



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106232** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 13804	(72) Винахідник(и):	Додд Аарон (AU), Майзер Фелікс (AU), Норрет Марк (AU), Расселл Едріан (AU), Бош Х. Уїлльям (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:	11.08.2014	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2009901748, 61/172,291	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/070852 A2, 21.06.2007 WO 2007/070851 A2, 21.06.2007 WO 2006/069419 A1, 06.07.2006 WO 2008/000042 A1, 03.01.2008
(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:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/AU2010/000471, 23.04.2010		

(54) РАЗОВА ДОЗА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДИКЛОФЕНАКУ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Винахід стосується разової дози фармацевтичної композиції, що містить 18 мг або 35 мг диклофенаку кислоти, моногідрат лактози та лаурилсульфат натрію, де частинки диклофенаку кислоти мають середній розмір частинок, визначений за об'ємом частинок менше 500 нм і більше ніж 25 нм.

UA 106232 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	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	80	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	0.180	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Fig. 1A

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується способів одержання часток диклофенаку за допомогою процесів сухого помелу, а також, до композицій, що містять диклофенак, медикаментів, одержуваних з використанням диклофенаку у формі дрібних часток, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості диклофенаку, що використовуються у вигляді зазначених медикаментів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

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

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

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

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

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

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

Іншим способом одержання часток меншого діаметра служить формування мікрокапсул фармацевтичних засобів, що включає дуже тонке подрібнювання, полімеризацію та спільне диспергування. Однак такі методики мають ряд недоліків, включаючи, як мінімум, неможливість одержання досить маленьких часток, таких, як частки, одержувані при механічному помелі, а

також, наявність розчинників, що видаляються важко, і/або забруднюючих речовин, таких як токсичні мономери, що приводить до подорожчання процесу виробництва.

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

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

Одним з обмежень багатьох існуючих технологічних процесів є те, що вони не придатні для розмелювання у комерційних масштабах. Цей винахід пропонує способи подолання проблем, виявлених в існуючих способах, забезпечуючи такий процес розмелювання, що дозволяє одержувати частки матеріалів зі збільшеною площею поверхні навіть у великих комерційних масштабах.

Одним з прикладів галузей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим болем. Багато болезаспокійливих засобів, такі як диклофенак, борються із хронічним болем. Тому, їх, як правило, слід приймати щоденно для підтримки терапевтичного рівня ліків у організмі. Оскільки диклофенак є погано розчинними у воді ліками, він повільно розчиняється та всмоктується організмом. Отже, спосіб, що забезпечує краще розчинення ліків, такий як пропонується у цьому винаході, швидше за все, забезпечить значно швидше всмоктування ліків, що приводить до швидшого прояву терапевтичної дії. Використовуючи такий спосіб, як пропонується в цьому винаході, що забезпечує швидше всмоктування, такі ліки, як диклофенак, можна було б успішно застосовувати для полегшення гострого болю, так само, як і хронічного болю.

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

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

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

5 СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Один з предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна виготовлювати за допомогою процесів сухого розмелювання у комерційному масштабі. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2 000 нм або менше. Однією з дивних особливостей 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. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу виявляється, що частки диклофенаку можна одержувати з використанням процесів сухого розмелювання у комерційному масштабі.

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

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

25 В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) діаметр часток біологічно активного матеріалу, визначений за об'ємом часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 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 є більше ніж 90.

40 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 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.

55 В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 10 % біологічно активного

матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значним чином після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу.

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

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

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

Переважно, біологічно активний матеріал вибирають з групи матеріалів, що містить диклофенак або його похідні і солі.

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 із тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тартрат, натрій яблучнокислий, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, калій яблучнокислий, натрію ацетат, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат, кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, діоксид кремнію, термічний діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, крейда, слюда, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, матеріали на основі глини або алюмосилікати, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, поллоксамер 188, поллоксамер 338, поллоксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-

10-стеариловий ефір, поліоксил-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-рицинова олія, поліоксил-40-рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-рицинова олія, поліоксил-200-рицинова олія, 40 рицинова олія, поліоксил-60-гідрогенізована рицинова олія, 100 рицинова олія, поліоксил-200-гідрогенізована рицинова 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, 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 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0, 5-3 % (ваг./ваг.), 0, 5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0, 5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0, 75-1 % і 1 % (ваг./ваг.).

Переважно, подрібнююче середовище вибирається з наступної групи речовин:

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

(б) лактоза безводна або лактоза безводна в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидбурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксидбурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат

натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), диізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді);

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

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

формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

5 (е) Глюкоза або глюкоза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат
10 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), диізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і 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 етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді)

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

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

лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), диізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

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

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

етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристририлфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

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

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

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовуються допоміжні засоби для розмелювання або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжні засоби для розмелювання вибираються з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активна речовина, полімер, стеаринова кислота та її похідні. Переважно, поверхнево-активна речовина присутня у твердій фазі або може виготовлятися у вигляді твердої речовини. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полоксамери,

полоксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні рицинової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетилensorбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину і жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламініетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфенолы, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамати, нонілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 338, полксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-рицинова олія, поліоксил-40-рицинова олія, поліоксил-60-олія, поліоксил-100-рицинова олія, поліоксил-200-олія, поліоксил-40-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-200-рицинова 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, полімер вибирають з наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти та сополімери акрилової кислоти.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, вибирають з наступних речовин: поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастило, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування або інгаляційні препарати у вигляді сухих порошків, та інші матеріали, необхідні для спеціальної доставки ліків. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають під час сухого розмелювання. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають при сухому

розмелі в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 1-5 % загального часу помелу, що залишився, 1-10 % загального часу помелу, що залишився, 1-20 % загального часу помелу, що залишився, 1-30 % загального часу помелу, що залишився, 2-5 % загального часу помелу, що залишився, 2-10 % загального часу помелу, що залишився, 5-20 % загального часу помелу, що залишився, і 5-20 % загального часу помелу, що залишився. Переважно, розпушувач вибирають з наступних речовин: ПВП з поперечними зшивками, кармелоза з поперечними зшивками та натрій крохмаль гликолят. Переважно, засоби, що полегшують розмелювання, додають до активного матеріалу, що розмелюється, і подрібнюючого середовища та потім обробляють у процесі механосинтезу. Механосинтетичне розмелювання приводить до того, що механічна енергія прикладається до порошку або суміші часток, розмір яких перебуває в мікрометровому і нанометровому діапазоні.

Причини використання засобів, що полегшують розмелювання, включають, серед іншого, забезпечення кращої здатності диспергуватися, боротьбу з агломерацією і виділення або втримання часток активної речовини всередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів, що полегшують розмелювання, є, серед іншого, ПВП з поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрій крохмаль гликолят, повідон (ПВП), повідон КО12, повідон КО17, повідон КО25, повідон КО29/32 і повідон К30, стеаринова кислота, магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат, натрію стеариллактат, цинку стеарат, натрію стеарат або літію стеарат, інші тверді жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, лауринова кислота, пальмітинова кислота, ерукова кислота, бегенова кислота або їхні похідні (такі як складні ефіри та солі), амінокислоти, такі як лейцин, ізолейцин, лізин, валін, метіонін, фенілаланін, аспартам або ацесульфам К. У бажаному варіанті виготовлення цього препарату засіб, що полегшує розмелювання, додається до суміші, що перемелюється, біологічно активного матеріалу та подрібнюючого середовища і далі обробляється в іншому перемелюючому пристрої такому як пристрій для механосинтезу, циклорозмелювання або ударного розмелювання, такому як кульовий млин, струминний млин, або пристрій для розмелювання з використанням гомогенізації під високим тиском, або в пристрої, що використовує комбінацію зазначених механізмів розмелювання. У дуже бажаному варіанті виконання цього винаходу засоби, що полегшують розмелювання, додаються до суміші, що перемелюється, біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища за деякий час до закінчення процесу помелу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють з лактози моногідратом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 40 стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 100 стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і поліефірними сульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і полівінілпіролідом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і полівінілпіролідом з приблизною молекулярною вагою 30000 – 40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфонатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього

винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і поверхнево-активною речовиною. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і лецитином. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і н-лауроїлсаркозином. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і

5 поліоксиетиленалкільфірними поверхнево-активними речовинами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і ПЕГ 6000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і діоксидом кремнію. Переважно, диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом і аеросилом R972. В

10 іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, винною кислотою та натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з лактози моногідратом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак

15 розмелюють разом з манітом і алкілсульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і натрію октадецилсульфатом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з манітом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з манітом і поліефірними сульфатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і полівінілпіролідом з приблизною молекулярною вагою 30000-40000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з манітом і алкілсульфонатами. Переважно, диклофенак розмелюють разом з манітом і натрію докузатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють

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

50 бажаному варіанті здійснення цього винаходу диклофенак розмелюють разом з манітом, калію бікарбонатом і натрію лаурилсульфатом.

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

55 кількістю часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 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 є меншим ніж один з наступних розмірів: 2000 нм, 1900 нм, 1800

60 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, 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 є більше ніж 90.

Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % 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 є аморфною речовиною, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу є аморфною речовиною.

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

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

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 помелу, і/або суміші засобів, що сприяють помелу, описані в цьому описі винаходу, у концентраціях і співвідношеннях, зазначених у цьому описі винаходу в частині опису способів, що є предметом цього винаходу.

Переважно, середній розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 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 є меншим ніж один з наступних розмірів: 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, композиція має значення $T_{\text{макс}}$, менше ніж аналогічне значення традиційної композиції, що призначається у такій самій дозі, і містить диклофенак. Переважно, композиція має значення $C_{\text{макс}}$, більше ніж аналогічне значення традиційної композиції, що призначається у такій самій дозі, і містить диклофенак. Переважно, композиція має значення AUC, більше ніж аналогічне значення традиційної композиції, що призначається у такій самій дозі, і містить диклофенак.

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

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

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

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 описі винаходу, разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною для одержання форми дозування, прийнятної для використання у ветеринарії.

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

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

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

Короткий опис фігур

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Фігура 11A. Склад порошку і гранулометричний склад напроксену кислоти, подрібненої в маніті в млині тонкого помелу Attritor HD01 1S ємністю ½ галону, приклади з A по M.

Фігура 12A. 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

40 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 і модифікації входять до обсягу цього винаходу. Цей винахід також включає всі етапи, особливості, композиції і матеріали, згадані або зазначені в цьому описі винаходу, як всі разом, так і кожний окремо, і будь-які та всі комбінації будь-яких двох і більше етапів або особливостей.

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

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

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

60 У цьому описі винаходу, якщо контекст не вимагає іншого тлумачення, слово "містити в собі" або його похідні, такі як "становити" або "становлячи", варто розуміти як включення певного

цілого або групи цілих, але не виключення яких-небудь інших цілих або груп цілих. Відзначається також, що в цьому описі, зокрема, у формулі винаходу, такі терміни як "містити в собі", "становити" або "становлячи" і подібні їм можуть мати значення, визначене в патентному законодавстві США, наприклад, вони можуть означати "включає", "включений" або "включаючи" тощо.

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

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

Термін "біологічно активний матеріал" означає біологічно активну сполуку або речовину, що включає біологічно активну сполуку. У цьому визначенні сполука, як правило, означає певний хімічний структурний елемент, а хімічна формула або формули можуть використовуватися для опису речовини. Такі сполуки, як правило, але не обов'язково, можуть ідентифікуватися в літературі за допомогою унікальної системи класифікації, такої як номер відповідно до реферативного журналу "Chemical Abstracts" (номер CAS). Деякі сполуки можуть бути складнішими та мати змішану хімічну структуру. Такі сполуки можуть мати тільки емпіричну формулу і визначатися якісно. Сполука, як правило, є чистим матеріалом, хоча очікується, що до 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % речовини можуть становити інші домішки тощо. Прикладами біологічно активних сполук є, серед іншого, фармацевтично активні речовини та їхні аналоги, гомологи та похідні першого порядку. Речовиною, що містить біологічно активну сполуку, є будь-яка речовина, одним з компонентів якої є біологічно активна сполука. Прикладами речовин, що містять біологічно активні сполуки, є, серед іншого, фармацевтичні препарати та продукти.

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

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

Фахівці в даній галузі розуміють, що різні методики, такі як фотонно-кореляційна спектроскопія та лазерна дифракція, вимірюють різні властивості ансамблю часток. У результаті використання багатьох методик вимірювання буде отримано багато відповідей на питання "чому дорівнює діаметр часток?". Теоретично, різні параметри, вимірювані різними методиками, можна перетворити і порівняти, однак, це не практично для реальних систем часток. Тому діаметр часток, використовуваний для опису цього винаходу, буде наведений у

вигляді двох різних наборів значень, отриманих цими двома звичайно застосовуваними методиками вимірювання, так щоб можна було проводити вимірювання кожної з цих методик для подальшої оцінки у зв'язку з описом цього винаходу.

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

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

Термін "Dx розподілу часток за розміром" означає x-ий процентиль розподілу; таким чином, D90 означає 90-ий процентиль, D95 – 95-ий процентиль тощо. Приймаючи D90 як приклад, він часто записується як D(0,90), D[0,9], або аналогічним чином. При позначенні медіанного діаметра часток і Dx заголовна літера "D" може використовуватися так само, як і мала "d", і вони мають те саме значення. Іншим зазвичай використовуваним способом опису розподілу часток за розміром, вимірюваному за допомогою лазерної дифракції або відомого фахівцям еквівалентного методу, є зазначення того, який відсоток розподілу перебуває нижче або вище певного діаметра. Термін "відсоток часток, діаметром менше ніж", що часто представляється як «% <», визначається як об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж певне значення, наприклад, % < 1000 нм. Термін "відсоток часток, діаметром більше ніж", що часто представляється як «% >», визначається як об'ємний відсоток часток діаметром вище ніж певне значення, наприклад, % > 1000 нм.

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

Розмір часток багатьох з матеріалів, підданих розмелюванню з використанням способів, представлених у цьому описі винаходу, можна легко виміряти. Якщо активний матеріал погано розчиняється у воді, а середовище, у якому він подрібнюється, добре розчиняється у воді, можна просто одержати дисперсію такого матеріалу у водному розчиннику. У такому випадку, середовище для подрібнювання розчиняється, а активний матеріал залишається у зваженому стані в розчиннику. Діаметр часток у такій суспензії може бути вимірюваний такими методами як фотонно-кореляційна спектроскопія або лазерна дифракція.

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

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

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

часток подрібнюючого середовища і активного матеріалу, можна одержати розмір часток активного матеріалу.

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

Інші визначення

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

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

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

Термін "придатний для розмелювання" означає, що подрібнююче середовище може фізично руйнуватися в умовах помелу, що використовуються у способі, представленою 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 розмелі, але не до таких невеликих значень, як діаметр часток біологічно активного матеріалу.

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

Конкретна інформація

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

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

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

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

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

Комерційний масштаб

Цей винахід пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати сухим розмелом, описаним у цьому документі, у комерційному масштабі. Однієї з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток матеріалу,

одержуваного зазначеним способом, становить 20 000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток матеріалу, одержуваного зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Це може приводити до більш ефективного та оцщадливого технологічного процесу.

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

15 Покращення характеристик розчинення

Пропонований технологічний процес дозволяє одержати біологічно активний матеріал, що володіє покращеними характеристиками розчинення. Покращені характеристики розчинення дають значні переваги, включаючи покращення біодоступності біологічно активного матеріалу *in vivo*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. З іншого боку, покращений характер розчинення спостерігається *in vivo* за рахунок спостереження покращеного профілю біодоступності. Стандартні методи визначення характеристик розчинення матеріалу *in vitro* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящий метод визначення покращених характеристик розчинення *in vitro* може полягати у визначенні концентрації зразка матеріалу в розчині протягом певного періоду часу та порівнянні результатів, отриманих для випробуваного і контрольного зразка. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в розчині досягається за більш короткий час, ніж максимальна концентрація контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращі характеристики розчинення. Зразком для вимірювання в цьому випадку служить суміш біологічно активного матеріалу з подрібнюючим середовищем і/або іншими добавками, обробленими способами, що є предметом цього винаходу. Контрольним зразком у цьому випадку служить фізична суміш (не піддана обробці способами, що є предметом цього винаходу) компонентів у зразку для вимірювання в такому ж співвідношенні між кількістю активного матеріалу, подрібнюючого середовища і/або добавки, як і в експериментальному зразку. Для випробування швидкості розчинення може також використовуватися склад прототипу експериментального зразка. У такому випадку склад контрольного зразка повинен підбиратися в такий же спосіб. Стандартні методи визначення покращених характеристик розчинення матеріалу *in vivo* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящим методом визначення покращених характеристик розчинення в організмі людини може служити вимірювання швидкості всмоктування активного матеріалу після прийняття дози ліків шляхом вимірювання концентрації випробуваної сполуки в плазмі протягом певного періоду часу та порівняння результатів, отриманих для випробуваної сполуки і контролю. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в плазмі досягається за більш короткий час, ніж максимальна концентрація контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращу біодоступність та кращі характеристики розчинення. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях pH у шлунково-кишковому тракті, що дорівнює значенню pH, при якому покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях pH, що сприяють зазначеним покращенням у характері розчинення, при порівнянні результатів вимірювань для випробуваного та контрольного зразка. Підходящі методи кількісного визначення концентрації сполуки в зразку *in vitro* або в зразку *in vivo* широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящі методи можуть включати використання спектроскопії або радіоізотопних міток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу спосіб кількісного визначення розчинення визначається для розчину, значення pH якого становить одне з наступних значень: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7,3, pH 7,4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 або pH 0,5.

Кристалічність

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

Аморфність

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

5 Подрібнююче середовище (матриця)

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

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

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

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

Аналогічним чином, істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу, є також підходящими для використання в сільськогосподарських хімічних композиціях, таких як пестициди, фунгіциди або гербіциди. Цей винахід охоплює способи виробництва сільськогосподарських хімічних композицій, що включають як біологічно активний матеріал, так і, у деяких випадках, біологічно активний матеріал і певну порцію розмеленого подрібнюючого середовища, і отримані такими способами сільськогосподарські хімічні композиції. Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнююче середовище у комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, що зазвичай використовуються у 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 подрібнюючи середовище, що піддається розмелювання, забезпечує цьому винаходу перевагу, діючи другим способом, коли менші частки подрібнюючого середовища, отримані в умовах сухого розмелювання, забезпечують більшу взаємодію з біологічно активним матеріалом. Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища та кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу. Переважно, співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища та кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища є достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації наночасток активного матеріалу. Як правило, підбирається подрібнююче середовище, що не вступає в хімічні реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, що використовуються у цьому винаході, за винятком випадків, коли, наприклад, подрібнююче середовище підбирається так, щоб вступати в механохімічну реакцію. Такою реакцією може бути перетворення вільної основи або кислоти в сіль або навпаки.

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

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

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

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

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

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

Подрібнююче середовище може бути неорганічною або органічною речовиною.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше таких матеріалів: поліоли (спирти цукрів), наприклад (не обмежуючись цим), маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, моноцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, дицукриди і трицукриди, наприклад (не обмежуючись цим), безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, поліцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, інші вуглеводи, наприклад (не обмежуючись цим), крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, хімічно модифіковані допоміжні речовини, такі як попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquascoat®), полівінілацетат фталат (Sureteric®), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT®) і поліметакрилати (Eudragit® і Acryl-EZE®), молочні

продукти, наприклад (не обмежуючись цим), сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, інші функціональні допоміжні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, відповідні солі органічних кислот, наприклад (не обмежуючись цим), натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, яблучнокислий калій, калію аскорбат, неорганічні солі, такі як натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, гідрокарбонати фармацевтично прийнятних лужних металів, таких як, серед іншого, натрій, калій, літій, кальцій і барій, солі амонію (або солі летучих амінів), наприклад (не обмежуючись цим), амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, інші неорганічні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), термічний діоксид кремнію, крейда, слюда, діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, інші глини або матеріали на основі глини або алюмосилікати, поверхнево-активні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцеріолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-рицинова олія, поліоксил-40-рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-рицинова олія, поліоксил-200-рицинова олія, поліоксил-40-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-200-гідрогенізована рицинова 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, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (ПОЕ-15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламинтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

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

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

Іншим дуже бажаним аспектом представленого способу є включення в матрицю підходящого засобу, що полегшує розмелювання, для покращення характеристик помелу. Покращеними характеристиками помелу є, серед іншого, скорочення утворення щільного осаду та вищий ступінь видалення порошку з млина. Прикладами підходящих засобів, що полегшують розмелювання, служать поверхнево-активні речовини, полімери та неорганічні речовини, такі як двоокис кремнію (включаючи колоїдний двоокис кремнію), алюмінію силікати і глини.

Існує широкий набір поверхнево-активних речовин, які можуть бути підходящими засобами, що полегшують розмелювання. Дуже бажаним є використання твердої поверхнево-активної речовини або поверхнево-активної речовини, яке можна зробити твердим. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкільові ефіри, поліоксиетиленаксілати, поліетиленгліколі (ПЕГ), поллоксамери, поллоксаміни, 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 рицинової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленаксілату, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину і жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламініетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані онілфеноли, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамати, онілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні і розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

Переважно, активну-поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримид, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, поллоксамер 188, поллоксамер 338, поллоксамер 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-рицинова олія, поліоксил-40-рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-рицинова олія, поліоксил-200-рицинова олія, поліоксил-40-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-60-рицинова олія, поліоксил-100-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-200-рицинова 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, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, онілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталінформальдегідсульфонат, натрію н-бутилнафталінсульфонат, тридецилового спирту етоксилат (ПОЕ-18), триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламинтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

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

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

Розмелювальні тіла

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

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

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

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

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

Кращий керамічний матеріал може бути обраний, наприклад, із широкого спектра кераміки, бажано, такої, що має достатню твердість та міцність на розлам для запобігання сколів або розламів під час розмелювання, та досить високу густину. Підходящим значенням щільності для середовища, що розмелює, є густина у діапазоні приблизно від 1 до 15 г/см³. Бажано, 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 кобальтом карбід вольфраму тощо, а також суміші зазначених речовин.

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

Бажані полімерні смоли можна вибрати, наприклад, з полістиролів з поперечними зв'язками, таких як полістирол, поперечно зв'язаний дивінілбензолом, сополімерів стиролу, поліакрилатів, таких як поліметилметакрилат, полікарбонатів, поліацеталей, полімерів і сополімерів вінілхлориду, поліуретанів, поліамідів, поліетиленів високої щільності, поліпропіленів тощо. Використання полімерних розмелювальних тіл для подрібнювання матеріалів до часток дуже маленького діаметра (на відміну від механохімічного синтезу) описується, наприклад, у Патентах США №№ 5 478 705 і 5 500 331. Полімерні смоли, як правило, мають густину 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, які містять щільне ядро, до якого кріпиться полімерна смола.

Частки-ядра можна вибирати з речовин, відомих як придатні для виготовлення розмелювальних середовищ, таких як, наприклад, скло, оксид алюмінію, оксид цирконію-кремнію, оксид цирконію, нержавіюча сталь тощо. Переважно, густина 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 використанням методики магнітного поділу.

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

переваги з погляду високої зносостійкості і низкою здатності давати забруднення, простоти очищення та високої твердості.

Суше розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і
5 подрібнює середовище у вигляді кристалів, порошку тощо поєднують у підходящих співвідношеннях з великою кількістю розмелювальних тіл у камері помелу, що механічно струшують (з перемішуванням або без перемішування) з певною інтенсивністю протягом заздалегідь визначеного часу. Як правило, подрібнюючий апарат використовується для передачі моменту руху розмелювальним тілам при прикладанні зовнішніх зусиль струшування,
10 у результаті чого в камері помелу здійснюються різні види поступального, обертального та зворотного руху її вмісту, або при прикладанні 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, що передається розмелювальним тілам, рух може привести до
15 прикладання зусиль зрушення та до численних ударів і зіткнень значної інтенсивності між розмелювальними тілами та частками біологічного матеріалу і подрібнюючого середовища. На характер і інтенсивність сил, які прикладаються розмелювальними тілами до біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, впливає широкий спектр параметрів обробки, включаючи тип подрібнюючого апарата, інтенсивність створюваних сил, кінематичні
20 аспекти процесу, розмір, густину, форма та склад розмелювальних тіл, вагове співвідношення між біологічно активним матеріалом і подрібнюючою сумішшю та розмелювальними тілами тривалість розмелювання, фізичні властивості як біологічно активного матеріалу, так і подрібнюючого середовища, атмосфери під час струшування, та інше.

Переважно, млин може повторно і безперервно докладати зусиль механічного здавлювання
25 та зрушення до біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища. Підходящими млинами є, серед іншого: високоенергетичні кульові млини, піскові, бісерні або перлові млини, ковшові, планетарні млини, вібраційні кульові млини, багатоосні шейкери/міксери, кульові млини з перемішуванням, горизонтальні невеликі млини, багатокільцеві млини тонкого подрібнювання тощо, включаючи невеликі млини. Подрібнюючий пристрій може також мати один або кілька
30 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
35 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, роликвого млина або крушилки.

Біологічно активний матеріал

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

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

Біологічно активні матеріали, що підходять для використання в цьому винаході, включають диклофенак.

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

Як правило, біологічно активний матеріал може витримувати температури, що розвиваються при типовому сухому розмелі без охолодження, які можуть перевищувати 80 °C. Тому матеріали, що мають температуру плавлення 80 °C і вище, дуже підходять для використання в цьому винаході. При використанні біологічно активних матеріалів з нижчою температурою плавлення, млин можна охолоджувати, дозволяючи обробляти матеріали зі значно нижчою
60 температурою плавлення способом, що є предметом цього винаходу. Наприклад, у простому

млині з водяним охолодженням підтримується температура не вище 50 °С, а ще нижчу температуру розмелювання можна підтримувати при використанні охолодженої води. Фахівці в даній галузі розуміють, що високоенергетичний кульовий млин може бути спроектований так, щоб він міг працювати при будь-якій температурі від -30 °С до 200 °С. Для деяких біологічно активних матеріалів перевагою може виявитися підтримка температури розмелювання на рівні, істотно нижчому ніж температура плавлення біологічно активного матеріалу.

Біологічно активний матеріал одержують у традиційній формі на комерційній основі і/або готують відомими фахівцям способами.

Бажано, хоча й не обов'язково, щоб розмір часток біологічно активного матеріалу був менше ніж приблизно 1000 мкм при визначенні методом ситового аналізу. Якщо діаметр часток біологічно активного матеріалу грубого помелу перевищує приблизно 1000 мкм, то бажано зменшити діаметр часток субстрату біологічно активного матеріалу до менше ніж 1000 мкм за допомогою стандартного способу розмелювання.

Оброблений біологічно активний матеріал

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

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній розмір часток, визначений за об'ємом часток, що дорівнює або є меншим ніж один з наступних розмірів: 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, значення D_x гранулометричного складу яких, що визначається за об'ємом часток, дорівнює або менше 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 значення 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 до обсягу цього винаходу, незалежно від того, чи перевищують розміри агломератів зазначені вище діапазони. Агломерати часток біологічно активного матеріалу, загальний розмір яких попадає в зазначені вище діапазони, повинні розглядатися як такі, що входять до обсягу цього винаходу.

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

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

Час обробки

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

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

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

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище (матриця) не відділяється від біологічно активного матеріалу, а зберігається разом з біологічно активним матеріалом у кінцевому продукті. Переважно, подрібнююче середовище вважається, як 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 розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від біологічно активного матеріалу.

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

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

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

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

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 (тому що вони фізично руйнуються в бажаному ступені в умовах сухого розмелювання), є також фармацевтично прийнятними, і, таким чином, що підходять для використання в ліках. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, 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 приготуванні ліків.

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

Сільськогосподарська хімічна композиція може містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Біологічно активні матеріали і композиції

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

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

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

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

Ліки

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

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

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

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

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

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

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

(5) підсолоджувачі, такі як будь-які природні або штучні підсолоджувачі, включаючи 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, двоосновний кальцію фосфат, цукриди і/або суміші зазначених вище речовин; і/або

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

(11) розпушувачі; і/або

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

(13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

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

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

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

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

35

Фармакокінетичні властивості композицій диклофенаку

Тваринні моделі, прийнятні для визначення фармакокінетичних характеристик, були описані в літературі, і включають, наприклад, собак породи бігль, описаних у Патенті США № 7 101 576.

Швидкий початок дії

40 Композиції диклофенаку, що є предметом цього винаходу, виявляють швидшу терапевтичну дію.

В одному із прикладів, після вживання композиції диклофенаку за цим винаходом максимальна концентрація диклофенаку в плазмі досягалася через час $T_{\text{макс}}$ менший або рівний 5 годинам, менший або рівний 4,5 годинам, менший або рівний 4 годинам, менше або рівне 3,5 годинним, менший або рівний 3 годинам, менший або рівний 2,75 годинам, менший або рівний 2,5 годинам, менший або рівний 2,25 годинам, менший або рівний 2 годинам, менший або рівний 1,75 годинам, менший або рівний 1,5 годинам, менший або рівний 1,25 годинам, менший або рівний 1,0 годині, менший або рівний 2,75 годинам, менший або рівний 2,5 годинам, менший або рівний 2,25 годинам, менший або рівний 50 хвилинам, менший або рівний 40 хвилинам,

50 менший або рівний 30 хвилинам, менший або рівний 25 хвилинам, менший або рівний 25 хвилинам, менший або рівний 15 хвилинам, меншим або рівним 10 хвилинам, меншим або рівним 5 хвилинам, менший або рівний 1 хвилині.

Підвищена біодоступність

Композиції диклофенаку, що є предметом цього винаходу, виявляють підвищену біодоступність (AUC), і їх можна вводити в менших дозах у порівнянні з раніше відомими традиційними композиціями, що вводяться в такій самій дозі. Будь-яка лікарська композиція може мати побічні ефекти. Таким чином, зниження дози ліків при досягненні такого самого або кращого терапевтичного ефекту, як і при використанні вищих доз традиційних композицій, є бажаним. Такі нижчі дози можна призначати при використанні композицій, що є предметом

60 цього винаходу, тому що такі композиції демонструють кращу біодоступність у порівнянні з

традиційними лікарськими препаратами, що забезпечує можливість використання менших доз ліків для одержання бажаного терапевтичного ефекту.

На фармакокінетичні характеристики композицій, що є предметом цього винаходу, не має істотного впливу вживання їжі пацієнтом, що приймає композицію

Цей винахід охоплює композиції диклофенаку, що відрізняються тим, що на фармакокінетичні характеристики таких композицій не впливає істотним чином вживання їжі пацієнтом, що приймає композицію. Це означає, що немає істотної розбіжності між кількістю композиції або швидкістю її усмоктування при прийманні такої композиції на повний шлунок або натще. Таким чином, композиції, що є предметом цього винаходу, істотно виключають вплив вживання їжі на фармакокінетику композиції.

Розбіжність між усмоктуванням композиції диклофенаку за цим винаходом, при введенні такої композиції пацієнту на повний шлунок або натще, складає менше приблизно 35 %, менше приблизно 30 %, складає менше приблизно 25 %, складає менше приблизно 20 %, складає менше приблизно 15 %, складає менше приблизно 10 %, складає менше приблизно 5 % або менше приблизно 3 %. Це має особливо велике значення при лікуванні пацієнтів, яких важко підтримувати в нагодованому стані.

Крім того, переважно, швидкість усмоктування (наприклад, $T_{\text{макс}}$) композицій диклофенаку, що є предметом цього винаходу, відрізняється при вживанні на повний шлунок або натще, на менше ніж приблизно 100 %, на менше ніж приблизно 90 %, на менше ніж приблизно 80 %, на менше ніж приблизно 70 %, на менше ніж приблизно 60 %, на менше ніж приблизно 50 %, на менше ніж приблизно 40 %, на менше ніж приблизно 30 %, на менше ніж приблизно 20 %, на менше ніж приблизно 15 %, на менше ніж приблизно 10 %, на менше ніж приблизно 5 % або менше ніж приблизно 3 %, або практично не відрізняється. Переваги форми дозування, що дозволяє практично виключити вплив їжі, включають посилення впевненості пацієнта, у результаті чого поліпшується дотримання пацієнтом режиму приймання ліків, тому що для пацієнта відсутня необхідність забезпечення приймання ліків або одночасно із вживанням їжі, або натще.

Переважно, значення $T_{\text{макс}}$ для вжитої дози композиції диклофенаку за цим винаходом є меншим, ніж $T_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції, вжитої в такій самій дозі.

Краща композиція диклофенаку, що є предметом цього винаходу, демонструє у порівняльних фармакокінетичних випробуваннях із традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або таблеток значення $T_{\text{макс}}$, що є меншим приблизно 100 %, меншим приблизно 90 %, меншим приблизно 80 %, меншим приблизно 70 %, меншим приблизно 60 %, меншим приблизно 50 %, меншим приблизно 40 %, меншим приблизно 30 %, меншим приблизно 25 %, меншим приблизно 20 %, менше приблизно 15 %, або меншим приблизно 10 % значення $T_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції.

Крім того, переважно, значення $C_{\text{макс}}$ для композиції диклофенаку, що є предметом цього винаходу, є більшим, ніж значення $C_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції, введеної у такій самій дозі. Краща композиція диклофенаку, що є предметом цього винаходу, демонструє у порівняльних фармакокінетичних випробуваннях із традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або таблеток значення $C_{\text{макс}}$, що є більшим приблизно 5 %, більшим приблизно 10 %, більшим приблизно 20 %, більшим приблизно 30 %, більшим приблизно 40 %, більшим приблизно 50 %, більшим приблизно 60 %, більшим приблизно 70 %, більшим приблизно 80 %, більшим приблизно 90 %, більшим приблизно 110 %, більшим приблизно 120 %, більшим приблизно 130 %, більшим приблизно 140 %, або більшим приблизно 150 % значення $C_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції.

Крім того, переважно, значення AUC для композиції диклофенаку, що є предметом цього винаходу, є більшим, ніж AUC для еквівалентної традиційної лікарської композиції, введеної в такій самій дозі. Краща композиція диклофенаку, що є предметом цього винаходу, демонструє у порівняльних фармакокінетичних випробуваннях із традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або таблеток значення AUC, що є більшим приблизно 5 %, більшим приблизно 10 %, більшим приблизно 15 %, більшим приблизно 20 %, більшим приблизно 30 %, більшим приблизно 40 %, більшим приблизно 50 %, більшим приблизно 60 %, більшим приблизно 70 %, більшим приблизно 80 %, більшим приблизно 90 %, більшим приблизно 110 %, більшим приблизно 120 %, більшим приблизно 130 %, більшим приблизно 140 %, або більшим приблизно 150 % значення AUC для традиційної лікарської композиції.

Будь-який стандартний протокол фармакокінетичного дослідження може використовуватися для визначення характеру зміни концентрації активної речовини в плазмі пацієнта після вживання композиції, що дозволить визначити, чи відповідає така композиція фармакокінетичним критеріям, визначеним у цьому описі винаходу. Наприклад, можна провести

рандомізоване перехресне дослідження з використанням однієї дози на групі здорових дорослих добровольців. Кількість пацієнтів повинна бути достатньою, щоб забезпечити адекватний контроль змін за допомогою статистичного аналізу, і, як правило, дорівнює 10 і більше пацієнтів, хоча для певних цілей може бути достатньою і менша група. Кожний пацієнт одержує в момент часу "нуль" одну оральну дозу (наприклад, 300 мг) випробуваного препарату або композиції, як правило, приблизно о 8 годині ранку натще. Пацієнти втримуються від їжі та перебувають у вертикальному положенні ще приблизно протягом 4 годин після вживання композиції. У кожного пацієнта беруть зразок крові перед прийманням композиції (наприклад, за 15 хвилин до приймання) і через кілька проміжків часу після приймання композиції. У цьому випадку кращим є відбір декількох зразків протягом першої години з наступним більш рідким відбором зразків. Наприклад, зразки крові можуть відбиратися через 15, 30, 45, 60 і 90 хвилин після приймання дози і потім щогодини з 2 по 10 годину після приймання композиції. Додаткові зразки крові також можна відбирати пізніше, наприклад, через 12 і 24 години після приймання композиції. Якщо друга випробувана сполука випробовується на тих самих пацієнтах, перед призначенням другої сполуки слід зробити перерву в прийманні ліків протягом, принаймні, 7 днів. Плазму відокремлюють від крові центрифугуванням, і у виділеній плазмі визначають вміст композиції за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), або рідинної хроматографії з мас-спектрометрією. Концентрації композиції в плазмі, згадані в цьому описі винаходу, означають загальні концентрації, включаючи як зв'язану, так і вільну композицію.

Будь-який препарат, що має бажані фармакокінетичні характеристики, є придатним для призначення представленими способами. Зразковими типами сполук, що мають такі фармакокінетичні характеристики, є рідкі дисперсії та тверді форми дозування композицій. Якщо композиція дуже погано розчиняється в середовищі для одержання рідкої дисперсії, частки композиції перебувають у такому середовищі у зваженому стані. Чим меншим є діаметр часток, тим вищою є ймовірність того, що препарат буде мати бажані фармакокінетичні характеристики.

Таким чином, композиція диклофенаку, що є предметом цього винаходу, після призначення пацієнтові, забезпечує кращі фармакокінетичні й/або фармакодинамічні характеристики в порівнянні зі стандартною композицією порівняння диклофенаку при вимірюванні, принаймні, однієї з таких характеристик: швидкість усмоктування, концентрація активної речовини, ефективність і безпека.

Способи введення ліків, що містять біологічно активні матеріали

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

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

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

Для аерозольного застосування ліків, що є предметом цього винаходу, переважно, поставляються разом з поверхнево-активною речовиною або полімером і речовиною, що розпорошує. Поверхнево-активна речовина або полімер, звичайно ж, повинні бути нетоксичними і, переважно, розчинними в розпорошуючій речовині. До таких засобів відносяться складні ефіри або часткові складні ефіри жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, таких як ефіри капронової, каприлової, лауринової, пальмітинової, ліолевої, ліноленової, олеостерої та олійної кислот і аліфатичних багатоатомних спиртів або циклічних ангідридів. Можуть використовуватися змішані ефіри, такі як змішані або природні гліцериди. Поверхнева речовина або полімер може становити від 0,1 % до 20 % за вагою композиції, переважно - від 0,25 % до 5 %. Залишок композиції, зазвичай, становить речовину, що

розпорошує. При бажанні може вводитися також носій, наприклад, лецитин для ліків, що вводяться в ніс.

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

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

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

Терапевтичне використання

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

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

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

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

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

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

Приклади

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

У прикладах використовувалися наступні матеріали

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

В експериментах з розмелювання використовувалися наступні млини

Млин типу Spex:

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

Млин тонкого помелу

Невеликі за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 110 мл. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 330 г кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вміщували сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджуючій сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 500 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини та просівали для видалення подрібнюючого середовища.

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

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

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

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

Млин Siebtechnik

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

Млин Simoloyer

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

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

Більші за об'ємом експериментальні розмели здійснювали також у млині Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Німеччина) з камерою розмелювання ємністю 100 л. У якості подрібнюючого середовища використовували 100 кг кульок діаметром 3/16" з нержавіючої сталі. Порошок (11 кг) додавали в камеру розмелювання, що вже містила подрібнююче середовище, через вхідний отвір. Розмелювання здійснювали при охолодженні млина водою при температурі 18 °C протягом 20 хв, використовуючи циклічний режим, еквівалентний окружної швидкості кінця лопаті 1300/500 об./хв. протягом 2/0,5 хвилин у млині типу CM-01. Після завершення розмелювання вміст млина видаляли, відсмоктуючи порошок у циклон.

Млин Hicom

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

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

Вимірювання діаметра часток

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

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 мА. Вимірювання реєстрували при кімнатній температурі. Записані сліди обробляли програмним забезпеченням Bruker EVA для одержання дифракційної картини.

Таблиця А

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	
1	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
0	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.

Таблиця В

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

5 Таблиця В: Зміни умов при вимірюванні діаметра часток

Скорочення:

HCl: соляна кислота

Nap: напроксен кислота

PSD: розподіл часток за розміром (гранулометричний аналіз)

10 PVP (ПВП): полвінілпіролідон

RI: коефіцієнт переломлення

Rpm: оберти за хвилину

SLS: натрію лаурилсульфат

SSB: кульки з нержавіючої сталі

15 XRD: рентгенівська дифракція

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

20

Таблиця С

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

Диклофенак, кислота	DIC
Гліфосфат	GLY
Галусульфурон	HAL
Диклофенак	IND
Манкозеб	MAN
Мелоксикам	MEL
Метаксалон	MTX
Метсульфурон	MET
Напроксен, кислота	NAA
Напроксен натрій	NAS
Прогестерон	PRO
Салбутамол	SAL
Сульфур (сірка)	SUL
Трибенуран	TRI

Таблиця С. Скорочення, використовувані для активних фармацевтичних інгредієнтів

Таблиця D

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

5 Таблиця D. Скорочення, використовувані для допоміжних речовин

Таблиця E

Назва поверхнево-активної речовини	Скорочення
Аеросил R972, діоксид кремнію	AS
Бензалконію хлорид	BC
Бридж 700	B700
Бридж 76	B76
Кремофор EL	CEL
Кремофор RH-40	C40
Дескофікс 920	D920
Докузат натрію	DS
Коллідон 25	K25
Крафтперс 1251	K1251
Лецитин	LEC
Полоксамер 188	P188
Мікрокристалічна целюлоза	MCC
Полоксамер 407	P407
Поліетиленгліколь 3000	P3000
Поліетиленгліколь 8000	P8000
Поліетиленгліколь 40 стеарат	P40S
Полівінілпіролідон (коллідон 30)	PVP

Прімеллоза	PML
Прімойєл	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 Е. Скорочення, використовувані для поверхнево-активних речовин

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклад 3: Використання другої матриці

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Зразки D-F представляють три розмели диклофенаку. Зразок D містив усього 1 % додецилсульфату натрію як поверхнево-активну речовину. Зразки E 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. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 6 A-C з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Наступні приклади показують підвищення виходу при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з

розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки C і D (Фігура 6A) представляють напроксен, кислоту, розмелену в маніті з виходом 92 % і 23 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно. Зразки S і AL (Фігура 6B і C) представляють те ж саме для гліфосата з виходами 95 % і 26 %, відповідно. Зразки AI і AJ (Фігура 6B) представляють ципрофлоксацин, розмелений з виходом 94 % і 37 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно, зразки AM і AN (Фігура 6C) – цецекоксиб, розмелений з виходом 86 % і 57 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно. Нарешті, зразки AP і AQ (Фігура 6C) представляють манкозеп, розмелений з виходом 90 % і 56 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно.

Наступні приклади показують зменшення розміру часток при розмелі активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю $\frac{1}{2}$ галона разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелом без поверхневої активної речовини за інших ідентичних умов. Зразки C і D (Фігура 6A) демонструють D(0,5) на рівні 0,181 і 0,319 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, а зразки AM і AN (Фігура 6C) – значення D(0,5) 0,205 і 4,775 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, відповідно.

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

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

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

Приклад 7: Метаксолон

Метаксолон розмелювали з використанням різних комбінацій матриць і поверхнево-активних речовин у різноманітних млинах. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 7A з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах. Зразки A, B, E, G, H і I розмелювали на млині Spex. Зразки C, D і F розмелювали на млині тонкого помелу ємністю 750 мл. Інші зразки розмелювали на млині тонкого помелу 1S ємністю $\frac{1}{2}$ галона.

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

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

Приклад 8: Розмелювання з використанням млина Нісом

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 9 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 підсумували та поділили 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 та подрібнююче середовище. Із млина не можна було вийняти порошок для визначення діаметра часток. На цьому етапі в млин додали 0,25 г (1 %, ваг./ваг.) лаурилсульфату натрію і продовжили розмелювання ще протягом 15 хвилин. У ході другого періоду розмелювання в присутності лаурилсульфату натрію порошок не спікався на подрібнюючому середовищі, і була виявлена деяка кількість вільного порошку. Результати, отримані до та після додавання лаурилсульфату 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 з млинами Simoloyer, що працюють як горизонтальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу на зразок Е, що розмелювали порціями по 11 кг. Він показує, що представлений в цьому описі винахід може використовуватися для розмелювання в комерційних масштабах.

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

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

Приклад 11: Напроксен

15 Напроксен розмелювали в маніті з використанням низки поверхнево-активних речовин у млині 1S ємністю $\frac{1}{2}$ галона. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 11А з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах.

Розмелювання напроксену, кислоти, у маніті з поверхнево-активною речовиною (Зразки А, D-J, Фігура 11А) приводить до кращих виходів у порівнянні з розмелом напроксену, кислоти, у маніті без поверхнево-активної речовини (Зразок К, Фігура 11А). Розмелювання напроксену, кислоти, у маніті або з мікрокристалічною целюлозою, або розпушувачем примелозою (Зразок L або М, Фігура 11А) приводить до часток маленького розміру з D(0,5) приблизно 0,25 в обох випадках.

Приклад 12: Фільтрація

Деякі матриці, допоміжні засоби для розмелювання або засобів, що сприяють розмелювання, використані в цьому винаході, не розчиняються у воді. Прикладами таких засобів служить мікрокристалічна целюлоза і такі розпушувачі як кроскармелоза та натрію гликолят крохмалю. Для полегшення вимірювання розміру часток активної речовини після розмелювання з такими матеріалами можуть використовуватися методи фільтрування для видалення таких матеріалів, щоб можна було охарактеризувати активну речовину. У наступних прикладах напроксен розмелювали з лактози моногідратом і мікрокристалічною целюлозою (МКЦ). Розмір часток визначали до та після фільтрування, і здатність фільтрів пропускати напроксен демонстрували за допомогою ВЕРХ. Подробиці розмелювання і розмір часток зазначені на Фігурі 12а. Зверніть увагу на те, що розмір часток із зазначенням характеристик розмелювання наведений для нефільтрованого матеріалу. Розмір часток, наведений у рядках, у яких немає характеристик розмелювання, вимірювався після фільтрування. Фільтровані зразки зазначені в розділі "Активний матеріал". Аналіз методом ВЕРХ проводили для зразків, взятих до і після фільтрування крізь фільтри з поропласта з діаметром шпар 10 мкм. Відібрані зразки розбавляли до номінальної концентрації 100 мкг/мл. Результати вимірювань методом ВЕРХ представлені в Таблиці 12.

40 Зразок А розмелювали з 5 % МКЦ. Перед фільтруванням D50 склав 2,5 мкм, а після фільтрування (зразок В) D50 був дорівнює 183 нм. Аналіз зразка В показав, що концентрація напроксену склала 94 мкг/мл, вказуючи на те, що лише невелика кількість напроксену затримується фільтром. Друге розмелювання (зразок С) проводили без МКЦ. D50 склав 160 нм, як і можна було б очікувати. Після фільтрування (зразок D) розмір часток не змінювався, вказуючи на те, що якщо процес фільтрування дозволив видалити якусь кількість напроксену, те
45 таке видалення відбулося 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 розмели. У зразку Е в порошок проникли 5 % (за вагою) МКЦ, а в зразку F – 9 % (за вагою). Після введення МКЦ розмір часток значно збільшився. Потім ці зразки (Е і F) отфільтрували і
50 повторно виміряли розмір часток у них. Після фільтрування розмір часток виявився таким самим, як і в зразку С (вихідному матеріалі). Кількісний аналіз зразків Е-Н вказує на те, що фільтрування не видаляє напроксен значним чином. Комбінація даних вимірювання розміру часток і кількісного аналізу чітко показує, що такий матеріал як МКЦ можна легко та успішно видалити, забезпечивши, таким чином, можливість вимірювання дійсного розміру часток
55 активної речовини.

Зразки І і J розмелювали з 10 % і 20 % (за вагою) МКЦ. Розмір часток після фільтрування представлений у зразках К і 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, що використовуються у цьому винаході.

Таблиця 12

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

5 Таблиця 12: Кількісне визначення напроксену методом ВЕРХ у зразках до та після фільтрування.

Приклад 13(a) Виготовлення капсул з нанопорошком диклофенаку (18 мг).

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

15 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 %.

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

Гранули потім засипали в білі непрозорі тверді желатинові капсули за допомогою автоматичної машини для заповнення капсул IN-CAP® (Dott. Bonapace & C, Милан, Італія). На машині встановлювали змінні деталі розміру 4 і диск дозатора діаметром 10 мм. Цільова вага капсул становила 124,8 г, а середня вага порожньої оболонки капсули - 38 мг. На машині 25 встановлювали швидкість заповнення № 2. Набивальну шпильку № 4 установили на 21 мм, а всі інші набивальні шпильки не встановлювали.

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

Приклад 13(b): Виготовлення препарату наночасток диклофенаку (35 мг) у капсулах.

30 Для одержання капсул препарату наночасток диклофенаку по 35 мг використовували дві окремі партії гранул. Для виробництва партії гранул A розмелений порошок диклофенаку (642,7 г, Приклад 9, зразок X) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % (у ваговому співвідношенні) розчин повідону K30 шляхом розчинення 60,0 г повідону в 140,0 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого 35 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.

40 Для виробництва партії гранул B розмелений порошок диклофенаку (519,6 г, Приклад 9, зразок Y) вміщували в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зрушення. Окремо готували 30 % розчин повідону K30 шляхом розчинення 60,0 г повідону в 140,0 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання

подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (69,1 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 6,5 хвилин за допомогою перистальтичного 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.

5 Вологі гранули обох партій А та В сушили в сушильній шафі при 70 °С 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 %.

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

15 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 та вібрації регулювали, за необхідності, для одержання цільової ваги заповнення. Заповнені капсули полірували в машині для полірування капсул; вихід заповнених капсул склав 1149,2 г (приблизно 3922 капсул).

Приклад 14. Швидкість розчинення розмеленого диклофенаку

20 У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепаратів, що є предметом цього винаходу, по 18 мг і 35 мг, (Приклади 13(a) і 13(b)) і комерційного препарату порівняння диклофенаку- вольтарол, таблетки, що диспергуються, по 50 мг (Novartis, Велика Британія), що містить 46,5 мг диклофенаку, вільної кислоти, еквівалентної 50 мг диклофенаку натрію. Розчинення здійснювали за допомогою апарата І (з кошиками) за Фармакопеею США <711> при швидкості переміщення 100 об./хв. Середовищем для розчинення служив розчин 0,05 %

25 натрію лаурилсульфату та лимонної кислоти у буферному розчині з рН 5,75. Об'єм середовища для розчинення склав 900 мл, а температура - 37 °С. Зразки для дослідження відбирали через 15, 30, 45, 60 хв. і при нескінченності. Нескінченність визначалася як додаткові 15 хвилин розчинення при більш високій швидкості обертання. У кожний момент часу відбирали зразки по 1 мл, фільтрували та проводили кількісний аналіз зразків методом ВЕРХ з довжиною хвилі

30 детектування 290 нм. Дані, наведені в Таблиці 14а (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини у кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 14а

Час	Відсоток розчиненої речовини від заявленої кількості (%)		
	вольтарол, таблетки, що диспергуються, по 50 мг	диклофенак, нанопорошок, капсули по 18 мг	диклофенак, нанопорошок, капсули по 35 мг
		18 мг	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

35 Таблиця 14а. Швидкість розчинення Вольтарола®, таблеток, що диспергуються, по 50 мг, диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 18 мг і диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 35 мг.

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

Приклад 15. Біодоступність розмеленого диклофенаку

Цей приклад описує п'ятибічне перехресне дослідження відносної біодоступності диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 18 мг і по 35 мг і катафлама[®], таблеток по 50 мг, при використанні разової дози на повний шлунок і натще за участю здорових добровольців.

5 У фармакокінетичному дослідженні, описаному в цьому прикладі, використовується диклофенак, нанопорошок у капсулах по 18 мг і 35 мг, виготовлений так, як описано в Прикладі 13(a) і 13(b).

Завдання цього дослідження:

10 1) Визначення відносної біодоступності диклофенаку з випробуваних капсул по 35 мг у порівнянні з таблетками порівняння по 50 мг, призначуваним здоровим добровольцям натще.

2) Визначення впливу приймання їжі на швидкість і ступінь усмоктування разової дози випробуваного препарату диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 35 мг, прийнятої здоровими добровольцями на повний шлунок і натще.

15 3) Визначення впливу приймання їжі на швидкість і ступінь усмоктування разової дози препарату порівняння диклофенаку калію, таблеток по 50 мг, прийнятої здоровими добровольцями на повний шлунок і натще.

4) Визначення пропорційності доз випробуваного препарату диклофенаку, нанопорошку в капсулах по 18 мг і 35 мг, прийнятих добровольцями натще.

Методологія:

20 У цьому відкритому, рандомізованому перехресному дослідженні з 5 періодами, 5 видами лікування з використанням разової дози, проведеному в одному дослідницькому центрі, досліджувалася відносна біодоступність і пропорційність доз випробуваного продукту (тобто, диклофенаку кислоти, нанопорошку в капсулах по 18 мг і 35 мг) у порівнянні із продуктом порівняння (катафлам - диклофенак калій, таблетки негайного виділення по 50 мг), що
25 приймалися на повний шлунок і натще. Сорок (40) дорослих здорових добровольців (чоловіків і жінок) були рандомізовані нарівно в одну із груп, що одержувала одну з 10 послідовностей призначення ліків. Кожний пацієнт одержав по 5 видів лікування в порядку, що відповідає групі, у яку потрапив такий пацієнт на підставі коду рандомізації. Пацієнти приходили до клініки за день (День -1) до першого дня періоду лікування і голодували до ранку. Ранком першого дня
30 (День 1) пацієнти приймали випробуваний препарат або препарат порівняння натще або через 30 хвилин після початку жирного сніданку у визначенні Управління США з харчових продуктів і ліків (залежно від досліджуваного виду лікування). Зразки крові для фармакокінетичного дослідження концентрацій диклофенаку в плазмі відбирали до приймання дози ліків і протягом 12 годин після приймання дози. Потім пацієнтів виписували з клініки, у яку вони верталися після
35 семиденного періоду без приймання ліків для продовження послідовності лікування в рамках періодів 2, 3, 4 і 5 дослідження. Зразки для оцінки безпеки відбирали разом із останнім зразком для фармакокінетичного дослідження протягом періоду лікування 5. Інформація про небажані явища, виявлена під час перебування пацієнтів у клініці або повідомлена при амбулаторних відвідуваннях, розглядалася та документувалася.

40 Кількість пацієнтів (запланованих та проаналізованих)

Планувалося прийняти: до 40 пацієнтів.

Прийнято в дослідження: 40 пацієнтів.

Кількість пацієнтів, що завершили весь курс: 38 пацієнтів.

Кількість пацієнтів, результати яких пройшли біоаналіз: 30.

45 Кількість пацієнтів, результати яких пройшли статистичний аналіз: 30.

Діагноз та основні критерії долучення:

До дослідження були долучені чоловіки та жінки, що надали свою письмову кваліфіковану згоду на участь у дослідженні, були не молодшими 18 років і мали вагу тіла не меншу 110 фунтів і індекс маси тіла (IMT) від 18 до 30 кг/м², і вважались здоровими на підставі історії
50 хвороби, медичного огляду, вимірювання електрокардіограми (ЕКГ) і результатів клінічних лабораторних аналізів. Усі жінки не були вагітними та не годували грудьми; жінки дітородного віку погодилися вживати застережних заходів для запобігання вагітності. Критерії можливості участі в дослідженні включали також негативні результати тестів на гепатит В, гепатит С та вірус імунодефіциту людини, а також, негативні результати аналізу сечі на наркотики та
55 дихального тесту на алкоголь.

Випробуваний продукт, доза та спосіб введення:

Випробуваним продуктом були капсули, що містять по 18 мг і 35 мг нанопорошку диклофенаку.

Випробуваний продукт по 18 мг призначався як вид лікування А. Пацієнти, розподілені в групу, що одрежувала "лікування А", приймали разову дозу капсул по 18 мг орально з 240 мл води після голодування з вечора.

Випробуваний продукт по 35 мг призначали як види лікування В і С. Пацієнти, розподілені в групу, що одрежувала "лікування В", приймали разову дозу капсул по 35 мг орально з 240 мл води після голодування з вечора. Пацієнти, розподілені в групу, що одрежувала "лікування С", приймали разову дозу капсул по 35 мг орально з 240 мл води через 30 хвилин після початку жирного сніданку за визначенням Управління США з харчових продуктів і ліків.

Тривалість лікування

Тривалість лікування становила разову дозу протягом кожного періоду лікування.

Продукт порівняння, доза, спосіб введення та номер партії

Препаратом порівняння був катафлам (диклофенак калію), таблетки по 50 мг, виготовлені Patheon Inc, Whitby Operations і розповсюджені Novartis Pharmaceutical Corporation. У цьому дослідженні використовувалася одна партія препарату порівняння (партія № 37C02722).

Продукт порівняння призначали як "лікування D" і "лікування E". Пацієнти, розподілені в групу, що одрежувала "лікування D", приймали разову дозу таблеток по 50 мг орально з 240 мл води після голодування з вечора. Пацієнти, розподілені в групу, що одрежувала "лікування E", приймали разову дозу таблеток по 50 мг орально з 240 мл води через 30 хвилин після початку жирного сніданку за визначенням Управління США з харчових продуктів і ліків.

Критерії оцінки:

Фармакокінетичні параметри:

Зразки крові для вимірювання концентрації диклофенаку в плазмі відбирали перед прийманням дози і через 0,083; 0,167; 0,33; 0,50; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,67; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10 і 12 годин після приймання дози ліків. Первинними фармакокінетичними змінними були: площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до моменту часу відбирання останнього зразка, що містить кількісно визначувану концентрацію диклофенаку ($AUC_{(0-t)}$), площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 з екстраполяцією на нескінченність ($AUC_{(0-0-\infty)}$), і вимірювані максимальні концентрації диклофенаку в плазмі (C_{max}). Вторинними фармакокінетичними змінними були: час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}), константа швидкості термінального виведення (K_e) і напівперіод термінального виведення ($T_{1/2}$).

Безпечність:

Медичний огляд, серологічний тест на ВІЛ, гепатит В і гепатит С, а також, аналіз сечі на наркотики проводилися при відвідуванні пацієнтом дослідницького центра в ході скринінгу. При такому відвідуванні, а також, у певні моменти часу відбиралися зразки для загальних клінічних лабораторних аналізів, знімали ЕКГ з 12 відведеннями, вимірювали основні параметри життєдіяльності і проводили тест на вагітність (для жінок). Протягом досліджень у учасників контролювали наявність клінічних та лабораторних ознак небажаних явищ.

Методи статистичної обробки даних:

Фармакокінетика:

Статистичний аналіз даних проводили з використанням змішаної моделі програмного забезпечення SAS® (версія 9.1.3) для Windows XP Professional. Фармакокінетичні характеристики оцінювалися з використанням аналізу змішаної моделі (PROC MIXED). Така модель містила певні ефекти для послідовності, період, вид лікування та випадкові ефекти для пацієнта, залученого у послідовність. Середні значення, визначені методом найменших квадратів, і значення середньої стандартної похибки, отримані в аналізі на основі цієї моделі, використовувалися для побудови 90 % довірчих інтервалів для відносного оцінювання біодоступності відповідно до процедур, що рекомендуються Управлінням США з харчових продуктів і ліків. Одержували значення натуральних логарифмів нормалізованих на дозу значень AUC і C_{max} для випробуваних продуктів по 18 мг і 35 мг і порівнювали їх за допомогою варіаційного аналізу (ANOVA). Як визначено в протоколі, висновок про пропорційність доз робили, якщо загальний ефект лікування не був статистично достовірним при 5 % рівні, або якщо 90 % довірчі інтервали для відношень геометричних середніх містили значення "1,00".

Безпечність:

Небажані явища кодувалися на підставі "Медичного словника термінології небажаних явищ" (MedDRA) і зазначались за класами систем органів (SOC) і за переважним терміном (PT). Небажані явища, що виникали під час лікування, групували за частотою виникнення, ступенем зв'язку з досліджуваними ліками і тяжкістю стану пацієнта.

СТИСЛИЙ ОПИС РЕЗУЛЬТАТІВ

ДЕМОГРАФІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСНИКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Сорок учасників були рандомізовані в групи, що одержували певний вид лікування, і 38 учасників (95 %) пройшли всі 5 періодів дослідження. Два учасники добровільно вибули з дослідження перед прийманням дози протягом другого періоду. Результати для всіх 40 учасників, що одержали, принаймні, одну дозу досліджуваних ліків, були використані для повного аналізу результатів для учасників у віці від 21 до 56 років (середній вік – 34,6 року). У дослідженні брали участь 27 чоловіків (67,5 %) і 12 жінок (32,5 %). Расовий/етнічний розподіл був таким: 32 учасника (80,0 %) були чорними, і 6 учасників (15,0 %) належали до кавказької раси, 2 учасника (5 %) – до американоїдної раси. Середній зріст склав 172,9 см (діапазон: від 151 до 189 см). Середня вага тіла – 77,4 кг (діапазон від 52,9 кг до 104,8 кг). Середній індекс маси тіла склав 25,8 кг/м² (діапазон від 20,0 кг/м² до 29,7 кг/м²). Демографічні характеристики учасників дослідження відповідали характеристикам здорового дорослого населення.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ:

Відповідно до плану статистичної обробки даних, для фармакокінетичного аналізу використовувалися всі доступні дані для 30 з 38 учасників, що пройшли всі 5 періодів дослідження. Результати статистичної обробки фармакокінетичних характеристик диклофенаку зібрані в Таблицях 15a-d, наведених далі.

Таблиця 15a

Випробуваний препарат по 35 мг у порівнянні із препаратом порівняння по 50 мг – прийом натще					
Фармакокінетичний параметр / одиниці виміру		Випробуваний препарат по 35 мг, натще ^a	Препарат порівняння по 50 мг, натще ^a	Співвідношення ^b	90 % довірчий інтервал ^c
AUC _(0-t)	година·нг/мол	1132	1432	0,791*	0,758; 0,825
AUC _(0-∞)	година·нг/мол	1152	1449	0,795*	0,764; 0,828
C _{max}	нг/мол	1179	1268	0,930*	0,789; 1,096
T _{max} ^d	година	0,559 (0,500)	0,737 (0,667)	0,758	-
K _e	1/година	0,3977	0,3763	1,057	-
T _{1/2}	година	1,83	1,92	0,956	-

Таблиця 15a. "Лікування В" у порівнянні з "лікуванням D" (Випробуваний препарат по 35 мг у порівнянні із препаратом порівняння по 50 мг; приймання натще).

Значення AUC_(0-t) і AUC_(0-∞) для випробуваного препарату (капсули по 35 мг) були приблизно на 20 % нижче, ніж значення для препарату порівняння (таблетки по 50 мг). Значення C_{max} для препарату порівняння були лише на 7 % вище, ніж відповідні значення для випробуваного препарату, і розходження не було статистично достовірним ($\alpha = 0,05$). При призначенні пацієнтам натще, випробувані капсули по 35 мг і препарат порівняння (катафлам, таблетки по 50 мг) не були біоеквівалентними.

Скорочення: ANOVA (варіаційний аналіз); AUC_(0-t) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до моменту часу відбирання останнього зразка, що містить кількісно визмірювану концентрацію); AUC_(0-∞) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 з екстраполяцією на нескінченність); CI (довірчий інтервал); C_{max} (вимірювана максимальна концентрація диклофенаку в плазмі); K_e (константа швидкості термінального виведення); T_{1/2} (напівперіод термінального виведення); T_{max} (час до досягнення максимальної концентрації).

^a Геометричне середнє, визначене методом найменших квадратів, для площ і максимальних концентрацій. Для інших параметрів визначалися середні арифметичні методом найменших квадратів.

^b Відношення розраховується діленням середнього, визначеного методом найменших квадратів, для випробуваного препарату, прийнятого натще, на середнє, визначене методом найменших квадратів, для препарату порівняння, прийнятого натще.

^c Довірчий інтервал відношення даних для випробуваного препарату до препарату порівняння.

^d Середнє (медіанне) значення T_{max}.

* Порівняння перевіряли на статистичну вірогідність при $\alpha = 0,05$.

Таблиця 15b

Випробуваний препарат по 35 мг - порівняння приймання на повний шлунок із приймання натще					
Фармакокінетичний параметр / одиниці виміру		Випробуваний препарат		Співвідношення ^b	90 % довірчий інтервал ^c
		35 мг, після їжі ^a	35 мг, натще ^a		
AUC _(0-t)	година·нг/мол	1034	1132	0,913*	0,876; 0,952
AUC _(0-0-∞)	година·нг/мол	1073	1152	0,931*	0,893; 0,970
C _{max} ^d	нг/мол	490	1179	0,416*	0,353; 0,489
T _{max} ^d	година	1,93 (1,67)	0,559 (0,500)	3,445*	-
K _e	1/година	0,3275	0,3977	0,824*	-
T _{1/2}	година	2,26	1,83	1,234*	-

Таблиця 15b. "Лікування С" у порівнянні з "лікуванням В" (Випробуваний препарат по 35 мг; порівняння приймання на повний шлунок із прийманням натще).

5 Приймання їжі знижувало значення AUC_(0-t) і AUC_(0-0-∞) на 9 % і 7 %, відповідно; а значення C_{max} знизилося на 58 %.

Скорочення: ANOVA (варіаційний аналіз); AUC_(0-t) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до моменту часу відбирання останнього зразка, що містить кількісно визмірювану концентрацію); AUC_(0-0-∞) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 з екстраполяцією на нескінченність); CI (довірчий інтервал); C_{max} (вимірювана максимальна концентрація диклофенаку в плазмі); K_e (константа швидкості термінального виведення); T_{1/2} (напівперіод термінального виведення); T_{max} (час до досягнення максимальної концентрації).

15 ^a Геометричне середнє, визначене методом найменших квадратів, для площ і максимальних концентрацій. Для інших параметрів визначалися середні арифметичні методом найменших квадратів.

^b Відношення розраховується діленням середнього, визначеного методом найменших квадратів, для випробуваного препарату, прийнятого після їжі, на середнє, визначене методом найменших квадратів, для випробуваного препарату, прийнятого натще.

20 ^c Довірчий інтервал відношення даних для приймання після їжі та натще.

^d Середнє (медіанне) значення T_{max}.

* Порівняння перевіряли на статистичну вірогідність при α = 0,05.

Таблиця 15c

Препарат порівняння по 50 мг - порівняння приймання на повний шлунок із прийманням натще					
Фармакокінетичний параметр / одиниці виміру		Препарат порівняння		Співвідношення ^b	90 % довірчий інтервал ^c
		50 мг, після їжі ^a	50 мг, натще ^a		
AUC _(0-t)	година·нг/мол	1308	1432	0,914*	0,877; 0,952
AUC _(0-0-∞)	година·нг/мол	1334	1449	0,920*	0,884; 0,958
C _{max} ^d	нг/мол	922	1268	0,728*	0,619; 0,856
T _{max} ^d	година	1,70 (1,33)	0,737 (0,667)	2,299*	-
K _e	1/година	0,3424	0,3763	0,910	-
T _{1/2}	година	2,17	1,92	1,134*	-

25 Таблиця 15c. "Лікування Е" у порівнянні з "лікуванням D" (Препарат порівняння по 50 мг; порівняння приймання на повний шлунок із прийманням натще).

Приймання їжі знижувало значення AUC_(0-t) і AUC_(0-0-∞) на 9 % і 8 %, відповідно; а значення C_{max} знизилося на 27 %. Розходження в цих фармакокінетичних параметрах були статистично достовірними (α = 0,05), що вказує на вплив приймання їжі на препарат порівняння.

30 Скорочення: ANOVA (варіаційний аналіз); AUC_(0-t) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до моменту часу відбирання останнього зразка, що містить кількісно визмірювану концентрацію); AUC_(0-0-∞) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 з екстраполяцією на нескінченність); CI (довірчий інтервал); C_{max} (вимірювана максимальна концентрація диклофенаку в плазмі); K_e (константа швидкості термінального виведення); T_{1/2} (напівперіод термінального виведення); T_{max} (час до досягнення максимальної концентрації).

^a Геометричне середнє, визначене методом найменших квадратів, для площ і максимальних концентрацій. Для інших параметрів визначалися середні арифметичні методом найменших квадратів.

^b Відношення розраховується діленням середнього, визначеного методом найменших квадратів, для препарату порівняння, прийнятого після їжі, на середнє, визначене методом найменших квадратів, для препарату порівняння, прийнятого натще.

^c Довірчий інтервал відношення даних для приймання після їжі та натще.

^d Середнє (медіанне) значення T_{max} .

* Порівняння перевіряли на статистичну вірогідність при $\alpha = 0,05$.

Таблиця 15d

Випробуваний препарат по 18 мг у порівнянні з випробуваним препаратом по 35 мг – приймання натще					
Фармакокінетичний параметр / одиниці виміру		Випробуваний препарат		Співвідношення ^b	90 % довірчий інтервал ^c
		по 18 мг, натще ^a	по 35 мг, натще ^a		
AUC _(0-t)	година нг/мол	1061	1132	0,938*	0,899; 0,977
AUC _(0-0-∞)	година нг/мол	1090	1152	0,946*	0,909; 0,984
C _{max}	нг/мол	1174	1179	0,996*	0,847; 0,1172
T _{max} ^d	година	0,571 (0,500)	0,559 (0,500)	1,022	-
K _e	1/година	0,4760	0,3977	1,197*	-
T _{1/2}	година	1,50	1,83	0,821*	-

Таблиця 15d. Пропорційність доз "Лікування А»/«Лікування В" (Випробуваний препарат по 18 мг у порівнянні з випробуваним препаратом по 35 мг; приймання натще).

Розходження між нормалізованими на дозу логарифмічно перетвореними (у натуральні логарифми) значеннями AUC_(0-t) і AUC_(0-0-∞) були статистично достовірними ($\alpha < 0,05$), а 90 % довірчі інтервали для співвідношень цих значень не містили значення "1,00", і, таким чином, ці параметри не пройшли випробування на пропорційність доз за протоколом. З іншого боку, висновок про пропорційність доз по 18 мг і 35 мг випробуваного продукту однаково можна зробити, тому що (1) 90 % довірчі інтервали для співвідношень нормалізованих на дозу логарифмічно перетворених (у натуральні логарифми) значень C_{max}, AUC_(0-t) і AUC_(0-0-∞) цілком потрапляли у межі діапазону прийнятності від 0,800 до 1,250 для біоеквівалентності; і (2) відношення для нормалізованих на дозу геометричних середніх для випробуваних капсул по 18 мг і 35 мг склали 0,996; 0,938 і 0,946, відповідно, для C_{max}, AUC_(0-t) і AUC_(0-0-∞).

Скорочення: ANOVA (варіаційний аналіз); AUC_(0-t) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 до моменту часу відбирання останнього зразка, що містить кількісно визмірювану концентрацію); AUC_(0-0-∞) (площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу 0 з екстраполяцією на нескінченність); CI (довірчий інтервал); C_{max} (вимірювана максимальна концентрація диклофенаку в плазмі); K_e (константа швидкості термінального виведення); T_{1/2} (напівперіод термінального виведення); T_{max} (час до досягнення максимальної концентрації).

^a Геометричне середнє, визначене методом найменших квадратів, для площ і максимальних концентрацій. Середні арифметичні, визначені методом найменших квадратів, для інших параметрів, AUC_(0-t), AUC_(0-0-∞) і C_{max} для 18 мг нормалізували на дозу множенням на відношення 35 мг до 18 мг (1,944).

^b Відношення розраховується діленням середнього, визначеного методом найменших квадратів, для випробуваного препарату по 18 мг на середнє, визначене методом найменших квадратів, для випробуваного препарату по 35 мг.

^c Довірчий інтервал відношення нормалізованих значень співвідношення даних для випробуваного препарату по 18 мг до випробуваного препарату по 35 мг.

^d Середнє (медіанне) значення T_{max} .

* Порівняння перевіряли на статистичну вірогідність при $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ:

Для аналізу безпечності препарату використовували дані, отримані для 40 учасників (100 %). У 7 пацієнтів (18,0 %) спостерігалися 13 небажаних явищ, що виникли під час лікування. Шість небажаних явищ, що виникли під час лікування, спостерігалися в 5 пацієнтів (12,5 %), що одержували випробуваний препарат, і 7 небажаних явищ, що виникли під час лікування, спостерігалися у 2 пацієнтів (5,0 %), що одержували препарат порівняння. Десять з

13 небажаних явищ, що виникли під час лікування (76,9 %), визначили як слабкі, 3 (23,0 %) - як помірні (наприклад, блювання та головний біль у пацієнта № 15), і жодного - як серйозного або загрозливого для життя. У цілому, найчастіше спостерігалось таке небажане явище, що виникає під час лікування, як стомлюваність - про нього повідомили 3 учасника (8,0 %), що одержували випробуваний препарат (диклофенак, нанопорошок у капсулах по 35 мг). Шість з 40 учасників (15,0 %) повідомили про 9 небажаних явищ, що виникали під час лікування, які були визначені як, принаймні, можливо пов'язані із призначенням досліджуваних ліків. На думку дослідника, клінічно значущих змін у результатах лабораторних аналізів або вимірювань основних параметрів життєдіяльності не спостерігалось. У ході дослідження не було смертельних кінців або інших серйозних небажаних явищ.

ВИСНОВКИ:

У цьому відкритому, рандомізованому перехресному дослідженні з 5 періодами, 5 видами лікування з використанням разової дози, проведеному в одному дослідницькому центрі, досліджувалася відносна біодоступність і пропорційність доз випробуваного продукту (тобто, диклофенаку кислоти, нанопорошку в капсулах по 18 мг і 35 мг) у порівнянні із продуктом порівняння (катафлам – диклофенак калій, таблетки негайного виділення по 50 мг), прийнятих на повний шлунок і натще. У дослідженні взяли участь сорок (40) дорослих здорових добровольців (чоловіків і жінок). Кожний учасник одержав по 5 видів лікування в порядку, що відповідає групі, у якій потрапив пацієнт на підставі коду рандомізації. Між послідовними періодами лікування використовувався 7-денний період без приймання ліків. Тридцять вісім (38; 95 %) учасників пройшли всі п'ять періодів дослідження. Два учасники (2; 5 %) добровільно вибули з дослідження перед прийманням дози ліків протягом другого періоду дослідження. Зразки крові для фармакокінетичного дослідження відбирали перед прийманням дози ліків і протягом 12 годин після приймання дози. У ході дослідження, в учасників відслідковували клінічні та лабораторні ознаки небажаних явищ.

Разова доза диклофенаку (18 мг, 35 мг або 50 мг) була безпечною та добре переносилася. У семи пацієнтів (7; 18,0 %) спостерігалися сумарно 13 небажаних явищ, що виникли під час лікування. У шести пацієнтів (6; 15 %) спостерігалися 9 небажаних явищ, що виникли під час лікування, які були оцінені як, принаймні, можливо пов'язані із призначенням досліджуваних ліків. Усі небажані явища, що виникли під час лікування, були легкими, за винятком блювання та 2 випадків головного болю, що спостерігалися у пацієнта № 15. У ході дослідження не було випадків летального результату або серйозних небажаних явищ.

Для аналізу фармакокінетики використовувалися всі доступні дані, отримані для перших 30 пацієнтів, що пройшли всі 5 періодів дослідження. Висновки, зроблені на підставі статистичної обробки даних про фармакокінетичні параметри диклофенаку, наводяться далі.

Порівняння випробуваного препарату по 35 мг із препаратом порівняння по 50 мг (приймання натще):

Ці два препарати не були біоеквівалентними при прийманні натще, тому що 90 % довірчі інтервали для відношень геометричних середніх і максимальних концентрацій диклофенаку виходили за межі діапазону 0,800-1,250.

Випробуваний препарат по 35 мг (порівняння приймання після їжі із прийманням натще):

Приймання їжі знижувало значення $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-∞)}$ на 9 % і 7 %, відповідно. Значення C_{max} знизилося на 58 %. Навпаки, значення T_{max} збільшувалося на 22 хвилини, коли випробуваний препарат по 35 мг приймали після приймання їжі.

Препарат порівняння по 50 мг (порівняння приймання після їжі із прийманням натще):

Приймання їжі знижувало значення $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-∞)}$ на 9 % і 8 %, відповідно. Значення C_{max} знизилося на 27 %. Навпаки, значення T_{max} збільшувалося на 58 хвилин, коли препарат порівняння по 50 мг приймали після приймання їжі.

Порівняння випробуваного препарату по 35 мг із препаратом порівняння по 50 мг (приймання після приймання їжі):

Ці два препарати не були біоеквівалентними при прийманні після приймання їжі, тому що 90 % довірчі інтервали для відношень геометричних середніх і максимальних концентрацій диклофенаку виходили за межі діапазону від 0,800 до 1,250.

Оцінка пропорційності доз (порівняння випробуваного препарату по 18 мг і по 35 мг; приймання натще):

Хоча випробувані продукти по 18 мг і по 35 мг не були визначені як пов'язані пропорційністю доз, виходячи з аналізу за протоколом дослідження, висновок про пропорційність доз однаково можна зробити, тому що (1) 90 % довірчі інтервали для співвідношень нормалізованих на дозу логарифмічно перетворених (у натуральні логарифми) значень C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-∞)}$ цілком перебували в межах діапазону прийнятності від 0,800 до 1,250 для біоеквівалентності; і (2)

відношення для нормалізованих на дозу геометричних середніх для випробуваних капсул по 18 мг і 35 мг склали 0,996; 0,938 і 0,946, відповідно, для C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ і $AUC_{(0-\infty)}$.

Приклад 16: Ефективність і безпечність меленого диклофенаку

Цей Приклад описує рандомізоване, подвійне сліпе дослідження другого етапу в паралельних групах, з використанням разових доз, під контролем відомого препарату та плацебо, застосування нанопорошку диклофенаку в капсулах у лікуванні болю після хірургічного видалення ретендованих третіх молярів.

У дослідженні (другого етапу) ефективності, описаному в цьому прикладі, використовується диклофенак, нанопорошок у капсулах по 18 мг і 35 мг, виготовлений так, як описано в Прикладі 13 (a) і (b).

ЗАВДАННЯ:

Первинним завданням цього дослідження є оцінка знеболюючого ефекту та безпеки диклофенаку, нанопорошку в капсулах, у порівнянні із плацебо в пацієнтів з гострим зубним болем після видалення третього моляра. Другим завданням цього дослідження є оцінка часу до початку знеболюючої дії диклофенаку, нанопорошку в капсулах, у порівнянні зі стандартним препаратом цефекоксид.

КІЛЬКІСТЬ ПАЦІЄНТІВ

Запланована кількість пацієнтів (і кількість пацієнтів при завершенні дослідження): приблизно 200 чоловік (по 50 у кожній групі, що відповідає певному типу лікування).

ПАЦІЄНТИ:

Критерії долучення до дослідження:

Пацієнт може бути долучений до дослідження, якщо він задовольняє всім таким критеріям:

1. Чоловіки або жінки у віці ≥ 18 років і ≤ 50 років.

2. Необхідне видалення 2 і більшої кількості третіх молярів. Принаймні, один третій моляр повинен бути цілком або частково ретендованим у кості нижньої щелепи. Якщо видаляються тільки 2 моляри, вони повинні бути розміщені на одному боці.

3. Наявність помірного або сильного болю протягом 6 годин після операції, що оцінюється за візуальною аналоговою шкалою як ≥ 50 мм за 100 мм шкалою.

4. Вага тіла ≥ 45 кг, а загальний індекс маси тіла ≤ 35 кг/м²

5. Жінки дітородного віку не повинні годувати грудьми та не повинні бути вагітними (негативний тест на вагітність (серологічний) під час скринінгу і за день до операції (аналіз сечі)).

6. Жінки повинні бути або недітородного віку (у період після менопаузи протягом не менше одного року, або пройшли хірургічну стерилізацію (двобічна перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння овариєктомія)), або повинні використовувати один з таких прийнятних з медичної точки зору методів контролю народжуваності:

a. Гормональні методи, такі як оральні, імплантовані, ін'єкційні або черезшкірні контрацептиви протягом не менше одного повного менструального циклу (звичайного для даної пацієнтки) до приймання дози ліків;

b. Повне утримання від статевих контактів (з моменту останньої менструації до приймання дози досліджуваних ліків;

c. Внутрішньоматковий засіб;

d. Подвійний бар'єр (презерватив, діафрагма або вагінальне кільце зі спермицидом (желе або крем))

7. Гарний стан здоров'я на думку дослідника.

8. Може дати письмову кваліфіковану згоду на участь у дослідженні, і може розуміти процедури та вимоги дослідження.

9. Учасник повинен добровільно підписати та датувати кваліфіковану згоду, затверджену Наглядовою радою організації, перед початком проведення процедур у рамках дослідження.

10. Учасник бажає та може виконувати вимоги дослідження (включаючи дотримання дієти та відмову від паління), заповнювати бланки оцінки болю, залишитися в дослідницькому центрі на ніч і повернутися в дослідницький центр для спостереження через 7 ± 2 дні після операції.

Критерії виключення з дослідження:

Учасники будуть виключатися з дослідження, якщо вони будуть відповідати кожному з таких критеріїв:

1. Наявність в анамнезі або на початок дослідження алергійних реакцій або клінічно значущих реакцій непереносимості ацетамінофену, аспірину або будь-якого нестероїдного протизапального засобу (включаючи диклофенак і цефекоксид); наявність в анамнезі бронхоспазму, спричиненого нестероїдним протизапальним засобом (пацієнти, що страждають на астму, поліпи в носі та хронічний риніт, мають підвищений ризик розвитку бронхоспазму та

повинні перебувати під медичним наглядом); або підвищеної чутливості, алергії або значної реакції на сіркувмісні ліки (включаючи сульфонамід), інгредієнти досліджуваних ліків або інших ліків, використовуваних у дослідженні, включаючи анестетики та антибіотики, які можуть знадобитися в день операції.

5 2. Позитивний аналіз сечі на інші ліки/наркотики або дихальний тест на алкоголь. Пацієнти, що мають позитивні результати тестів тільки під час скринінгу, які можуть надати виписаний лікарем рецепт на виявлені ліки, можуть розглядатися як потенційні учасники дослідження на розсуд дослідника.

10 3. Відомий або підозрюваний алкоголізм або зловживання ліками/наркотиками в анамнезі протягом останніх 2 років до скринінгу або ознаки фізичної залежності перед прийманням дози досліджуваних ліків.

15 4. Одержує або може потребувати призначення яких-небудь ліків (крім гормональних контрацептивів, вітамінів або харчових добавок) протягом періоду, що дорівнює 5 періодам напіввиведення таких ліків (або, якщо період напіввиведення не відомий, протягом 48 годин), до приймання дози досліджуваних ліків

5. Наявність клінічно значущого нестійкого серцевого, легеневого, неврологічного, імунологічного, гематологічного або ниркового захворювання або будь-якого іншого стану, що, на думку дослідника, міг би порушити безпеку пацієнта, здатність спілкуватися з персоналом дослідження або іншим чином робити участь у дослідженні протипоказаною.

20 6. Наявність в анамнезі або в поточному діагнозі значного психіатричного захворювання, що, на думку дослідника, може вплинути на здатність пацієнта виконувати вимоги дослідження.

7. Одержує системну хіміотерапію, має активне злоякісне захворювання будь-якого типу або був діагностований рак у період до 5 років до скринінгу (за винятком плоскоклітинного або базальноклітинного раку шкіри).

25 8. Значне (на думку дослідника) шлунково-кишкове захворювання в анамнезі протягом 6 місяців до скринінгу або пептична виразка або виразка шлунка, або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.

9. Хірургічний або медичний стан шлунково-кишкової або ниркової системи, що може значно змінити характеристики усмоктування, розподілу або виведення досліджуваних ліків.

30 10. З будь-якої причини (включаючи, серед іншого, ризику, описані в розділах "запобіжного заходу", "застереження" і "протипоказання" у поточному виданні "Брошури дослідника" для диклофенаку, нанопорошку в капсулах) вважається дослідником невідповідним кандидатом на одержання досліджуваних ліків.

35 11. Пацієнт хронічно використовує (щодня протягом більше ніж двох тижнів) нестероїдні протизапальні засоби, опіати або глюкокортикоїди (крім інгалаційних назальних стероїдів або зовнішніх кортикостероїдів) із приводу будь-якого захворювання протягом 6 місяців до приймання досліджуваних ліків. Аспірин у денній дозі ≤ 325 мг допускається для серцево-судинної профілактики, якщо пацієнт приймає таку постійну дозу протягом ≥ 30 днів до початку скринінгу і не має жодних пов'язаних із цим медичних проблем.

40 12. Значне ниркове або печінкове захворювання, підтверджене результатами клінічних лабораторних досліджень (результати ≥ 3 рази перевищують верхню межу норми при випробуваннях будь-якого показника функції печінки, включаючи визначення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і лактатдегідрогенази, або рівень креатину $\geq 1,5$ рази перевищує верхню межу норми), або клінічно значимі результати лабораторних досліджень під час скринінгу, які, на думку дослідника, роблять участь у дослідженні протипоказаною.

13. Пацієнтові складно ковтати капсули або пацієнт не переносить оральні ліки.

50 14. Пацієнт раніше брав участь в іншому дослідженні диклофенаку, нанопорошку в капсулах, або одержував які-небудь з досліджуваних ліків, або засобів, або досліджувану терапію протягом 30 днів до скринінгу.

СХЕМА ДОСЛІДЖЕННЯ:

55 Це дослідження є рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням другого етапу ефективності та безпечності диклофенаку, нанопорошку в капсулах у дозах по 18 мг і 35 мг, проведеним у декількох дослідницьких центрах з використанням разової дози в паралельних групах під контролем препарату порівняння та плацебо на пацієнтах з післяопераційним зубним болем. Пацієнти, що мають право брати участь у дослідженні, пройдуть всі процедури скринінгу протягом 28 днів до операції.

60 Під час скринінгу пацієнти дадуть письмову кваліфіковану згоду на участь у дослідженні до початку проведення процедур або аналізів за протоколом дослідження. У перший день дослідження (день 1) пацієнти, що мають право на участь у дослідженні після виконання

процедур і аналізів скринінгу, перенесуть операцію з екстракції 2 або більшої кількості третіх молярів. Принаймні, один з третіх молярів повинен бути цілком або частково ретенуваним кісткою нижньої щелепи. Якщо видаляються тільки 2 моляри, вони повинні занходитись на одному боці щелепи. Всі пацієнти одержать місцеву анестезію (2 % лідокаїн з 1:100000 епинефрином). Закис азоту допускається на розсуд дослідника. Пацієнти, які відчувають середній або сильний біль (≥ 50 мм по 100 мм візуальній шкалі) протягом 6 годин після операції і які продовжують відповідати критеріям долучення до дослідження, будуть рандомізовані нарівно в чотири групи, що одержують 1 оральну дозу диклофенаку, нанопорошку в капсулах (по 18 мг або по 35 мг), целекоксибу, капсул (400 мг), або плацебо. Досліджувані ліки видаватимуться незалежною особою (третьою стороною), що не проводитиме оцінку ефективності або безпечності ліків.

Пацієнти будуть оцінювати інтенсивність болю на початку дослідження (за візуальною аналоговою шкалою) до одержання досліджуваних ліків (момент часу 0, Час 0, до приймання дози ліків), а також, інтенсивність болю (за візуальною аналоговою шкалою) і ослаблення болю (за 5-бальною шкалою) у такі моменти часу: через 15, 30 і 45 хвилин і через 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 і 12 годин після Часу 0, і відразу ж перед першою дозою резервної терапії. Для реєстрації часу до відсутнього та часу до значного ослаблення болю використовуватимуться, відповідно, два секундоміри. Пацієнти заповнять анкету загальної оцінки ліків через 12 годин після Часу 0 або безпосередньо перед прийманням резервних ліків (залежно від того, яка подія настане раніше). Основні показники життєдіяльності реєструватимуться після того, як пацієнт перебуватиме в положенні сидячи не менше 5 хвилин, у такі моменти часу: перед операцією, у момент Часу 0, через 12 годин після Часу 0 і/або відразу ж перед прийманням першої дози резервних ліків. Небажані ефекти контролюватимуться та реєструватимуться, починаючи з моменту підписання кваліфікованої згоди до відвідування дослідницького центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибуванні з дослідження). Протягом 12 годин після Часу 0 пацієнти заповнять бланки оцінки ефективності та безпечності. Пацієнти залишаться в дослідницькому центрі на ніч і будуть виписані ранком другого дня дослідження (День 2). При виписуванні з дослідницького центра пацієнтам роздадуть щоденники для реєстрації вжитих одночасно ліків і виявлених після виписки небажаних явищ.

Ацетаминофен (1000 мг) буде дозволений як вихідні резервні ліки. Пацієнтів попросять почекати не менше 60 хвилин після одержання досліджуваних ліків. Додаткові знеболюючі резервні ліки можуть призначатися на розсуд дослідника, якщо визначені в протоколі резервні ліки вважатимуться недостатніми. Пацієнтам не дозволяється приймати ліки (за винятком контрацептивів, вітамінів, харчових добавок і досліджуваних ліків) протягом періоду, що дорівнює 5 періодам напіввиведення таких ліків (або, якщо період напіввиведення не відомий, протягом 48 годин), до приймання дози досліджуваних ліків протягом періоду участі в дослідженні (День 2). Інші обмеження включають таке: приймання алкоголю заборонене протягом 24 годин до операції і до завершення участі в дослідженні (День 2); не приймати нічого через рот від напівночі перед операцією до завершення 1 години після операції; дозволені тільки прозорі рідини, починаючи з 1 години після операції до 1 години після приймання досліджуваних ліків; через 1 годину після приймання досліджуваних ліків можна продовжувати звичайний режим вживання їжі.

Після виписки з дослідницького центра пацієнтам може бути виписаний знеболюючий засіб для застосування вдома у відповідності зі стандартною практикою дослідницького центра. На восьмий день (День 8) (± 2 дні) пацієнти повернуться в дослідницький центр для скороченого медичного огляду та підтвердження оцінки стану, а також для одержання паралельного лікування та оцінки небажаних явищ.

ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКИ:

Диклофенак, нанопорошок у капсулах по 18 мг і по 35 мг для орального приймання.

ПРОДУКТИ ПОРІВНЯННЯ

Целекоксиб, капсули по 200 мг, у дозах по 400 мг

Плацебо

РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ:

Пацієнти, що відповідають всім критеріям долучення до дослідження, будуть рандомізовані в групи, кожна з яких одержить один з таких варіантів лікування:

Одна капсула по 18 мг диклофенаку, нанопорошку, і 1 капсула плацебо

Одна капсула по 35 мг диклофенаку, нанопорошку, і 1 капсула плацебо

Дві капсули по 200 мг целекоксибу

Дві капсули плацебо

ТРИВАЛІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Приблизно до 5 тижнів для кожного пацієнта, включаючи 4-тижневий період скринінгу та відвідування дослідницького центра пацієнтом для спостереження після лікування приблизно через 1 тиждень після приймання досліджуваних ліків.

ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ та КРАЇНИ:

5 Два дослідницьких центри у Сполучених Штатах (США).

ЦІЛЬОВІ ДОСЛІДЖУВАНІ ПАРАМЕТРИ:

Характеристики ефективності:

Первинним досліджуваним показником ефективності є сума загальної оцінки ослаблення болю (TOTPAR) протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12) після Часу 0.

10 Вторинними параметрами ефективності є:

- Сума загальної оцінки ослаблення болю (TOTPAR) протягом періоду від 0 до 4 годин (TOTPAR-4) і від 0 до 8 годин (TOTPAR-8) після Часу 0;

- Розбіжності в оцінці інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (VASPID) у кожний запланований момент часу після Часу 0.

15 - Час до початку знеболюючого ефекту (вимірюваний як час до першого відчутного ослаблення болю, підтвердженого значущим ослабленням болю).

- Оцінка інтенсивності болю в кожний запланований момент часу за візуальною аналоговою шкалою.

20 - Загальна зміна інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (VASSPID) протягом періоду від 0 до 4 годин (VASSPID-4), від 0 до 8 годин (VASSPID-8) і від 0 до 12 годин (VASSPID-12) після Часу 0.

- Сумарна зміна ослаблення болю та інтенсивності болю (сума значень TOTPAR і VASSPID [SPRID]) протягом періоду від 0 до 4 годин (SPRID-4), від 0 до 8 годин (SPRID-8) і від 0 до 12 годин (SPRID-12) після Часу 0.

25 - Оцінка ослаблення болю в кожний запланований момент часу після Часу 0.

- Максимальне ослаблення болю.

- Час до максимального ослаблення болю.

- Час до першого відчутного ослаблення болю.

- Час до значущого ослаблення болю.

30 - Частка пацієнтів, що користуються резервними ліками.

- Час до першого використання резервних ліків (тривалість знеболювання).

- Загальна оцінка досліджуваних ліків пацієнтом.

Досліджувані параметри безпечності:

35 Показниками безпечності є частота спричинених лікуванням небажаних явищ і зміни в результатах вимірювання основних показників життєдіяльності.

СТИСЛИЙ ОПИС ВИКОРИСТОВУВАНИХ СТАТИСТИЧНИХ МЕТОДІВ:

Аналіз груп пацієнтів:

Для аналізу використовувалися дані таких вибірок пацієнтів:

40 - Вибірка "всі пацієнти, що почали одержувати лікування" складається з пацієнтів, що одержали досліджувані ліки та пройшли не менш 1 оцінки ослаблення болю після Часу 0. Вибірка "всі пацієнти, що почали одержувати лікування" є основною вибіркою для аналізу ефективності ліків.

45 - Вибірка "особи, що виконали умову протоколу та завершили дослідження" складається з усіх пацієнтів, що почали одержувати ліки та залишилися в дослідженні протягом не менш 12 годин після лікування, і не допустили значних порушень протоколу, які могли б вплинути на дійсність даних, отриманих для таких пацієнтів. Ця вибірка використовуватиметься для оцінки чутливості первинного аналізу ефективності.

50 - Вибірка для дослідження безпечності буде складатись з пацієнтів, що одержують досліджувані ліки. Вибірка для дослідження безпечності використовуватиметься для всіх оцінок безпечності ліки.

Характеристики пацієнтів:

55 Демографічні характеристики та характеристики перед початком дослідження (при базовій лінії), включаючи вік, стать, расу, вагу, зріст, індекс маси тіла, історію хвороби, тривалість операції та значення характеристик ефективності при базовій лінії, підсумовуватимуться для кожної із груп, що одержували певний варіант лікування, і для всіх пацієнтів у цілому з використанням методів описової статистики. Формальний статистичний аналіз проводитися не буде.

Аналіз ефективності:

60 Основною гіпотезою в цьому дослідженні є те, що сума загальної оцінки ослаблення болю протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12) для плацебо дорівнює значенню TOTPAR-12

для дози 35 мг диклофенаку, нанопорошку в капсулах. Ця гіпотеза буде перевірена за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), що включає ефект лікування і значні незалежні змінні. Вплив потенційних незалежних змінних, таких як стать, інтенсивність болю при базовій лінії, і оцінка хірургічної травми, оцінюватиметься за допомогою коваріаційного аналізу. Аналіз 5 ґрунтуватиметься на двобічному критерії з рівнем вірогідності 0,05.

Інші види порівняння режимів лікування, включаючи порівняння дози 18 мг диклофенаку, нанопорошку в капсулах, із плацебо та порівняння 400 мг дози целококсибу, капсул, із плацебо, будуть оцінюватися як вторинні види порівняння. Для аналізу множинних параметрів і множинних порівнянь не використовуватимуться поправки до значення Р. Кожний показник ефективності підсумуватиметься за групами що одержують певний вид лікування, методами описової статистики.

Для безперервних вторинних оцінюваних показників, таких як оцінка інтенсивності болю, ослаблення болю в кожний запланований момент часу, максимальне ослаблення болю та загальна оцінка досліджуваних ліків (TOTPAR-4, TOTPAR-8, VASSPID-4, VASSPID-8, VASSPID-12, SPRID-4, SPRID-8, і SPRID-12), проводитиметься описовий аналіз (визначення середнього значення, стандартної похибки, медіанного, мінімального та максимального значення) у кожній групі, що одержує певний вид лікування. Номінальні значення Р для порівняння двох вибірок будуть отримані для порівняння групи плацебо із групами, що одержували інші види лікування, але на підставі таких критеріїв не будуть отримані формальні статистичні висновки.

Для рангових вторинних оцінюваних показників, таких як ослаблення болю в кожний запланований момент часу, максимальне ослаблення болю та загальна оцінка досліджуваних ліків, проводитиметься описовий аналіз, що включає кількість і відсоток пацієнтів кожної категорії в кожній групі, що одержує певний вид лікування. Номінальні значення Р точного критерію Фішера (або критерію хі-квадрат у певних випадках) будуть отримані для порівняння групи плацебо із групами, що одержували інші види лікування, але на підставі таких критеріїв не будуть отримані формальні статистичні висновки.

Для кожної характеристики, що визначається за часом до певної події, використовуватиметься метод Каплана-Меєра для оцінки ефекту лікування. Час до початку знеболювання (вимірюваний як час до відчутного ослаблення болю, підтверджений значним 30 ослабленням болю) визначатиметься за даними, отриманими з використанням двох секундмірів. Вибірка часу до початку знеболювання буде цензурированою праворуч у момент часу 12 годин для пацієнтів, що не відчувають ні відчутного ослаблення болю, ані значного ослаблення болю через 12 годин після Часу 0. У підсумковій таблиці буде представлена кількість пацієнтів, для яких проводився аналіз, кількість цензуризованих пацієнтів, значення 35 квартилей і 95 % довірчі інтервали для оціненої медіани та оцінки обмеженого середнього. Значення Р критерію Уїлкоксона або логарифмічного рангового критерію (у відповідних випадках) також використовуватимуться для вивчення ефективності лікування. Модель пропорційних ризиків Кокса буде використана для аналізу таких потенційних незалежних змінних як стать, інтенсивність болю при базовій лінії та оцінка хірургічної травми, залежно від 40 конкретного випадку.

Щоб оцінити ефект лікування, для пацієнтів, які використовують резервне лікування, буде використана модель логістичної регресії для внесення виправлення на інтенсивність болю при базовій лінії (при необхідності). Аналіз підгруп за статтю може проводитися, якщо 45 підтвердиться, що стать є статистично достовірною незалежною змінною для суми загальної оцінки ослаблення болю протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12). Значення при базовій лінії визначаються як значення, отримані при останньому вимірюванні перед прийманням досліджуваних ліків.

Для оцінювання інтенсивності болю відсутні спостереження будуть інтерполюватися за результатами, одержаними при базовій лінії для пацієнтів, що вибули з дослідження через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/непереносимості досліджуваних ліків. Інтерполяція даних при базовій лінії використовуватиметься замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/ непереносимості досліджуваних ліків, використовуючи результати, отримані при базовій лінії до Часу 0.

Для пацієнтів, що вибули з дослідження з інших причин, крім відсутності ефективності або розвитку небажаних явищ /непереносимості досліджуваних ліків, відсутні результати оцінювання інтенсивності болю та ослаблення болю будуть інтерпольовані з використанням останньої оцінки. Така інтерполяція проводитиметься замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні з інших причин, крім відсутності ефективності або 60 розвитку небажаних явищ/ непереносимості досліджуваних ліків.

Для пацієнтів, що прийняли яку-небудь дозу резервних ліків, наступні виміри після першої дози резервних ліків урахуватися не будуть. Замість цього, всі заплановані оцінки після першої дози резервних ліків будуть умовно визначені інтерполяцією значень при базовій лінії, отриманих до моменту Часу 0. Одиничні відсутні дані будуть отримані за допомогою лінійної інтерполяції, якщо вони не ставляться до кінця дослідження. Для інших станів до дострокового вибуття з дослідження або приймання резервних ліків, що бракують дані будуть умовно визначені інтерполяцією останньої оцінки.

Аналіз безпечності:

Будуть створені списки даних для характеристик безпечності, визначених у протоколі. Для класифікації небажаних явищ використовуватиметься Медичний словник термінів для нормативно-правової діяльності (MedDRA, видання 9.1 або пізніше) з урахуванням визначених систем органів і переважних термінів. Зведення небажаних явищ будуть містити тільки небажані явища, спричинені досліджуваними ліками та розбиті по групах, що одержують різні види лікування. Точний двобічний критерій Фішера використовуватиметься для порівняння частоти небажаних явищ у групі плацебо та у групі, що одержує диклофенак, нанопорошок у капсулах, за всіма, пов'язаними з лікуванням, небажаними явищами.

Дані вимірювання основних ознак життєдіяльності оброблятимуться методами описової статистики в кожний запланований момент часу (вимірювання) і для кожної групи, що одержувала певний вид лікування. Зміни основних ознак життєдіяльності в порівнянні з даними при базовій лінії розраховуватимуться для кожного пацієнта та порівнюватимуться між групами в кожний запланований момент часу після Часу 0 методами описової статистики. Критерії формальної статистики не використовуватимуться.

Розмір вибірки:

Стандартне відхилення суми загальної оцінки ослаблення болю протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12) вважається $\leq 14,0$. Розмір вибірки по 50 пацієнтів у кожній групі, що одержує певний вид лікування, дасть потужність $\geq 80\%$ для визначення мінімальної розбіжності 8,0 у значеннях TOTPAR-12, використовуючи двовибірковий t-критерій із двостороннім рівнем вірогідності 0,05 (nQuery v6.0).

Таблиця 16а

	A	B ^a							J	K
		C	D							
			E	F	G	H	I			
Письмова кваліфікована згода	X									
Присвоєння номера під час скринінгу	X									
Критерії долучення/виключення	X	X								
Демографічні дані	X									
Історія хвороби	X	X ^b								
Медичний огляд ^c	X									X
Основні показники життєдіяльності ^d	X	X	X					X	X	X
Зріст, вага, індекс маси тіла	X									
Клінічні лабораторні аналізи (гематологія, біохімія крові, аналіз сечі)	X									
Тест на вагітність для жінок дітородного віку ^c	X	X								
Аналіз сечі на наркотики	X	X								
Аналіз подиху на алкоголь		X								
Оральна радіографія ^f	X									
Розгляд разом з пацієнтом обмежень під час дослідження	X									
Оцінка інтенсивності болю (візуальна аналогова шкала) ^g			X		X	X	X			
Рандомізація			X							
Одержання дози досліджуваних ліків				X						
Оцінка із секундоміром ^h				X						
Ослаблення болю (5-бальна категоріальна шкала) ^g					X	X	X			
Загальна оцінка досліджуваних ліків ⁱ								X		
Паралельні ліки		X ^b	X	X	X	X	X	X	X	X
Небажані явища ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Видача резервних ліків / знеболюючого									X	
Збір невикористаних резервних ліків / знеболюючого										X
Видача/збір щоденників пацієнтів									X	X
Виписка з дослідницького центра										X

Таблиця 16а. Розклад заходів під час дослідження

A: Скринінг (Дні: -28 до -1); B: День операції (День 1); C: Перед операцією; D: Після операції; E: Перед одержанням дози досліджуваних ліків; F: 0 годин; G: 15, 30, 45 минут; H: 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 годин; I: 12 годин; J: День 2; K: Спостереження (День: 8±2 або дострокове вибуття)

Скорочення: BMI - індекс маси тіла; ET - дострокове вибування з дослідження; h - година; min - хвилина; preop - передопераційний; postop - післяопераційний; VAS - візуальна аналогова шкала

^a Час визначається, починаючи із приймання дози досліджуваних ліків

^b Анамнез і дані про одержувані паралельно ліки обновлятиметься після скринінгу в перший день перед операцією.

^c Повний медичний огляд (крім урогенітального огляду) проводитиметься під час скринінгу. Скорочений підтверджувальний огляд, включаючи огляд рота та шиї пацієнта, проводитиметься при відвідуванні дослідницького центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

^d Основні показники життєдіяльності реєструватимуться після того, як пацієнт перебуватиме в положенні сидячи 5 хвилин, у такі моменти часу: під час скринінгу, перед операцією, перед моментом Часу 0, через 12 годин після Часу 0, і/або безпосередньо перед першою дозою резервних ліків, і при відвідуванні дослідницького центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

^e Серологічний тест на вагітність під час скринінгу та аналіз сечі на вагітність перед операцією у перший день (тільки для жінок дітородного віку). Результати тесту повинні бути негативними, щоб пацієнтка могла продовжувати участь у дослідженні.

^f Оральна радіографія протягом 1 року до скринінгу буде прийнятною, і її не треба буде повторювати.

^g Оцінка болю буде визначатись через 15, 30 і 45 хвилин і через 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 і 12 годин після Часу 0 і безпосередньо перед прийманням першої дози резервних ліків. Інтенсивність болю оцінюватиметься також перед прийманням дози ліків. У кожний момент часу, коли проводитиметься оцінювання, спочатку оцінюватиметься інтенсивність болю, а потім - ослаблення болю. Пацієнти не зможуть порівнювати свої поточні відповіді з попередніми.

^h Два секундоміри будуть запущені одночасно відразу ж після того, як пацієнт проковтне досліджувані ліки з 8 унціями води (Час 0). Пацієнти реєструватимуть час до першого відчутного та значного ослаблення болю, зупиняючи відповідний секундомір.

ⁱ Пацієнти проведуть загальну оцінку досліджуваних ліків через 12 годин після Часу 0 або безпосередньо перед першим прийманням дози резервних ліків (залежно від того, яка з подій настане раніше).

^j Небажані явища контролюватимуться та реєструватимуться, починаючи з моменту підписання кваліфікованої згоди та до відвідування дослідницького центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Разова доза фармацевтичної композиції, що містить 18 мг диклофенаку кислоти і включає моногідрат лактози і лаурилсульфат натрію, в якій частинки диклофенаку кислоти мають середній розмір частинок, визначений за об'ємом частинок менше 500 нм і більше ніж 25 нм, де одинична доза, при випробуванні in vitro за допомогою Апарата І (з кошиками) за Фармакопеею США при швидкості перемішування 100 об./хв. при 37 °C у 900 мл у розчині 0,05 % лаурилсульфату натрію в лимонній кислоті, забуференому до рН 5,75, має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що щонайменше 91 % по вазі вивільняється за 45 хвилин.

2. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 1, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 91 % по вазі вивільняється за 30 хвилин.

3. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 1, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 91 % по вазі вивільняється за 15 хвилин.

4. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 1, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 94 % по вазі вивільняється за 45 хвилин.

5. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 1, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 94 % по вазі вивільняється за 30 хвилин.

6. Разова доза фармацевтичної композиції, що містить 35 мг диклофенаку кислоти, що включає моногідрат лактози і лаурилсульфат натрію, в якій частинки диклофенаку кислоти мають середній розмір частинок, визначений за об'ємом частинок менше 500 нм і більше ніж 25 нм, де одинична доза, при випробуванні in vitro за допомогою Апарата І (з кошиками) за Фармакопеею США при швидкості перемішування 100 об./хв. при 37 °C у 900 мл у розчині 0,05 %

лаурилсульфату натрію в лимонній кислоті, забуференому до pH 5,75, має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що щонайменше 82 % по вазі вивільняється за 45 хвилин.

7. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 6, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 82 % по вазі вивільняється за 30 хвилин.

5 8. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 6, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 82 % по вазі вивільняється за 15 хвилин.

9. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 6, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 95 % по вазі вивільняється за 45 хвилин.

10 10. Разова доза фармацевтичної композиції за п. 6, де разова доза має швидкість розчинення диклофенаку кислоти таку, що принаймні 95 % по вазі вивільняється за 30 хвилин.

11. Разова доза за п. 1, де разова доза являє собою тверду желатинову капсулу.

12. Разова доза за п. 6, де разова доза являє собою тверду желатинову капсулу.

13. Разова доза за п. 1, де разова доза додатково містить зв'язувальну речовину, змащувальну речовину і розпушувач.

15 14. Разова доза за п. 6, де уніфікована доза додатково містить зв'язувальну речовину, змащувальну речовину і розпушувач.

15. Разова доза за п. 13, де разова доза містить мікрокристалічну целюлозу, натрієвкроскармелозу і стеарилфумарат натрію.

20 16. Разова доза за п. 14, де разова доза містить мікрокристалічну целюлозу, натрієвкроскармелозу і стеарилфумарат натрію.

17. Разова доза за п. 1, де D(90), визначений за об'ємом частинок, вибирають з: менше ніж 2000 нм, менше ніж 1900 нм, менше ніж 1800 і менше ніж 1700 нм.

18. Разова доза за п. 6, де D(90), визначений за об'ємом частинок, вибирають з: менше ніж 2000 нм, менше ніж 1900 нм, менше ніж 1800 і менше ніж 1700 нм.

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	69	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	96		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Fig. 1A

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		
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	98		
AF	NAA	1.2	30		MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30		MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0		LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0		TCD	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0		CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	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) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	69	86		
AV	SUL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2	60	0.148	67	83	92	98	99		2

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) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	56	74	85	91	95		
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75							20	0.311	37	49	59	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	93	1
BL	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDA	0.05	1				30	0.473	20	33	52	75	82	91	1
BM	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T3785	0.05	1				30	0.414	24	38	57	78	94	93	1
BN	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	D920	0.05	1				30	0.402	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	92	96		1
BP	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	0.269	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	56	71	89	98	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	68	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	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

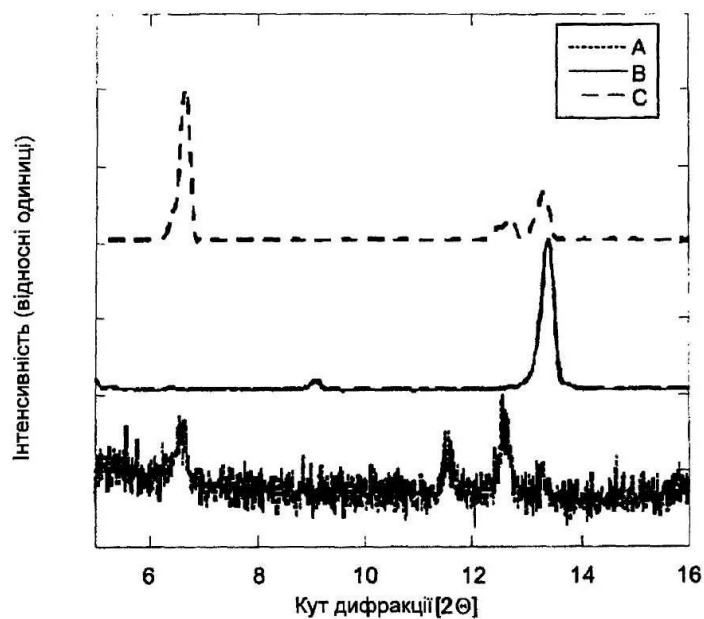
Фіг. 1E

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	0.06	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	56	69	77	87	87	1

Fig. 1F

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		
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	18.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				15	0.173	67	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	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	68	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

Fig. 1G



Фіг. 1Н

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	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

Фігура 2А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			Друга матриця			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	% < 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	60	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) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90		
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7		
C	IND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1		
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	78	87	93	0		
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	78		
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85		
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92			

Фігура 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) мм	% <0.20 мм	% <0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
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) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	58	61	73	98	О	
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58		С	
C	NAA	80	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96	92	С	
D	NAA	80	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75	23	С	
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99	64	Е	
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	Е		
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90	79	Е	
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100	95		
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97	97		
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97	97		
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97	94		
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96	93		
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98	90		
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100	92		
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87	18		
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96	79	Д	
Q	GLY	80	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9		Д	
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94		Д	

Фіг. 6А

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			
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97	94	D		
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99	81			
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91	59	1		
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100	90	1		
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100	67	1		
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99	94	1		
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98	97	1		
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94	52	1		
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100	87	1		
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97	32	1		
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98	79	1		
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85	56	1		
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89	79	7		
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100	84	5,D		
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,D		
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,D		
AI	CP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E	
AJ	CP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	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	88	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	178.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	48	58	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	80	MCC	15.00	5							80	0.281	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	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 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	88	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	82	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.61	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			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	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5)мм	% < 0.20мм	% < 0.30мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0мм		
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	0.267	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 площа, мкм²	Виток (%)	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	% < 0,20 мкм	% < 0,30 мкм	% < 0,5 мкм	% < 1,0 мкм	% < 2,0 мкм				
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.116	84	97	100	100	100	96	1,1		
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100	95	1,1		
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100	97	1,1		
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93	88	1,1		
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	96	96	1,1		
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	88	90	92	75	82	L	
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24	95	L		
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65		
I	IND	130.1	13	LAC	860.1	86	SDS	10.00	1							36	0.192	52	73	90	95	97	83	85		
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.186	54	72	86	93	97	80	51		
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	92	99	87	27		
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3							20	0.137	74	90	95	96	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	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96	87	11,N		
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	66	84	95	98	99	80	11,N		
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100		89	1,M		
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96	82	1,F		
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	98	100	80	11,K		

Фіг. 9А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток							Середня площа, мкм²	Виток (%)	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	% < 0,20 мкм	% < 0,30 мкм	% < 0,5 мкм	% < 1,0 мкм	% < 2,0 мкм				
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11	
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11	
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11	
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11	
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.188	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	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69				
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71				
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76				
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69				
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69				
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75				
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74				
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83				
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76				
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F	
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F	
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F	
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.128	79	96	100	100	100	90		F	

Фіг. 9В

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	86	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			ПАР №2			ПАР №3			Розпушувач			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	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	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	85	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	5	80							87.1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88	
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7	
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	195	65.0												80	0.19	53	70	82	87	91	81		
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.26	40	54	65	69	75	66	12.0
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12.0

Фіг. 11А

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

Фіг. 12А

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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