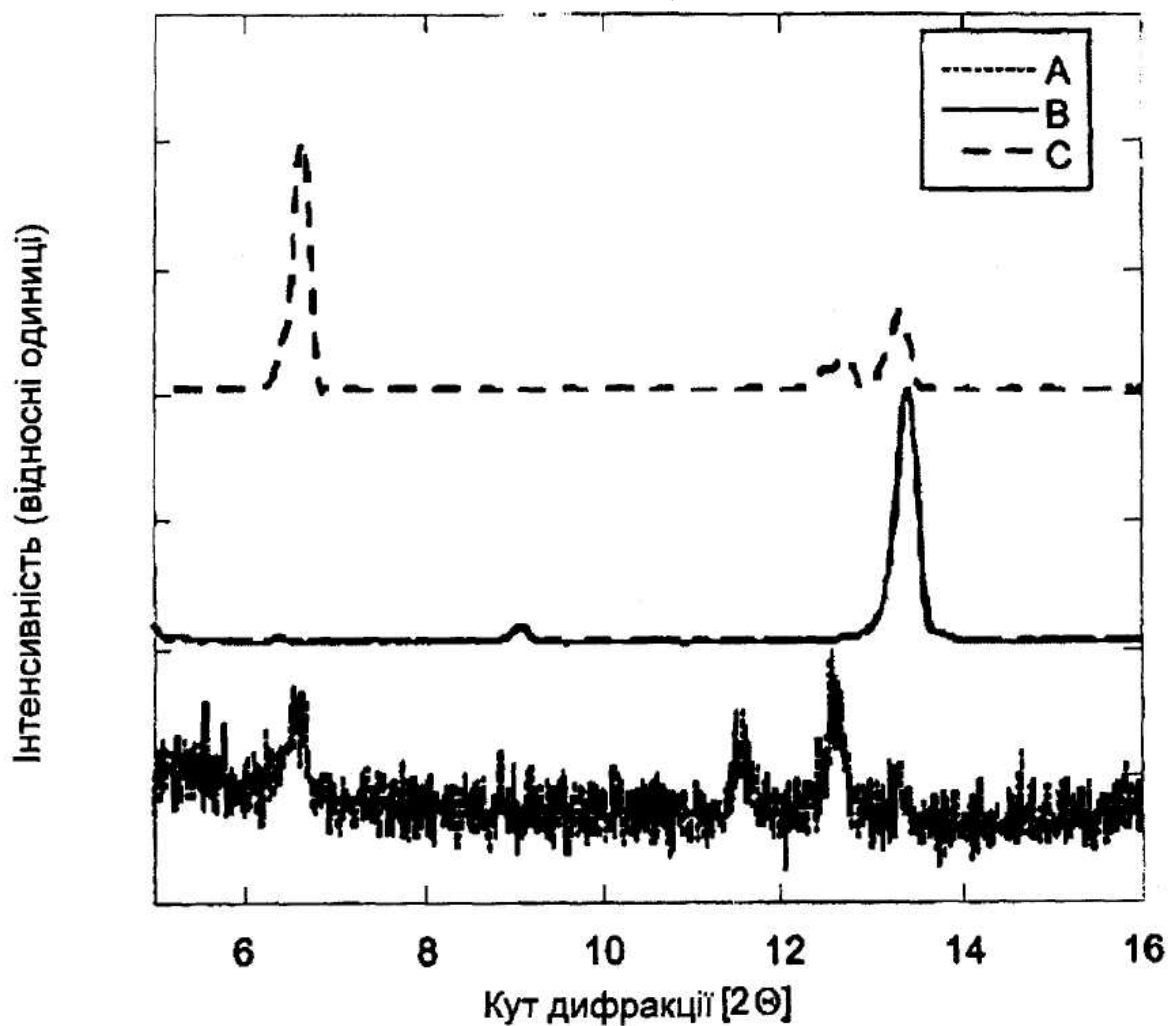
Фіг. 1Е

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни	
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
CR	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	T80	0.1	2				25	1.279	28	35	38	44	65	68	1	
CS	MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3				15	0.318	31	48	65	80	84		5	
CT	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1				15	0.33	30	46	64	77	82		5	
CU	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1				15	0.333	30	46	63	75	80		5	
CV	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1				15	0.337	29	46	63	76	81		5	
CW	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1				15	0.342	28	45	63	76	82		5	
CX	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	T1221	0.05	1				15	0.411	24	40	56	69	75		5	
CY	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1				15	0.462	22	37	52	65	71		5	
CZ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1				15	1.369	1	6	20	43	56		5	
DA	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1				15	1.766	0	2	14	38	52		5	
DB	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1				15	1.86	0	2	14	37	51		5	
DC	MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50							15	2.578	0	1	11	31	45		5	
DD	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.134	76	88	91	91	93	88		1
DE	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P407	0.1	2	15	0.14	75	83	83	83	86	90		1
DF	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	LEC	0.15	3	15	0.181	55	70	79	83	89	90		1
DG	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	B700	0.15	3	15	1.903	28	37	44	46	51	90		1
DH	CEL	0.5	10		LAC	4.5	90							15	5.296	8	11	13	13	16	85		1
DI	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	P3000	0.15	3	15	0.397	33	45	53	59	71	88		1
DJ	CEL	0.5	10		LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	P8000	0.05	1	15	0.234	44	58	69	77	87	87		1

Фіг. 1F

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вміст (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
DK	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	DS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0.5	10		SOR	4.5	90							15	16.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				16	0.173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	C40	0.1	1				20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.128	84	96	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15		MAL	4.1	83	T80	0.05	1	DS			20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15		LAC	4.2	85							20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15		MAL	4.3	85							20	0.238	43	58	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

Фіг. 1G



Фіг. 1H

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	ND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	ND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	ND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

Фіг. 2А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.2	30.0		LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0		LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25.0		LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0		LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0		LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

Фіг. 3А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	ND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	ND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	76	87	93	0	
E	ND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	ND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Фіг. 4А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	17.5	35.0	MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0	LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	96	98	98		

Фіг. 5А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця		Час (хв)	Діаметр часток						Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм			
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73	98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58		C
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96	92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75	23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99	64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99	87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90	79	E
H	2,4D	40	20		LAC	180	80										30	0.212	47	66	90	100	100	95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97	97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97	97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97	94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96	93	
M	2,4D	80	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98	90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100	92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87	18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96	79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9		D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94		D

Фіг. 6А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток							Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм				
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97	84	D		
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99	81			
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91	59	1		
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100	90	1		
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100	67	1		
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99	94	1		
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98	97	1		
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94	52	1		
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100	87	1		
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	80	77	87	93	97	32	1		
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98	79	1		
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85	58	1		
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89	79	7		
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100	84	5,D		
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,D		
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,D		
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E	
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	36.7	E		
AK	CP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56	72	E		

Фіг. 6B

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Діаметр часток								Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм	Середня кількість		
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26	3,P
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5							80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D

Фіг. 6C

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Розпушувач			Діаметр часток							Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мм	% < 0.20мм	% < 0.30мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	Середня кількість		
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	76	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PRI	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.81	1				PRI	8.04	5	2							97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							20	0.8	32	42	48	51	63	70	2.E

Фіг. 7A

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Діаметр часток							Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
A	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1
D	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

Фіг. 8A

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.118	84	97	100	100	100	96	1,1	
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100	95	1,1	
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100	97	1,1	
D	MEL	52.5	5	LAC	980.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93	88	1,1	
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	95	96	1,1	
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	92	L
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24	95	L	
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130.1	13	LAC	860.1	86	SDS	10.00	1							36	0.182	52	73	90	95	97	83	85	
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.186	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	92	99	87	27	
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3							20	0.137	74	90	95	95	96	79	94	G
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0										20									1,G
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	62	79	90	93	95	80	11,N	
O	IND	130.0	13	LAA	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96	87	11,N	
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	68	84	95	98	99	80	11,N	
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100		89	1,M	
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96	82	1,F	
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	96	100	80	11,K	

Fig. 9A

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток							Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм				
T	IND	130	13	LAC	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11	
U	IND	130	13	LAC	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11	
V	IND	130	13	LAC	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11	
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11	
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.188	54	74	94	98	99			11	
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11	
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69				
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71				
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76				
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69				
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69				
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75				
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74				
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83				
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	82.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76				
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F	
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F	
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F	
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100	90		F	

Fig. 9B

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	88	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

Фіг. 10А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			Друга матриця			Третя матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
A	COF	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.766	1	10	43	78	99	68	10
B	COF	1.0	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.493	1	12	56	89	100	81	10
C	COF	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.718	1	9	43	81	100	63	10
D	COF	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.094	1	12	63	95	100	79	10
E	COF	1.5	30	SUC	3.45	69	LEC	0.05	1							300	3.629	1	15	71	97	100	85	10
F	COF	2.5	50	SUC	2.45	49	LEC	0.05	1							300	3.51	2	18	72	97	100	89	10
G	COF	4.95	99				LEC	0.05	1							30	10.91	2	12	31	47	77	0	10
H	COF	1.0	20	LAC	1.95	39	LEC	0.05	1	SUC	1.0	20	SMP	1.00	20	300	4.249	1	14	59	90	99	78	10
I	COF	1.0	20	SUC	2.95	59	LEC	0.05	1	FCM	1	20				300	3.241	4	24	74	97	100	90	10
J	CON	1.0	20	SUC	3.85	77	LEC	0.15	3							20.5	3.093	8	28	76	97	100	87	10
K	CON	1.5	30	SUC	3.35	67	LEC	0.15	3							20.5	2.672	6	32	85	99	100	84	10
L	COP	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	0.833	53	71	91	96	99	21	10
M	COP	0.5	10	SUC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	1.552	37	59	87	95	97	50	10
N	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.299	62	70	83	87	90	41	10
O	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.96	51	66	88	95	98	60	10
P	COP	0.75	15	SUC	4.2	84	LEC	0.05	1							180	1.071	49	66	90	97	99	74	10
Q	COP	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							180	1.433	39	62	91	100	100	69	10
R	COP	0.5	10	WP	4.45	89	SDS	0.05	1							60	1.671	24	60	94	100	100	17	10
S	COP	0.5	10	WP	4.50	90										60	1.944	18	52	91	99	100	44	10

Фіг. 11А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
T	GIN	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	11.52	0	0	10	42	80	93	5
U	GIN	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	10.08	0	0	13	50	86	72	5
V	GIN	1	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	11.58	0	0	12	42	78	90	5
W	GIN	1	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	10.88	0	0	13	45	80	96	5
X	RAS	3	30	LAC	6.9	69	LEC	0.1	1	60	6	4	11	41	74	94	95	5
Y	RAS	1	10	SUC	8.9	89	LEC	0.1	1	60	5.84	4	11	42	76	95	94	5
Z	RAS	5	50	SUC	4.9	49	LEC	0.1	1	60	5.995	3	11	42	71	88	98	5
AA	RAS	7.5	75	SUC	2.4	24	LEC	0.1	1	60	6.374	2	9	39	69	87	99	5
AB	RAS	9.9	99				LEC	0.1	1	60	7.405	1	5	31	63	85	100	5
AC	RAS	3	30	SUC	6.7	67	LEC	0.3	3	60	4.917	3	15	51	80	96	99	5

Фіг. 11В

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	% < 5.0 мкм	% < 10.0 мкм	% < 20.0 мкм		
AD	FEN	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	7.367	3	9	34	62	83	95	5
AE	LIN	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	3.141	20	37	64	81	94	99	5
AG	GOJ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	9.573	2	6	26	52	73	88	5
AH	GTE	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	3.241	14	30	70	90	95	93	5
AI	CLO	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.862	4	16	66	94	100	98	5
AJ	APR	1	20	SUC	3.89	78	LEC	0.1	2.0	60	2.995	16	35	71	89	95	96	5
AK	PEA	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	7.009	1	4	31	71	96	94	5
AL	BEA	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	10.59	1	2	16	47	82	95	5
AM	RAS	3	30	SUC	6.80	78	LEC	0.2	2.0	60	5.143	5	16	49	80	96	96	5
AN	RAS	3	30	SUC	6.51	78	LEC	0.5	5.0	60	5.403	3	13	46	76	94	97	5
AO	LAV	1	20	SC	3.93	78	SDS	0.1	2.0	60	4.632	5	17	54	83	95	94	5
AP	LAV	1	20	SC	3.91	78	B700	0.1	2.0	60	4.782	6	16	52	84	99	92	5
AQ	GOJ	5.1	100							60	61.37	1	3	8	14	24		5
AR	MST	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	4.656	5	19	53	75	92	93	5
AS	CNG	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.135	14	34	66	83	92	93	5
AT	CNQ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.1	2.0	60	5.082	4	16	49	72	89	93	5
AU	TUR	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	14.88	1	3	15	35	62	96	5
AV	TUR	1	20	LAC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	14.66	1	3	16	35	63	96	5

Фіг. 11С

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			Друга матриця			Третя матриця			Діаметр часток							Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм	% < 5.0 мм	% < 10.0 мм	% < 20.0 мм		
A	COF	105	30	SUC	241.5	69	LEC	3.5	1							60	7.736	2	11	32	63	94		10
B	COF	338.5	99				LEC	3.5	1							60	7.531	2	12	38	58	78	94	10
C	COM	60	30	SUC	134	67	LEC	6	3							10	4.701	3	14	53	84	97	75	10,B
D	CON	40	20	SUC	84	42	LEC	6	3	FCM	50	25	LFG	20	10	5	3.873	5	21	62	88	98	83	10,B
E	COP	35	10	LFG	311.5	89	SDS	3.5	1							45	4.248	3	17	59	91	100	74	10
F	COP	35	10	SUC	311.5	89	LEC	3.5	1							300	1.417	39	63	90	96	99	84	10

Фіг. 12А



Фіг. 12В

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			ПАР №3			Розпушувач			Діаметр часток							Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	95	90	
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	51	57		
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	76		
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							80	0.19	52	70	84	90	93	82	
E	NAA	105.1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1										80	0.24	43	59	72	78	81	84.6	
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2	12
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80							88.2	
H	NAA	105.2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	6	80							87.1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88	
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7	
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	185	65.0													80	0.19	53	70	82	87	91	81	
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.28	40	54	65	69	75	66	12.D
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	78	85	51	12.D

Фіг. 13А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	98	99	100		12
H	14F													0.2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

Фіг. 14 А

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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