



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106749** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/5415** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 13808</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Додд Аарон (AU),</b> <b>Майзер Фелікс (AU),</b> <b>Норрет Марк (AU),</b> <b>Расселл Едріан (AU),</b> <b>Бош Х. Уїлльям (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.04.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>АЙСЬЮТІКА ПТІ ЛТД,</b> 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia (AU)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.10.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2009901742,</b> <b>61/172,284</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/070851 A2, 21.06.2007 WO 2004/060344 A2, 22.07.2004 WO 2006/041843 A2, 20.04.20076 WO 99/09988 A1, 04.03.1999
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.04.2009,</b> <b>24.04.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>AU,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2014, Бюл.№ 19</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/AU2010/000469,</b> <b>23.04.2010</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ МЕЛОКСИКАМУ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить мелоксикам, де середній розмір частинок мелоксикаму, визначений за об'ємом частинок, менший ніж 500 нм, натрію лаурилсульфат та лактулози моногідрат, яка вибрана з капсули або пігулки.

**UA 106749 C2**



## Галузь ТЕХНІКИ

Цей винахід відноситься до способів отримання часток мелоксикаму за допомогою процесів сухого помелу, а також, до композицій, що містять мелоксикам, медикаментів, отримуваних з використанням мелоксикаму у формі дрібних часток, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості мелоксикаму, використовуюваного 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 і розчинність і швидкість розчинення активного матеріалу.

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

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

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

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

Як правило, такі методики отримання 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 отримання фармацевтичного препарату.

Іншим способом отримання часток меншого діаметра служить формування мікрокапсул фармацевтичного засобу, що включає дуже тонке подрібнювання, полімеризацію і спільне диспергування. Однак такі методики страждають низкою недоліків, включаючи, як мінімум, неможливість отримання досить маленьких часток, таких, як частки, отримувані при механічному розмелюванні, а також, наявність розчинників, що видаляються важко, і/або

забруднюючих речовин, таких як токсичні мономері, що приводить до подорожчання процесу виробництва.

В останнє десятиліття проводяться активні наукові дослідження, спрямовані на покращення розчинності активних інгредієнтів шляхом переведення їх в ультратонкі порошки такими способами як помел і подрібнювання. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні і зменшення середнього розміру часток. У патенті США № 6,634,576 наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для отримання синергичної (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 реагентів в умовах механохімічного синтезу, при якому протікає твердотільна хімічна реакція між прекурсором і таким реагентом 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 розмелювального засобу для передачі механічної енергії в реакційну суміш, і включає, серед іншого, "механохімічну активацію", "механохімічну обробку", "реакційний помел" і пов'язані із цим процеси.

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

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

Одним із прикладів областей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим болем. Багато безпечних засобів, такі як мелоксикам (випущений на ринок під маркою мобік® фармацевтичною компанією Boehringer Ingelheim), борються з хронічним болем, але їх слід приймати щодня для підтримки терапевтичного рівня ліків у організмі.

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

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

Хоча передумови цього винаходу обговорюються в контексті покращення біодоступності матеріалів, які погано або повільно розчиняються у воді, області використання способів, що пропонуються цим винаходом, не обмежуються покращенням біодоступності, про що свідчить представлений нижче опис винаходу.

Крім того, хоча передумови цього винаходу обговорюються, у значній мірі, у контексті покращення біодоступності терапевтичних або фармацевтичних сполук, галузі застосування способів, представлених у цьому винаході, явно цим не обмежуються. Наприклад, як ясно 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, використовуваних у відповідних областях. Наприклад, якщо матеріал, що є предметом цього винаходу, споживається усередину (орально), активний компонент буде мати більшу біодоступність.

#### СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Один із предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна робити з використанням процесів сухого розмелювання в комерційному масштабі. Однієї з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, отримуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, отримуваних 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 мелоксикаму можна отримувати з використанням процесів сухого розмелювання в комерційному масштабі.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній діаметр 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 діаметр часток дорівнює або перевищує 25 нм.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу середній (медіанний) діаметр 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, значення D<sub>x</sub> гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше ніж 90.

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

кристалічну речовину, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину. Ще більш бажано, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступені кристалічності біологічно активного матеріалу до того, як такий матеріал був оброблений способом, описаним у цьому описі винаходу.

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

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище вибирається з наступного набору: кераміка, скло, полімери, феромагнетики і метали. Переважно, подрібнюючим середовищем служать сталеві кульки, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнюючим середовищем служать кульки з оксиду цирконію, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. Переважно, апарат для сухого розмелювання являє собою млин, обраний з наступних варіантів млинів: млин тонкого помелу (горизонтальний або вертикальний), конічний млин, баштовий млин, голландер, орбітальний млин, вібраційний подрібнювач, кулачковий вібраційний млин, кульовий млин самопливного типу, рейковий млин, роликовий млин і дробарка. Переважно, подрібнююче середовище в пристрої для розмелювання механічно переміщується 1, 2 і 3 обертовими валами. Переважно, цей спосіб реалізується так, щоб безперервно отримувати 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 із групи матеріалів, що містить мелоксикам або його похідні або солі.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції. Переважно, один матеріал або суміш двох і більше матеріалів обрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тарtrat, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тарtrat, яблучнокислий калій, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, 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, гліцеріолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полוקсамер 188, полуксамер 338, полуксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеариловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію гліхолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, 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, 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 полуксамер 407, натрію лаурилсульфат і полуксамер 338, натрію лаурилсульфат і полуксамер 188, полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні

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

(b) Лактоза безводна або лактоза безводна в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, 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 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді);

(c) Маніт або маніт в у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, 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 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), 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



С5 до С18, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(е) Глюкоза або глюкоза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, 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 С5 до С18, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінітристирилфосфат (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 С5 до С18, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту

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

(g) 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(h) Винна кислота або винна кислота в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D, L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(i) Мікрокристалічна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза в комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни (тверді).

(j) Каолін у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксибурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксибурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат 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, 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 та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенолетоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенолетоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15) алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканофосфат (складний ефір),

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

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується допоміжний засіб для розмелювання або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжний засіб для розмелювання вибирається з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активна речовина, полімер, стеаринова кислота та її похідні. Переважно, поверхнево-активна речовина присутня у твердій фазі або може виготовлятися у вигляді твердої речовини. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), 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 касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленсорбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину та жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламинетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатов з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, діалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколю, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамат, нонілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають із наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, 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-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеариловий спирт, макрогель-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію глихолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, диізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (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), триетаноламіністририлфосфат (складний ефір), тристирилфенолетоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил) алкіламіни жирного ряду.

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

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

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

Причини використання засобів, що полегшують розмел, включають, серед іншого, забезпечення кращої здатності диспергуватися, боротьбу з агломерацією і виділення або втримання часток активної речовини усередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів, що полегшують розмелювання, є, серед іншого, ПВП з поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрій крохмаль гликолят, повідон (ПВП), повідон K12, повідон K17, повідон K25, повідон K29/32 і повідон K30, стеаринова кислота, магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат, натрію стеариллактат, цинку стеарат, натрію стеарат або літію стеарат, інші тверді жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, лауринова кислота, пальмітинова кислота, ерукова кислота, бегенова кислота або їхні похідні (такі як складні ефіри і солі), амінокислоти, такі як лейцин, ізолейцин, лізин, валін, метіонін, фенілаланін, аспартам або ацесульфам К. У бажаному варіанті виготовлення цього препарату засіб, що полегшує розмелювання, додається до суміші біологічно активного матеріалу, що перемелюється, і подрібнюючого середовища і далі обробляється в іншому розмелювальному пристрої, такому як пристрій для механосинтезу, циклорозмелювання або ударного розмелювання, такому як кульовий млин, струминний млин, або пристрій для розмелювання з використанням гомогенізації під високим тиском, або в пристрої, що використовує комбінацію зазначених механізмів розмелювання. У дуже бажаному варіанті виконання цього винаходу засіб, що полегшує розмел, додається до суміші біологічно активного матеріалу, що перемелюється, і подрібнюючого середовища за якийсь час до закінчення процесу помелу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом і алкилсульфатами. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, алкилсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 40 стеаратом. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 100 стеаратом. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, мелоксикам розмелюють разом з лактози

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

бажаному варіанті здійснення цього винаходу мелоксикам 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 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, значення D<sub>x</sub> гранулометричного розподілу, вимірюваний за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше 90. Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 75 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 85 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 90 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 95 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, і не менше ніж 98 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину. Переважно, ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу, в основному, дорівнює ступені кристалічності біологічно активного матеріалу до того, як такий матеріал був оброблений способом, описаним у цьому описі винаходу. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі становить одну з наступних величин: менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 40 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 30 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 25 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 15 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 10 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, менше ніж 5 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі не збільшується значно після того як біологічно активний матеріал обробляється способом, представленим у цьому описі винаходу.

В 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 допоміжні засоби 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 розмелюванню, і/або суміші засобів, що сприяють розмелюванню, описані в цьому описі винаходу, у концентраціях і

співвідношеннях, зазначених у цьому описі винаходу в частині опису способів, що є предметом цього винаходу. Переважно, середній розмір часток, визначений за кількістю часток, дорівнює або 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"); об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі – "% < 1000 нм"); 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"); 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 в такій самій дозі і містить мелоксикам. Переважно, композиція має значення  $S_{\text{макс}}$ , більше ніж аналогічне значення традиційної композиції, що призначається в такій самій дозі і містить мелоксикам. Переважно, композиція має значення AUC, більше ніж аналогічне значення традиційної композиції, що призначається в такій самій дозі і містить мелоксикам.

Четвертим предметом цього винаходу є спосіб лікування людей, що потребують 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 отримання 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 отримання 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 отримання препарату, що дозволяє доставляти терапевтично ефективну кількість активної речовини в область легенів або носа. Така сполука може бути, не обмежуючись цим, сухим порошком для оральної інгаляції в легені або сполукою для носової інгаляції. Переважно, у способі виготовлення такої фармацевтичної сполуки використовується лактоза, маніт, цукроза, сорбіт, ксиліт або інші цукри або поліоли як середовище для спільного подрібнювання разом з поверхнево-активною речовиною, такою як, серед іншого, лецитин, дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), фосфатидилгліцерин (ФГ), дипальмітоїлфосфатидилетаноламін (ДПФЕ), дипальмітоїлфосфатидилинозитол (ДПФІ) або інші фосфоліпіди. Розмір часток матеріалу, отриманого 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 виготовляти біологічно активні матеріали, добре розчинні у воді. Такі матеріали можуть мати переваги в порівнянні з традиційними матеріалами за рахунок, наприклад, швидшого настання терапевтичної дії або можливості використовувати менші дози. На відміну від цього способу,



методики вологого подрібнювання з використанням води (або іншого розчинника порівнянної полярності) не можна використовувати з такими матеріалами, оскільки частки матеріалу помітно розчиняються в розчиннику.

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

Короткий опис креслень

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

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

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

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

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

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

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

Фігура 1H. Рентгенівська дифракційна картина: (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 А по F.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фігура 12A. Склад порошку і гранулометричний склад напроксену кислоти, подрібненої за допомогою млина SPEX, і гранулометричний склад після фільтрації, приклади з А по L.

Фігура 13A. Фармакокінетичні характеристики і результати статистичної обробки даних для мелоксикаму, прийнятого натще.

Фігура 13B. Фармакокінетичні характеристики і результати статистичної обробки даних для мелоксикаму, прийнятого після їжі; <sup>a</sup> медіанне значення, <sup>b</sup> непараметричний метод.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Загальна інформація

Фахівці в даній галузі розуміють, що описаний тут винахід піддається й іншій змінам і модифікаціям, крім описаних у цьому документі. Слід розуміти, що всі такі зміни і модифікації входять в обсяг цього винаходу. Цей винахід також включає всі етапи, особливості, композиції і

матеріали, згадані або зазначені в цьому описі винаходу, як всі разом, так і кожний окремо, і будь-які та всі комбінації будь-яких двох і більше етапів або особливостей.

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

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

Всі публікації (включаючи патенти, патентні заявки, журнальні статті, лабораторні керівництва, 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.

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

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

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

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

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

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 вимірі діаметра часток, як це можна було б робити за допомогою лінійки, а у вимірі 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 зазвичай використовується для вимірювання розмірів часток діаметром від 100 нм до 2000 мкм. Відповідно до цієї методики розраховується об'ємний розподіл еквівалентних сферичних часток, який можна виразити за допомогою таких ідентифікаторів як середній діаметр часток або % часток даного діаметра.

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

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

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

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

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

Розмір часток багатьох з матеріалів, підданих розмелюванню з використанням способів, представлених у цьому описі винаходу, можна легко виміряти. Якщо активний матеріал погано розчиняється у воді, а середовище, у якому він подрібнюється, добре розчиняється у воді, можна просто отримати 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 виміру точного розміру часток матеріалу, що має значну розчинність у воді, при низькій розчинності подрібнюючого середовища в диспергуючому розчині на водній основі, описані нижче.

1. У випадках, коли нерозчинна матриця (подрібнююче середовище), така як мікрокристалічна целюлоза, запобігає вимірюванню активного матеріалу, можна використовувати техніку поділу, таку як фільтрація або центрифугування, для відділення нерозчинної матриці від часток активного матеріалу. Знадобляться також інші допоміжні методики для визначення того, чи не був при використанні такого методу поділу вилучений активний матеріал, отже, це також 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 подрібнююче середовище - добре, то вимірювання можна провести відносно нескладно. Якщо такий розчинник знайти важко, то можна використовувати інший підхід, відповідно до якого підбирається розчинник (наприклад, ізооктан), у якому не розчиняється ані подрібнююче середовище, ані активний матеріал. Потім розмір часток порошку вимірюється в іншому розчиннику, а якому розчиняється активний матеріал, але не розчиняється подрібнююче середовище. Таким чином, маючи результати вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища й одночасного вимірювання розмірів часток подрібнюючого середовища і активного матеріалу, можна отримати розмір часток активного матеріалу.

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

Інші визначення

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

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

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

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

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

Конкретна інформація

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

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

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

середовища відділяється від часток біологічно активного матеріалу.  
Розмелювальні тіла повинні мати істотну стійкість до стирання та ерозії під час процесу сухого розмелювання. Співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища й 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, отримуваних зазначеними способами, до ліків, вироблених з використанням зазначених активних матеріалів, і до способів лікування тварин, включаючи людину, використовуючи терапевтично ефективну кількість зазначених біологічно активних матеріалів, використовуваних у вигляді зазначених ліків.

#### Комерційний масштаб

Цей винахід пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна отримати сухим розмелюванням, описаним у цьому документі, у комерційному масштабі. Однієї з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток матеріалу, отриманого зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток матеріалу, отриманого зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Це може приводити до більш ефективного і

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

#### Покращення характеристик розчинення

Пропонований технологічний процес дозволяє отримати біологічно активний матеріал, що має покращені характеристики розчинення. Покращені характеристики розчинення дають значні переваги, включаючи покращення біодоступності біологічно активного матеріалу *in vivo*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. З іншого боку, покращений характер розчинення спостерігається *in vivo* за рахунок спостереження покращеного профілю біодоступності. Стандартні методи визначення характеристик розчинення матеріалу *in vitro* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящий метод визначення покращених характеристик розчинення *in vitro* може полягати у визначенні концентрації зразка матеріалу в розчині протягом певного періоду часу і порівнянні результатів, отриманих для випробуваного та контрольного зразка. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в розчині досягається за короткий час, чим 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 сполука прототипу експериментального зразка. У такому випадку сполука контрольного зразка має підбиратися в такий же спосіб. Стандартні методи визначення покращених характеристик розчинення матеріалу *in vivo* відомі фахівцям у даній галузі. Підходящим методом визначення покращених характеристик розчинення в організмі людини може служити вимір швидкості всмоктування активного матеріалу після прийняття дози ліки шляхом виміру концентрації випробуваної сполуки в плазмі протягом певного періоду часу і порівняння результатів, отриманих для випробуваної сполуки і контролю. Якщо максимальна концентрація випробуваного матеріалу в плазмі досягається за короткий час, ніж максимальна концентрація

контрольного зразка, це могло б означати (за умови статистичної вірогідності такого розходження), що випробуваний матеріал має кращу біодоступність і кращі характеристики розчинення. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях рН у шлунково-кишковому тракті, що дорівнює значенню рН, при якому покращений характер розчинення спостерігається *in vitro*. Переважно, покращений характер розчинення спостерігається при значеннях рН, що сприяють зазначеним покращенням у характері розчинення, при порівнянні результатів вимірювань для випробуваного і контрольного зразка. Підходящі методи кількісного визначення концентрації сполуки в зразку *in vitro* або в зразку *in vivo* широко відомі фахівцям у даній галузі. Підходящі методи можуть включати використання спектроскопії або радіоізотопних міток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу спосіб кількісного визначення розчинення визначається для розчину, значення рН якого становить одне з наступних значень: рН 1, рН 2, рН 3, рН 4, рН 5, рН 6, рН 7, рН 7,3, рН 7,4, рН 8, рН 9, рН 10, рН 11, рН 12, рН 13, рН 14 або рН 0,5.

#### Кристалічність

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

#### Аморфність

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

#### Подрібнююче середовище (матриця)

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

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

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

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

Аналогічно, 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 містять 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 в

комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, а також, будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними в приготуванні ліків.

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

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище придатне для використання в ліках і легко відділяється від біологічно активного матеріалу способами, що не залежать від розміру часток. Такі подрібнюючі середовища докладніше описані нижче в цьому описі винаходу. Такі подрібнюючі середовища мають істотну перевагу, оскільки вони допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнююче середовище може бути включене разом з біологічним матеріалом до складу ліків.

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

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

Фізичні властивості подрібнюючого середовища, 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, стиратність, вимірювану за твердістю, в'язкість руйнування і показник крихкості.

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

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

Переважно, подрібнююче середовище має невелику схильність до агрегації під час розмелювання. Хоча важко об'єктивно оцінити тенденцію до агрегації під час помелу, можна отримати 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  
 5 одного матеріалу або суміші двох і більше таких матеріалів: поліюлі (спирти цукрів), наприклад (не обмежуючись цим), маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рибіт, моноцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, дицукриди і трицукриди, наприклад (не обмежуючись цим), безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, поліцукриди, наприклад (не обмежуючись цим),  
 10 мальтодекстрини, декстрин, інουλін, декстрати, полідекстроза, інші вуглеводи, наприклад (не обмежуючись цим), крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної  
 15 целюлози, хімічно модифіковані допоміжні речовини, такі як попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquacoat®), полівінілацетат фталат (Sureteric®), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT®) і поліметакрилати (Eudragit® і Acryl-EZE®), молочні  
 20 продукти, наприклад (не обмежуючись цим), сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини і похідні молока, інші функціональні допоміжні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, що відповідають солі органічних кислот, наприклад (не обмежуючись цим), натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат,  
 25 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 метабисульфат, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид,  
 30 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),  
 35 натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерилкаприлат, гліцеріолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат  
 45 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-гідрогенізована касторова олія, цетостеариловий спирт, макроголь-15-гідроксистеарат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат, сорбітантриолеат, цукрози пальмітат, цукрози стеарат, цукрози дистеарат, цукрози лаурат, глікохолева кислота, натрію глихолат, холева кислота, натрію холат, натрію дезоксихолат, дезоксихолева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксихолева кислота, соєвий лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, ПЕГ 10000, ПЕГ 20000, конденсат алкілнафталінсульфонату/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат, натрію додецилбензолсульфонат, діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, конденсат нафталінсульфонату і формальдегіду, нонілфенолетоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенолетоксилат, поліоксиетилен (ПОЕ-15) тверді алкіламіни, натрію алкілнафталінсульфонат, натрію алкілнафталінсульфонату  
 60 конденсат, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію



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

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу комбінація двох і більше підходящих речовин (матриць), таких як перераховані 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 надавати перевагу, якщо матриці мають різну розчинність, що дозволяє видаляти або частково видаляти одну з матриць, залишаючи іншу або частина іншої матриці для інкапсуляції або часткової інкапсуляції біологічно активного матеріалу.

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

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

Існує широкий набір поверхнево-активних речовин, які можуть бути підходящими засобами, що полегшують розмелювання. Дуже бажаним є використання твердої поверхнево-активної речовини або поверхнево-активної речовини, яке можна зробити твердою. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з таких речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полуксамери, полуксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленсорбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозиди, алкілмальтопіранозиди, складні ефіри гліцерину та жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламинетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатов з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, діалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколю, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамати, нонілфенолетоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

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

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

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

Переважно, концентрація засобу, що сприяє розмелюванню, вибирається з наступних діапазонів значень: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0,5-1 % (ваг./ваг.), 15 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 20 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, 25 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, 30 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 35 сферичні тіла, що мають, як правило, гарну твердість (тобто 60-70 за шкалою С при визначенні твердості за методом Роквелла), сферичність, стійкість до стирання, і вузький розподіл по розмірах, і можуть включати, наприклад, кульки, виготовлені з хромованої сталі марки 52100, нержавіючої сталі марки 316 або 440 або високовуглецевої сталі 1065.

Кращий керамічний матеріал може бути обраний, наприклад, із широкого спектра кераміки, 40 бажано, що має достатню твердість та міцність на розлам для запобігання сколів або розламів під час розмелювання, а також досить високу щільність. Підходящим значенням щільності для розмелювального середовища є щільність у діапазоні приблизно від 1 до 15 г/см<sup>3</sup>, переважно, приблизно від 1 до 8 г/см<sup>3</sup>. Кращий керамічний матеріал можна вибрати з наступних: стеатит, алюмінію оксид, цирконію оксид, цирконій-кремній діоксид, стабілізований іттрієм цирконію оксид, стабілізований магнієм цирконію оксид, нітрид кремнію, карбід кремнію, стабілізований 45 кобальтом карбід вольфраму тощо, а також, суміші зазначених речовин.

Кращим скляної розмелювальним середовищем служать скляні кульки (наприклад, бусини), що мають вузьким розподілом по діаметру, довговічні, і які включають, наприклад, кульки з вапняно-силікатного скла без вмісту свинцю, і боросилікатного скла. Кращим полімерним 50 розмелювальним середовищем служать, переважно, пластикові кульки, виготовлені з матеріалу, якому можна вибрати з різноманітних асортиментів полімерних смол, що мають достатню твердість і крихкість, що дозволяє уникати відколів і розламів під час розмелювання, і стійкістю до стирання, що дозволяє звести до мінімуму стирання матеріалу розмелювальних тіл, що приводить до забруднення продукту, і без таких домішок, як метали, розчинники та залишки 55 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, поліетиленов високої щільності, поліпропіленів тощо. 60 Використання полімерних розмелювальних тіл для подрібнювання матеріалів до часток дуже

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

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

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

Кожний тип розмелювальних тіл має свої переваги. Наприклад, метали мають найвищу питому вагу, що підвищує ефективність подрібнювання за рахунок збільшення ударної енергії. Вартість металу змінюється від низької до високої, але проблемою може виявитися забруднення остаточного продукту металом. Скло має перевагу з погляду низької вартості і доступності маленьких 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 низькою здатності давати забруднення, простоти очищення та високої твердості.

#### Сухе розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище у вигляді кристалів, порошку тощо поєднують у підходящих співвідношеннях з 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 додаванні зовнішніх зусиль струшування, у результаті чого в камері помелу здійснюються різні види поступального, обертального і зворотного руху її вмісту, або при додаванні внутрішніх зусиль перемішування за допомогою оберткової осі з лезами, пропелером або крильчаткою, або лопатями на кінці, або при використанні комбінації таких дій.

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

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

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

#### Біологічно активний матеріал

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

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

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

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

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, досить підходять для використання в цьому винаході. При використанні біологічно активних матеріалів з нижчою температурою плавлення, млин можна прохолоджувати, дозволяючи обробляти матеріали зі значно нижчою температурою плавлення способом, що є предметом цього винаходу. Наприклад, у простому млину з водяним охолодженням підтримується температура не вище 50 °C, а ще нижчу температуру розмелювання можна підтримувати при використанні охолодженої води. Фахівці в даній галузі розуміють, що високоенергетичний кульовий млин може бути спроектована так, щоб вона могла працювати при будь-якій температурі від -30 °C до 200 °C. Для деяких біологічно активних матеріалів перевагою може виявитися підтримка температури розмелювання на рівні, істотно нижчому температурі плавлення біологічно активного матеріалу.

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

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

Оброблений біологічно активний матеріал

Переважно, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній розмір часток, визначений за кількістю часток, що дорівнює або є меншим одного 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 одного 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<sub>x</sub> гранулометричного складу яких, обумовлене за об'ємом часток, дорівнює або є меншим 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 в обсяг 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 в обсяг цього винаходу.

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

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

Час обробки

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

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

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, всю подрібнююче середовище.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу значна частина розмеленого подрібнюючого середовища може містити частки, діаметр яких дорівнює і/або менше 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 за густиною), гідродинамічний поділ, пінну флотацію.

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 володіє низькою розчинністю, служить функціональною допоміжною речовиною.

Істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу (оскільки вони фізично руйнуються в бажаному ступені в умовах сухого розмелювання), є також фармацевтично прийнятними, і, таким чином, 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 ліки і способи лікування тварин, включаючи людину, з використанням терапевтично ефективної кількості зазначеного біологічно активного матеріалу, що вводиться у вигляді зазначених ліків.

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

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

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

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

Потім суміш активного матеріалу і подрібнюючого середовища можна відокремити від подрібнюючої матриці та видалити із млина.

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

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

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

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

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

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

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

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

Біологічно активні матеріали та композиції

Цей винахід охоплює фармацевтично прийнятні матеріали, вироблені способами, що є предметом цього винаходу, композиції, що включають такі матеріали, включаючи композиції, що містять такі матеріали разом з подрібнюючим середовищем з або без допоміжних засобів для розмелювання, засобів, що полегшують розмел, 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 всієї 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 розмел).

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

Ліки

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

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

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

(1) поверхнево-активні речовини й 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, сечовина, цукри, поліоли і їхні полімери, емульгатори, арабіноза, крохмаль, органічні кислоти та їхні солі, вінілпіролідон і вініл ацетат; і/або

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

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

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

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

(6) смакові добавки; і/або

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

(8) буферні розчини; і/або

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

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

(11) розпушувачі; і/або

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

(13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Ліки, що є предметом цього винаходу, придатні для лікування тварин, і, зокрема, людини, як правило, повинні бути стійкими в умовах виготовлення і зберігання. Ліки, що є предметом цього винаходу, що містять біологічно активний матеріал, можуть виготовлятися у вигляді твердої речовини, розчину, мікроемульсії, липосом або інших упорядкованих структур, що підходять для високих концентрацій ліків. Фактичні рівні доз біологічно активного матеріалу в ліках, що є предметом цього винаходу, можуть змінюватися відповідно до характеру біологічно активного матеріалу, а також, з урахуванням можливого підвищення ефективності завдяки перевагам забезпечення і використання біологічно активного матеріалу (наприклад, підвищеної розчинності, швидшого розчинення, збільшення площі поверхні біологічно активного матеріалу та ін.). Так, використовуваний у цьому описі винаходу термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості біологічно активного матеріалу, необхідної для отримання терапевтичної реакції у тварини. Кількості, ефективні при такому використанні, залежать від: бажаного терапевтичного ефекту, методу введення ліків, концентрації біологічно активного матеріалу в ліках, бажаних тривалості лікування, стадії і ваги захворювання, ваги і загального стану здоров'я пацієнта, і думки лікаря, що виписує ліки.

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

Фармакокінетичні властивості композицій мелоксикаму

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

Швидкий початок дії



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

В одному з прикладів, після прийому композиції мелоксикаму за цим винаходом максимальна концентрація мелоксикаму в плазмі досягалася через час  $T_{\text{макс}}$  менший або дорівнюючий 5 годинам, менший або дорівнюючий 4,5 годинам, менший або дорівнюючий 4 годинам, менший або дорівнюючий 3,5 годинам, менший або дорівнюючий 3 годинам, менший або дорівнюючий 2,75 годинам, менший або дорівнюючий 2,5 годинам, менший або дорівнюючий 2,25 годинам, менший або дорівнюючий 2 годинам, 1,75 години, менший або дорівнюючий 1,5 години, менший або дорівнюючий 1,25 години, менший або дорівнюючий 1,0 години, 2,75 годинам, менший або дорівнюючий 2,5 годинам, менший або дорівнюючий 2,25 годинам, менший або дорівнюючий 50 хвилинам, менший або дорівнюючий 40 хвилинам, менший або дорівнюючий 30 хвилинам, менший або дорівнюючий 25 хвилинам, менший або дорівнюючий 25 хвилинам, менший або дорівнюючий 15 хвилинам, менший або дорівнюючий 10 хвилинам, менший або дорівнюючий 5 хвилинам, менший або дорівнюючий 1 хвилині.

Підвищена біодоступність

Композиції мелоксикаму, 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. Отже, зниження дози ліків при досягненні такого ж 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 цього винаходу, тому що такі композиції демонструють кращу біодоступність у порівнянні з традиційними лікарськими препаратами, що забезпечує можливість використання менших доз ліків для отримання бажаного терапевтичного ефекту.

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

Цей винахід охоплює композиції мелоксикаму, що відрізняються тим, що на фармакокінетичні характеристики таких композицій не виявляє істотного впливу прийом їжі пацієнтом, що приймає композицію. Це означає, що немає істотного розходження в кількості композиції або швидкості її всмоктування при прийманні такої композиції на повний шлунок або натще. Отже, композиції, що є предметом цього винаходу, істотно виключають вплив прийому їжі на фармакокінетику композиції.

Розходження в всмоктуванні композиції мелоксикаму за цим винаходом, прийнятої на повний шлунок або натще, менше приблизно 35 %, менше приблизно 30 %, менше приблизно 25 %, менше приблизно 20 %, менше приблизно 15 %, менше приблизно 10 %, 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 всмоктування (наприклад,  $T_{\text{макс}}$ ) композицій мелоксикаму за цим винаходом, при прийманні на повний шлунок або натще, менше приблизно 100 %, менше приблизно 90 %, менше приблизно 80 %, менше приблизно 70 %, менше приблизно 60 %, менше приблизно 50 %, менше приблизно 40 %, менше приблизно 30 %, менше приблизно 20 %, менше приблизно 15 %, менше приблизно 10 %, менше приблизно 5 %, або менше приблизно 3 %, або практично не відрізняється. Переваги форми дозування, що дозволяє практично виключити вплив їжі, включають посилення впевненості пацієнта, у результаті чого покращується дотримання пацієнтом режиму прийому ліків, тому що для пацієнта відсутня необхідність забезпечення прийому ліків або одночасно з прийомом їжі, або натще.

Переважно, значення  $T_{\text{макс}}$  для прийнятої дози композиції мелоксикаму за цим винаходом менше, ніж  $T_{\text{макс}}$  для традиційної лікарської композиції, прийнятої в такій самій дозі. Краща композиція мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, демонструє в порівняльних фармакокінетичних випробуваннях з традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або пігулок значення  $T_{\text{макс}}$  менше приблизно 100 %, менше приблизно 90 %, менше приблизно 80 %, менше приблизно 70 %, менше приблизно 60 %, менше приблизно 50 %, менше приблизно 40 %, менше приблизно 30 %, менше приблизно 25 %, менше приблизно 20 %, менше приблизно 15 %, або менше приблизно 10 % значення  $T_{\text{макс}}$  для традиційної лікарської композиції.

Крім того, переважно, значення  $C_{\text{макс}}$  для композиції мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, більше, ніж  $C_{\text{макс}}$  для традиційної лікарської композиції, прийнятої в такій же дозі. Краща композиція мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, демонструє в порівняльних фармакокінетичних випробуваннях з традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або пігулок значення  $C_{\text{макс}}$  більше приблизно 5 %, більше приблизно 10 %,

більше приблизно 20 %, більше приблизно 30 %, більше приблизно 40 %, більше приблизно 50 %, більше приблизно 60 %, більше приблизно 70 %, більше приблизно 80 %, більше приблизно 90 %, більше приблизно 110 %, більше приблизно 120 %, більше приблизно 130 %, більше приблизно 140 %, або більше приблизно 150 % значення  $C_{\text{макс}}$  для традиційної лікарської композиції.

Крім того, переважно, значення AUC для композиції мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, більше, ніж AUC для еквівалентної традиційної лікарської композиції, що приймається в такій самій дозі. Краща композиція мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, демонструє в порівняльних фармакокінетичних випробуваннях з традиційною лікарською композицією у вигляді оральної суспензії, капсул або пігулок значення AUC більше приблизно 5 %, більше приблизно 10 %, більше приблизно 15 %, більше приблизно 20 %, більше приблизно 30 %, більше приблизно 40 %, більше приблизно 50 %, більше приблизно 60 %, більше приблизно 70 %, більше приблизно 80 %, більше приблизно 90 %, більше приблизно 110 %, більше приблизно 120 %, більше приблизно 130 %, більше приблизно 140 %, або більше 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 прийому 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 має бути достатньою, щоб забезпечити адекватний контроль змін за допомогою статистичного аналізу, і, як правило, дорівнює 10 і більше осіб, хоча для певних цілей може бути достатньою й менша група. Кожний пацієнт отримує в момент часу "нуль" одну оральну дозу (наприклад, 300 мг) випробуваного препарату або композиції, як правило, приблизно в 8 годин ранку натще. Пацієнти втримуються від їжі і перебувають у вертикальному положенні ще приблизно протягом 4 годин після прийому композиції. У кожного пацієнта беруть зразок крові перед прийомом композиції (наприклад, за 15 хвилин до прийому) і через кілька проміжків часу після прийому композиції. У цьому випадку кращим є відбір кількох зразків протягом першої години з наступним більш рідким відбором зразків. Наприклад, зразки крові можуть відбиратися через 15, 30, 45, 60 і 90 хвилин після прийому і потім щогодини з 2 по 10 годину після прийому композиції. Додаткові зразки крові також можна відбирати пізніше, наприклад, через 12 і 24 годин після прийому. Якщо друга випробувана сполука випробовується на тих же пацієнтах, перед призначенням другої сполуки має пройти не менше ніж 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, підходить для призначення представленими способами. Зразковими типами сполук, що мають такі фармакокінетичні характеристики, служать рідкі дисперсії і тверді форми дозування композицій. Якщо композиція дуже погано розчиняється в середовищі для рідкої дисперсії, частки композиції перебуватимуть у такому середовищі у зваженому стані. Чим менше діаметр часток, тим вище ймовірність того, що препарат матиме бажані фармакокінетичні характеристики.

Отже, композиція мелоксикаму, що є предметом цього винаходу, після призначення пацієнтові, забезпечує кращі фармакокінетичні і/або фармакодинамічні характеристики в порівнянні зі стандартною композицією порівняння мелоксикаму при вимірюванні, принаймні, однієї з наступних характеристик: швидкість всмоктування, концентрація активної речовини, ефективність і безпека.

Способи введення ліків, що містять біологічно активні матеріали

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

Тверді форми дозування для орального прийому включають капсули, пілюлі, пігулки, драже та гранули. Крім того, введення кожного зі зазвичай використовуваних допоміжних засобів, таких як були перераховані раніше, як правило, у кількості від 5 % до 95 % біологічно активного засобу, і більш бажано - у концентрації від 10 % від 75 %, дозволить отримати 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. Отримувані водні розчини можна упаковувати готовими для використання або ліофілізувати і потім додавати до ліофілізованого препарату стерильний розчин безпосередньо перед використанням.

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

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також призначатися у вигляді липосом, що служать для доставки активного засобу в певну тканину, таку як лимфоїдна тканина, або в певні клітки. Липосоми включають емульсії, пінки, міцелли, нерозчинні моношари, рідкі кристали, фосфоліпідні дисперсії, пластинчасті шари тощо. У таких препаратах композиція зі складною мікроструктурою включається як складова частина липосом, сама по собі або разом з молекулою, що зв'язується з іншими терапевтичною або імуногенною 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 активного засобу з високої біодоступністю.

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

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також використовуватися для лікування захворювань око. 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 і, зокрема, молсидомін може демонструвати кращу біодоступність.

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

Далі цей винахід буде описано за допомогою наведених нижче прикладів, що не є вичерпними. Опис таких прикладів у жодному разі не обмежує значення попередніх розділів цього опису винаходу, а приводиться 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 в обсяг цього винаходу, характер якого визначається наведеним вище описом і наведеною нижче формулою винаходу.

Крім того, наведені далі приклади переслідують лише ілюстраційну мету, і жодним чином не обмежують обсяг процесів і композицій, що є предметом цього винаходу.

У прикладах використовувалися такі матеріали

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

В експериментах щодо розмелювання використовувалися такі млини

Млин типу Spex:

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

Млин тонкого помелу

Невеликі за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 110 мл. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 330 г кульок діаметром 5/16" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 500 об./хв. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини і просівали для видалення 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 вкладали сухі матеріали, а потім додавали подрібнююче середовище, а в млин 1S спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім - сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10-20 °C і при обертанні осі зі швидкістю 350 об./хв у млині 1HD і 550 об./хв - у млині 1S. Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини і просівали для видалення подрібнюючого середовища.

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

Більші за об'ємом експериментальні тонкі розмели здійснювали в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю ½ галону. У якості подрібнюючого середовища використовувалися 20 кг кульок діаметром 3/8" з нержавіючої сталі. Млин завантажували через вхідний отвір: спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім - сухі матеріали. Розмелювання здійснювали при кімнатній температурі води в охолоджувальній 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 отвір: спочатку вкладали подрібнююче середовище, а потім – сухі матеріали (25 кг). Розмелювання здійснювали при температурі води в охолоджувальній сорочці 10 °C і при обертанні осі зі швидкістю 130 об./хв.

Після завершення розмелювання подрібнений матеріал висипали з посудини через нижній випускний отвір при обертанні зі швидкістю 77 об./хв протягом 5 хвилин.

#### Млин Siebtechnik

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

#### Млин Simoloyer

Середні за об'ємом експериментальні розмелювання здійснювали також у млині Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, 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 °С. 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 решіткою, що затримує подрібнююче середовище.

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

#### Млин Hicom

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

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

#### Вимір 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 виміру: 3. Остаточний результат отримували як середнє з трьох вимірювань. Зразки готували, додаючи 200 мг матеріалу, що подрібнюється, до 5,0 мл 1 % полівінілпіролідона (ПВП) в 10 мМ соляній кислоті (HCl), струшуванням протягом 1 с з наступною обробкою ультразвуком. Достатню кількість цієї суспензії додавали до середовища для диспергування (10 мМ HCl) до досягнення бажаного рівня затінення. При необхідності, суміш ще 1-2 хвилини обробляли ультразвуком за допомогою внутрішнього ультразвукового зонда у вимірювальній чарунці. Коефіцієнт переломлення вимірюваного активного інгредієнта був у діапазоні від 1,49 до 1,73. Варіанти цього загального методу наведені в Таблиці В.

#### Рентгенівська дифракція

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

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

Таблиця А

## Варіанти умов розмелювання.

У порівнянні з зазначеними вище умовами змінювалися тільки умови, наведені в таблиці

Варіант	Диспергуюче середовище зразка	Диспергуюче середовище для вимірювань	Додатковий метод
1		0,1 % ПВП у дистильованій воді	Додавання порошку
2	0,2 % плюроник 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 % плюроник L81 у дистильованій воді	Підкислено 1М HCl	
10	1 % ПВП у дистильованій воді	0,1 % ПВП у дистильованій воді	
11	1 % ПВП у дистильованій воді	1 % ПВП у дистильованій воді	
12			Фільтрування перед вимірюванням гранулометричного складу

Таблиця В: Зміни умов при вимірі діаметра часток

Скорочення:

HCl: соляна кислота

Nap: напроксен кислота

PSD: розподіл часток за розміром (гранулометричний аналіз)

PVP (ПВП): полівінілпіролідон

RI: коефіцієнт переломлення

5 Rpm: обороти за хвилину

SLS: натрію лаурилсульфат

SSB: кульки з нержавіючої сталі

XRD: рентгенівська дифракція

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

Назва активного фармацевтичного інгредієнта	Скорочення
2,4-дихлорфенооцтова кислота	2,4D
Антрахінон	ANT
Целекоксиб	CEL
Цилостазол	CIL
Ципрофлоксацин	CIP
Креатиніну моногідрат	CRM
Циклоспорин А	CYA
Диклофенак, кислота	DIC
Гліфосфат	GLY
Галусулфурон	HAL
Мелоксикам	IND
Манкозеб	MAN
Мелоксикам	MEL
Напроксен	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

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

Таблиця D

Скорочення, використовувані для допоміжних речовин

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

Таблиця E. Скорочення, використовувані для поверхнево-активних речовин

Приклад 1: Розмелювання з використанням млина Spex

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

- Таке розмелювання показує, що додавання невеликої кількості поверхневої речовини до середовища для розмелювання (матриці) приводить до отримання дрібніших часток у порівнянні з розмелюванням лише активної речовини разом з однією матрицею. Деякі приклади такого покращеного розмелювання представлені в зразках Z і AA в порівнянні зі зразком Y; у зразку AB у порівнянні зі зразком AC; у зразку AE в порівнянні зі зразком AD; у зразку AG у порівнянні зі зразком AF; у зразку AP у порівнянні зі зразком AO; у зразку AR у порівнянні зі зразком AQ, у зразку AT у порівнянні зі зразком AS; у зразках AX, AY і AZ у порівнянні з зразком AW; у зразку BC у порівнянні зі зразком BD; у зразку BI у порівнянні зі зразком BH; у зразках BL-BR у порівнянні зі зразком BK; у зразках CS-DB у порівнянні зі зразком DC. Слід особливо зазначити цей останній приклад, 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, служать зразки DD-DG і DI-DK у порівнянні зі зразком DH; зразок DM у порівнянні зі зразком DL. Інші приклади, такі як зразки DY-EC у порівнянні зі зразком DX; зразок AV у порівнянні зі зразком AU; зразки B-H у порівнянні зі зразком A і зразки K-M у



порівнянні зі зразком J, показують, що таке твердження справедливо і для статистики розмірів часток при  $\% < 1$  мкм.

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

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

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

Два набори даних для зразків N-Q і зразків R-U також показують, що описаний тут винахід є унікальним. У цих зразках активна речовина, розмелена з матрицею і поверхнево-активною речовиною, має маленькі частки. При розмелюванні тільки з матрицею, частки виходять крупніше, у зразку Q вони навіть не є наночасточками. 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 отримання дрібніших часток у порівнянні з розмелюванням лише активної речовини разом з однією матрицею в невеликому млині з перемішуванням, а також, у вібраційному млині Spex. Зразок F також показує, що маленькі частки можна отримати при високому % вмісті активної речовини в присутності поверхнево-активної речовини. Зразки D і E також показують, що додавання поверхнево-активної речовини збільшує також вихід порошку після розмелювання.

Приклад 3: Використання другої матриці

У цьому прикладі напрокссен розмелювали з сумішшю двох матриць у млині Spex. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурі 3A з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах. Зразки A і B розмелювали в первинній матриці лактози моногідрату і 20 % другої матриці. Розмір часток після такого розмелювання виявився меншим, ніж при такому ж 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 менше, ніж розмір часток напроксену, розмеленого тільки в безводній лактозі (Див. приклад 1, зразок № AK, Фігура 1B).

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

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

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

Зразки A і B представляють розмелювання матеріалу, що містить 20 % мелоксикаму. Хоча розмір часток у зразку B небагато менше розміру часток зразка A, виявилася значна відмінність у кількості матеріалу, що дістається із млина. Зразок A розмелювався з 3 % натрію додецилсульфату 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 розмел 13 % мелоксикаму показав, що використання другої матриці (винної кислоти) у комбінації з 1 % додецилсульфату натрію дає кращий вихід часток гарного розміру. Зразок D, що містить тільки змішану матрицю, продемонстрував дуже гарний розмір часток, але поганий вихід після розмелювання.

Ці результати показують, що додавання невеликої кількості поверхнево-активного матеріалу 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 5А з зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

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

Зразки D-F представляють три розмелювання мелоксикаму. 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 галону

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

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

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

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

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

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 6 А-С були перетворені в середній розмір часток, визначений за кількістю часток, і представлені в таблицях. Це виконувалося в такий спосіб. Об'ємний розподіл перетворювали в числовий розподіл за допомогою програмного забезпечення Malvern Mastersizer. Для чарунки кожного розміру радіус чарунки множили на % часток в чарунці. Ці числа підсумовували і ділили на 100 для отримання 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 7А з зазначенням розподілу часток перемеленої активної речовини по розмірах. Зразки А, В, Е, G, H і I розмелювали на млині Spex. Зразки С, D і F розмелювали на млині тонкого помелу ємністю 750 мл. Інші зразки розмелювали на млині тонкого помелу 1S ємністю ½ галону.

Порівняння зразка А зі зразком В і зразка Н зі зразком Г показує, що додавання одного або кількох поверхнево-активних речовин дозволяє отримувати частки меншого розміру. Інші зразки розмелювання, такі як зразки С-Е, показують, що метасолон можна розмолоти до дуже дрібних часток при дуже великому завантаженні активної речовини. Зразок І 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 І визначається після фільтрації крізь фільтр із діаметром пор 10 мкм. Зразок Н показує альтернативний спосіб виготовлення препарату з дуже маленькими частками і розпушувачами. У цьому прикладі порошок зразка М залишили в млині і 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 8А 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 8А показують, що різні активні речовини можуть розмелюватися до дрібних часток за дуже короткий проміжок часу і давати при цьому гарний вихід у масштабах на рівні 500 г.

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

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

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

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

Наступні приклади показують зменшення розміру часток при розмелюванні активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галону разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелюванням без поверхневої активної речовини при інших ідентичних умовах. Зразки F і G (Фігура 9А) 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 9А) – 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 А-Е, представляють приклади того, що поверхнево-активні речовини, придатні для використання у внутрішньовенних препаратах, можуть використовуватися для отримання дуже маленьких часток.

Зразок М 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. Проте, порошок давав відчуття зернистості і блокував подрібнююче середовище та вісь так, що вона не оберталася. Подрібнююче середовище зважили, і на ньому був виявлений осад 150 г порошку, що прилип до подрібнюючого середовища та утрудняє рух.

Потім млин знову зібрали і завантажили в нього порошок і подрібнююче середовище. У млин додали 30,4 г додецилсульфату натрії так само, як це робили при розмелюванні в млині ємністю 1 л. Після додавання поверхнево-активної речовини млин працював ще 14 хвилин (тобто, загалом, 20 хвилин) без будь-яких подій. Після вивантаження порошку подрібнююче середовище зважили та виявили, що на ньому залишилося всього 40,5 г порошку. Це вказує на те, що додавання поверхнево-активної речовини покращило продуктивність розмелювання і можливість розмелювати порошок.

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 9 А-В були перетворені в середній розмір часток, визначений за кількістю часток, і представлені в таблицях. Це виконувалося в 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 й ділили на 100 для отримання середнього розміру часток, визначеного за кількістю часток.

Приклад 10: Розмелювання великих порцій 25/11 кг

Зразок А (Фігура 10А) розмелювали в млині Siebtechnik протягом 15 хвилин. Після цього порошок виявився повністю осілим на стінки млина і 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.) додецилсульфату натрію і продовжили розмелювання ще протягом 15 хвилин. У ході другого періоду розмелювання в присутності додецилсульфату натрію порошок не спікався на подрібнюючому середовищі, і була виявлена деяка кількість вільного порошку. Результати, отримані до і після додавання додецилсульфату натрію, показують, що додавання поверхнево-активної речовини полегшує рішення проблеми зі спіканням. При додаванні поверхнево-активної речовини спечений матеріал можна відновити до вільного порошку, що містить дрібні частки.

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

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати із млинами Simoloyer, що працюють як горизонтальний млин тонкого помелу. Особливо варто 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.

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 із 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

Напроксен розмелювали в маніті з використанням низки поверхнево-активних речовин у млині 1S ємністю ½ галону. 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 M, 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 засоби, 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 і після фільтрування, і здатність фільтрів пропускати напроксен демонстрували за допомогою ВЕРХ. Подробиці розмелювання і розмір часток зазначені на Фігурі 12а. Зверніть увагу не те, що розмір часток з зазначенням характеристик розмелювання наведений для нефільтрованого матеріалу. Розмір часток, наведений у рядках, у

яких немає характеристик розмелювання, вимірюваний після фільтрування. Фільтровані зразки зазначені в розділі "Активний матеріал". Аналіз методом ВЕРХ проводили для зразків, узятих до і після фільтрування крізь фільтри з поропласту з діаметром пор 10 мкм. Відібрані зразки розбавляли до номінальної концентрації 100 мкг/мл. Результати вимірювань методом ВЕРХ представлені в Таблиці 12.

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

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

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

Таблиця 12

Кількісне визначення напроксену методом ВЕРХ у зразках до та після фільтрування

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

Приклад 13: Виготовлення капсул з нанопорошком мелоксикаму (по 7,5 мг)

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

Приклад 14: Швидкість розчинення наночасток мелоксикаму

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення 7,5 мг нанопрепарату, що є предметом цього винаходу (Приклад 13)) і двох комерційних препаратів порівняння мобікокс<sup>®</sup>, пігулки по 7,5 мг і мобік<sup>®</sup>, капсули по 7,5 мг (обидва препарати фірми Boehringer Ingelheim). Розчинення здійснювали за допомогою апарата ІІ (лопатевого) за Фармакопеею США <711>. Середовищем для розчинення (500 мл при 37 °C) служив 100 мМ фосфатний буферний розчин (рН 6,1), що містить 0,1 % (ваг./ваг.) натрію лаурилсульфата. Апарат перемішував при 50 об./хв. Відбір проб робили від 5 до 60 хвилин. Відбирали зразки по 1 мл і фільтрували крізь фільтр із діаметром пор 0,45 мкм, проводили кількісний аналіз зразків методом ВЕРХ з детектуванням

при довжині хвилі 362 нм. Дані, наведені в Таблиці 14а (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 14а

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

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

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

Приклад 15: Біодоступність розмеленого мелоксикаму

- 10 Цей приклад описує перехресне дослідження з чотирма періодами відносної біодоступності мелоксикаму, нанопорошку в капсулах (по 7,5 мг), при використанні разової дози на повний шлунок і натще за участю здорових добровольців.

У фармакокінетичному дослідженні, описаному в цьому прикладі, використовується мелоксикам, нанопорошок у капсулах, виготовлений так, як описано в Прикладі 13, і мобік®, капсули по 7,5 мг, як препарат порівняння.

Завдання цього дослідження:

- 25 1) Визначення швидкості та ступеня всмоктування випробуваного препарату мелоксикаму по 7,5 мг у порівнянні з капсулами порівняння по 7,5 мг, що вводяться здоровим добровольцям у вигляді разової дози натще.
- 2) Визначення швидкості і ступеня всмоктування випробуваного препарату мелоксикаму по 7,5 мг у порівнянні з капсулами порівняння по 7,5 мг, що вводяться здоровим добровольцям у вигляді разової дози на повний шлунок.
- 30 3) Визначення впливу прийому їжі на швидкість і ступінь всмоктування разової дози 7,5 мг випробуваного препарату мелоксикаму і препарату порівняння, прийнятого здоровими добровольцями.

Методологія:

- 35 У цьому відкритому, рандомізованому перехресному дослідженні з 4 періодами, 4 видами лікування з використанням разової дози, проведеному в одному дослідницькому центрі, здорові добровольці отримали разові дози мелоксикаму на повний шлунок і натще. Кожний пацієнт отримував два різних препарати мелоксикаму як натще, так і на повний шлунок (тобто сумарно по 4 дози з перервою не менше ніж 7 днів між дозами). Для аналізу використовували валідований метод ВЕРХ із УФ детектором для визначення мелоксикаму в зразках плазми.

Кількість пацієнтів (плановане й проаналізованих)

Планувалося прийняти 16 пацієнтів для того, щоб включити в дослідження 14 осіб. Скринінг пройшли 17 осіб, і 14 пацієнтів були включені в дослідження. Всі чотири періоди дослідження

пройшли 13 пацієнтів, і один пацієнт вибув з дослідження на 3 періоді. Мелоксикам визначали в зразках плазми, взятих у 14 пацієнтів.

Діагноз і основні критерії включення в дослідження:

У дослідження включали здорових добровольців (чоловіків і жінок) у віці від 18 до 55 років з індексом маси тіла в діапазоні від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>, що відповідають всім критеріям включення в дослідження.

Випробуваний продукт, доза і спосіб введення:

Випробуваним продуктом служили капсули, що містять по 7,5 мг нанопорошку мелоксикаму. Кожний пацієнт приймав по одній капсулі орально у двох випадках - одну капсулу натще, а другу капсулу - після прийому жирної їжі.

Тривалість лікування

Разову дозу випробуваного препарату і препарату порівняння призначали кожному пацієнтові по чотири рази з інтервалом в 7 днів між прийомами.

Продукт порівняння, доза, способу введення і номер партії

Препаратом порівняння служили капсули, вміст по 7,5 мг мелоксикаму (мобік®, серія № 0882268), що продається на ринку в Австралії компанією "Boehringer Ingelheim Pty Ltd". Кожний пацієнт приймав по одній капсулі орально у двох випадках - одну капсулу натще, а другу капсулу - після прийому жирної їжі.

Критерії оцінки:

Фармакокінетичні параметри:

Фармакокінетичні параметри:

Значення  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$ , і  $AUC_{(0-\infty)}$  для мелоксикаму.

Безпека:

Повідомлення про небажані явища.

Методи статистичної обробки даних:

Первинний аналіз даних цього дослідження полягав у побудові 90 % довірчого інтервалу для порівняння геометричних середніх значень ( $AUC_{(0-t)}$  і  $AUC_{(0-\infty)}$ ) і  $C_{\max}$  випробуваного препарату і препарату порівняння мелоксикаму, Використовувалися підходи загальної лінійної моделі для аналізу  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  і  $C_{\max}$  після перетворення в натуральні логарифми за допомогою програмного забезпечення SAS, версія 9.1. Така модель включала основні ефекти для послідовності, пацієнта, включеного в послідовність, період без прийому їжі, препарат, включений у період без прийому їжі, і період часу, включений у період без прийому їжі. Середні, визначені методом найменших квадратів, і значення середньої стандартної погрешності, отримані в аналізі на основі загальної лінійної моделі, використовувалися для побудови 90 % довірчих інтервалів для відносних оцінок біодоступності. Для визначення наявності розходжень між препаратами за  $T_{\max}$  (критерій Вілкоксона) використовувалося програмне забезпечення з розглядом протилежних гіпотез WinNonlin's Crossover Design.

Фармакокінетичні результати:

Фармакокінетичні характеристики і результати статистичної обробки даних для мелоксикаму, прийнятого натще і на повний шлунок, зібрані на Фігурах 13A і 13B.

Результати дослідження безпеки:

Жодне з 18 небажаних явищ, виявлених у цьому дослідженні, не було оцінено як виразно або ймовірно пов'язане з досліджуваними ліками. Шість небажаних явищ були оцінені як можливо пов'язані з досліджуваними ліками, і одне - як віддалено пов'язане з досліджуваними ліками. Три із шести небажаних явищ, оцінених як можливо зв'язані досліджуваними ліками, виявилися після прийому випробуваного препарату, і ще три - після прийому препарату порівняння. Між двома препаратами не виявилася відмінність у частоті виникнення небажаних явищ.

Висновок:

Було показано, що випробуваний препарат (мелоксикам, капсули по 7,5 мг, виготовлені iCeutica Pty Ltd) і препарат порівняння (мелоксикам, капсули по 7,5 мг [Mobic®]), що продаються в Австралії компанією Boehringer Ingelheim Pty Ltd) є біоеквівалентними відносно кількості мелоксикаму, засвоюваного організмом як після прийому натще, так і після прийому на повний шлунок. Однак, після прийому натще, швидкість всмоктування випробуваного препарату була вище, ніж швидкість всмоктування препарату порівняння. Між двома препаратами не виявилася відмінності у частоті виникнення небажаних явищ.

Приклад 16: Ефективність і безпека меленого мелоксикаму

Цей Приклад описує рандомізоване, подвійне сліпе дослідження другого етапу в паралельних групах, з використанням разових доз, під контролем відомого препарату і плацебо,

застосування нанопорошку мелоксикаму в капсулах у лікуванні болю після хірургічного видалення ретенуваних третіх молярів.

У дослідженні (другого етапу) ефективності, описаному в цьому прикладі, використовується мелоксикам, нанопорошок у капсулах по 7,5 мг, виготовлений так, як описано в Прикладі 14.

5 Дослідження проводиться відповідно до наведеного нижче протоколу.

#### МЕТИ:

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

#### КІЛЬКІСТЬ ПАЦІЄНТІВ

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

#### ПАЦІЄНТИ:

Критерії включення в дослідження:

Пацієнт може бути включений у дослідження, якщо він задовольняє всім наступним критеріям:

1. Чоловіки або жінки у віці  $\geq 18$  років і  $\leq 50$  років.

2. Необхідне видалення 2 і більше третіх молярів. Принаймні, один третій моляр повинен бути повністю або частково ретенуваним у кості нижньої щелепи. Якщо тільки 2 моляри віддаляються, вони повинні бути розміщені на одній стороні.

3. Наявність помірного або сильного болю протягом 6 годин після операції, оцінюваної за візуальною аналоговою шкалою як  $\geq 50$  мм за 100 мм-шкалою.

4. Вага тіла  $\geq 45$  кг, а загальний індекс маси тіла  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>

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

6. Жінки - або недітородного віку (у період після менопаузи протягом не менше ніж одного року, або які пройшли хірургічну стерилізацію (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння овариєктомія)), або використання одного з наступних прийнятих з медичної точки зору методів контролю народжуваності:

a. Гормональні методи, такі як оральні, імплантовані, ін'єкційні або черезшкірні контрацептиви протягом не менше ніж 1 повного менструального циклу (звичайного для даної пацієнтки) до прийому дози ліків;

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

c. Внутріматковий засіб;

d. Подвійний бар'єр (презерватив, діафрагма або вагінальне кільце зі сперміцидом (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 і вимоги дослідження.

9. Учасник повинен добровільно підписати і датувати кваліфіковану згоду, затверджену спостережною радою організації, перед проведенням будь-яких процедур у рамках дослідження.

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

Критерії виключення з дослідження:

Учасники будуть виключатися з дослідження, якщо вони відповідатимуть будь-якому з наступних критеріїв:

1. Наявність в анамнезі або на сьогодні алергічних реакцій або клінічно значимих реакцій нестерпності ацетамінофену, аспірину або будь-якого нестероїдного протизапального засобу (включаючи мелоксикам і цецекоксиб); наявність в анамнезі бронхоспазму, викликаного нестероїдним протизапальним засобом (пацієнти, що страждають астмою, поліпами в носі і хронічним ринітом одночасно мають підвищений ризик розвитку бронхоспазму і повинні уважно спостерігатися; або підвищеної чутливості, алергії або істотної реакції на ліки, що містять сірку (включаючи сульфонамід), інгредієнти досліджуваних ліків або інших ліків, використовуваних у дослідженні, включаючи анестетики та антибіотики, які можуть знадобитися у день операції.



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

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

4. Отримує або зажадає призначення будь-яких 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 прийому дози досліджуваних ліків

10 5. Наявність клінічно значимого нестійкого серцевого, легеневого, неврологічного, імунологічного, гематологічного або ниркового захворювання або будь-якого іншого стану, що, на думку дослідника, могло б порушити безпеку пацієнта, здатність спілкуватися з персоналом дослідження або в інший спосіб робити участь у дослідженні протипоказаною.

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

7. Отримує 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 рака шкіри).

20 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 всмоктування, розподілу або виведення досліджуваних ліків.

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

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

35 12. Значне ниркове або печіночне захворювання, підтверджене результатами клінічних лабораторних досліджень (результати  $\geq 3$  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 оральних ліків.

45 14. Пацієнт раніше брав участь в іншому дослідженні мелоксикаму, нанопорошку в капсулах, або отримував будь-який із досліджуваних ліків, або засобів, або досліджувану терапію протягом 30 днів до скринінгу.

#### СХЕМА ДОСЛІДЖЕННЯ:

50 Це дослідження є рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням другого етапу мелоксикаму, нанопорошку в капсулах у дозах по 7,5 мг і 15 мг ( $1 \times 7,5$  мг і  $2 \times 7,5$  мг), проведеним у кількох дослідницьких центрах з використанням разової дози в паралельних групах під контролем препарату порівняння і плацебо на пацієнтах з післяопераційним зубним болем. Пацієнти, що мають право брати участь у дослідженні, пройдуть всі процедури скринінгу протягом 28 днів до операції.

55 При скринінгу пацієнти дадуть письмову кваліфіковану згоду на участь у дослідженні до проведення будь-яких 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 по екстракції 2 або більше третіх молярів. Принаймні, один із третіх молярів повинен бути повністю або частково ретенуваним кісткою нижньої щелепи. Якщо видаляються тільки 2 моляри, вони повинні міститися з однієї сторони щелепи. Всі пацієнти отримать місцеву анестезію (2 % лидокаїн з 1:100000 епінефрин). Закис

азоту допускається на розсуд дослідника. Пацієнти, що зазнають середній або сильний біль ( $\geq 50$  мм по 100 мм візуальній шкалі) протягом 6 годин після операції і які продовжують відповідати критеріям включення в дослідження, будуть рандомізовані нарівно в чотири групи, що отримують 1 оральну дозу мелоксикаму, нанопорошку в капсулах (по 7,5 мг або по 15 мг),

целекоксибу, капсул (400 мг), або плацебо. Досліджувані ліки будуть видаватися незалежною особою (третьою стороною), що не буде проводити оцінку ефективності або безпеки ліків.

Пацієнти оцінюватимуть інтенсивність болю на початку дослідження (за візуальною аналоговою шкалою) до отримання досліджуваних ліків (момент часу 0, Час 0, до прийому дози ліки), а також, інтенсивність болю (за візуальною аналоговою шкалою) і ослаблення болю (за 5-бальною шкалою) у наступні 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 відчутного і часу до значного ослаблення болю будуть використовуватися, відповідно, два секундоміри. Пацієнти заповнять анкету загальної оцінки ліків через 12 годин після Часу 0 або безпосередньо перед прийомом резервних ліків (залежно від того, яке подія наступить раніше). Основні показники життєдіяльності будуть реєструватися після того, як пацієнт перебуватиме в положенні сидячи не менше ніж 5 хвилин, у наступні моменти часу: перед операцією, у момент Часу 0, через 12 годин після Часу 0 і/або відразу ж перед прийомом першої дози резервних ліків. Небажані ефекти будуть контролюватися і реєструватися, починаючи з моменту підписання кваліфікованої згоди до відвідування дослідницького центру пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибуванні з дослідження). Протягом 12 годин після Часу 0 пацієнти заповнять бланки оцінки ефективності і безпеки. Пацієнти залишаться в дослідницькому центрі на ніч і будуть виписані ранком другого дня дослідження (День 2). При виписці з дослідницького центру пацієнтам роздадуть щоденники для реєстрації прийнятих одночасно ліків і виявлених після виписки небажаних явищ.

Ацетамінофен (1000 мг) буде дозволений у якості вихідних резервних ліків. Пацієнтів попросять почекати не менше ніж 60 хвилин після отримання досліджуваних ліків. Додаткові знеболюючі резервні ліки можуть призначатися на розсуд дослідника, якщо визначені в протоколі резервні ліки будуть вважатися 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 невідомий, протягом 48 годин), до прийому дози досліджуваних ліків протягом періоду участі в дослідженні (День 2). Інші обмеження включають наступне: прийом алкоголю заборонений протягом доби до операції до завершення участі в дослідженні (День 2); не приймати нічого через рот від півночі перед операцією до завершення 1 години після операції; дозволені тільки прозорі рідини, починаючи з 1 години після операції до 1 години після прийому досліджуваних ліків; через 1 годину після прийому досліджуваних ліків можна продовжувати звичайний прийом їжі.

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

#### ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКИ:

Мелоксикам, нанопорошок у капсулах по 7,5 мг для орального прийому у вигляді разової дози або 7,5 мг (1 капсула по 7,5 мг), або 15 мг (2 капсули по 7,5 мг).

#### ПРОДУКТИ ПОРІВНЯННЯ

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

Капсули плацебо

#### РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ:

Пацієнти, що відповідають всім критеріям включення в дослідження, будуть рандомізовані в групи, кожна з яких отримить один з наступних варіантів лікування:

Одна капсула по 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку і 1 капсула плацебо

Дві капсули по 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку

Дві капсули по 200 мг целекоксибу

Дві капсули плацебо

#### ТРИВАЛІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Приблизно до 5 тижнів для кожного пацієнта, включаючи 4-тижневий період скринінгу і відвідування дослідницького центру пацієнтів для спостереження після лікування приблизно через 1 тиждень після прийому досліджуваних ліків.

#### ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ І КРАЇНИ:

Два дослідницьких центри в Сполучених Штатах Америки (США).

ЦІЛЬОВІ ДОСЛІДЖУВАНІ ПАРАМЕТРИ:

Характеристики ефективності:

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

Вторинними параметрами ефективності служать:

- 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;

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

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

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

15 - 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.

20 - 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.

25 - Час до значимого ослаблення болю.

- Частка пацієнтів, що користуються резервними ліками.

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

- Загальна оцінка досліджуваних ліків пацієнтом.

Досліджувані параметри безпеки:

30 Показниками безпеки служать частота викликуваних лікуванням небажаних явищ і зміни в результатах вимірювання основних показників життєдіяльності.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИКОРИСТОВУВАНИХ СТАТИСТИЧНИХ МЕТОДІВ:

Аналіз груп пацієнтів:

Для аналізу використовувалися дані наступних вибірок пацієнтів:

35 - Вибірка "всі пацієнти, що почали отримувати лікування" складається з пацієнтів, що отримали досліджувані ліки і пройшли не менше ніж 1 оцінку ослаблення болю після Часу 0. Вибірка "всі пацієнти, що почали отримувати лікування" є основною вибіркою для аналізу ефективності ліки.

40 - Вибірка "особи, що виконали умову протоколу і завершили дослідження" включає всіх пацієнтів, що почали отримувати ліки і залишилися в дослідженні протягом не менше ніж 12 годин після лікування, і не допустили значних порушень протоколу, які могли б вплинути на дійсність даних, отриманих для таких пацієнтів. Ця вибірка буде використовуватися для оцінки чутливості первинного аналізу ефективності.

- Вибірка для дослідження безпеки включатиме пацієнтів, що отримують досліджувані ліки.

45 Вибірка для дослідження безпеки буде використовуватися для всіх оцінок безпеки ліків.

Характеристики пацієнтів:

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

Аналіз ефективності:

55 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 15 мг мелоксикаму, нанопорошку в капсулах (2 × 7,5 мг). 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, буде оцінюватися за допомогою коваріаційного аналізу. Аналіз буде ґрунтуватися на двосторонньому критерії при рівні вірогідності 0,05.

Інші види порівняння режимів лікування, включаючи порівняння дози 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку в капсулах, з плацебо і порівняння 400 мг дози целекоксибу, капсул, з плацебо будуть оцінюватися як вторинні види порівняння. Для аналізу множинних параметрів і множинних порівнянь поправки в значення Р вводяться не будуть. Кожний показник ефективності буде підсумовуватися по групі, що отримує 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 і загальна оцінка досліджуваних ліків (TOTPAR-4, TOTPAR-8, VASSPID-4, VASSPID-8, VASSPID-12, SPRID-4, SPRID-8, і SPRID-12), буде проведений описовий аналіз (визначення середнього значення, стандартної погрішності, медіанного, мінімального і максимального значення) у кожній групі, що отримує певний вид лікування. Номінальні значення Р для порівняння двох вибірок будуть отримані для порівняння групи плацебо з групами, що отримували 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 і загальна оцінка досліджуваних ліків, буде проведений описовий аналіз, що включає кількість і відсоток пацієнтів по кожній категорії в кожній групі, що отримує певний вид лікування. Номінальні значення Р точного критерію Фишера (або критерію  $\chi^2$ -квадрат у певних випадках) будуть отримані для порівняння групи плацебо з групами, що отримували інші види лікування, але на підставі таких критеріїв не будуть отримані формальні статистичні висновки.

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

Щоб оцінити ефект лікування, для пацієнтів, які використовують резервне лікування, буде використана модель логістичної регресії для внесення поправки на інтенсивність болю при базовій лінії (при необхідності). Аналіз підгруп за статтю може проводитися, якщо 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 прийомом досліджуваних ліків.

При оцінці інтенсивності болю відсутні спостереження будуть інтерполюватися за результатами при базовій лінії для пацієнтів, що вибули з дослідження через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності досліджуваних ліків. Інтерполяція даних при базовій лінії буде використовуватися замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності 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/нестерпності досліджуваних ліків, відсутні результати по оцінці інтенсивності болю та ослаблення болю будуть інтерпольовані з використанням останньої оцінки. Така інтерполяція буде проводитися замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні з інших причин, крім відсутності ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності досліджуваних ліків.

Для пацієнтів, що прийняли будь-яку дозу резервних ліків, наступні вимірювання після першої дози резервних ліків не будуть враховуватися. Замість цього, всі заплановані оцінки після першої дози резервних ліків будуть умовно визначені інтерполяцією значень при базовій лінії, отриманих до моменту Часу 0. Одиначні відсутні дані будуть отримані за допомогою лінійної інтерполяції, якщо вони не відносяться до кінця дослідження. Для інших станів до

дострокового вибуття з дослідження або прийому резервних ліків, відсутні дані будуть умовно визначені інтерполяцією останньої оцінки.

#### Аналіз безпеки:

- Будуть створені списки даних для характеристик безпеки, визначених у протоколі. Для класифікації небажаних явищ буде використовуватися Медичний словник термінів для нормативно-правової діяльності (MedDRA, видання 9.1 або більше пізніше) з урахуванням певних систем органів і кращих термінів. Зведення небажаних явищ будуть містити тільки небажані явища, викликані досліджуваними ліками і розбиті по групах, що отримують різні види лікування. Точний двосторонній критерій Фишера буде використовуватися для порівняння частоти небажаних явищ у групі плацебо і в групі, що отримує мелоксикам, нанопорошок у капсулах, по всіх, пов'язаних з лікуванням, небажаних явищах.

- Дані вимірювань основних ознак життєдіяльності будуть оброблені методами описової статистики в кожний запланований момент часу (вимірювань) і для кожної групи, що отримувала певний вид лікування. Зміни основних ознак життєдіяльності в порівнянні з даними при базовій лінії будуть розраховуватися для кожного пацієнта і порівнюватися між групами в кожний запланований момент часу після Часу 0 методами описової статистики. Критерії формальної статистики використовуватися не будуть.

#### Розмір вибірки:

- Стандартне відхилення суми загальної оцінки ослаблення болю протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12) приймається  $\leq 14,0$ . Розмір вибірки по 50 осіб у кожній групі, що отримує певний вид лікування, дасть потужність  $\geq 80\%$  для визначення мінімального розходження 8,0 у значеннях TOTPAR-12, використовуючи двохвибірковий t-критерій з двостороннім рівнем вірогідності 0,05 (nQuery v6.0).

Таблиця 16а

Розклад заходів під час дослідження

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

знеболюючого									
Видача/збір щоденників пацієнтів								X	X
Виписка з дослідницького центру								X	

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

<sup>a</sup> Час наведений, починаючи з прийому дози досліджуваних ліків

<sup>b</sup> Анамнез і дані про отримувані паралельно ліках будуть оновлюватися після скринінгу в перший день перед операцією.

<sup>c</sup> Повний медичний огляд (крім урогенітального огляду) буде проводитися при скринінгу. Скорочений підтверджувальний огляд, включаючи огляд рота і шиї пацієнта, буде проводитися при відвідуванні дослідницького центру пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

<sup>d</sup> Основні показники життєдіяльності будуть реєструватися після того, як пацієнт буде перебувати в положенні сидячи 5 хвилин, у наступні моменти часу: при 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 центру пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

<sup>e</sup> Серологічний тест на вагітність при скринінгу і аналіз сечі на вагітність перед операцією в перший день (тільки для жінок дітородного віку). Результати тесту повинні бути негативними, щоб пацієнтка могла продовжувати участь у дослідженні.

<sup>f</sup> Оральна радіографія протягом 1 року до скринінгу буде прийнятною, і її не треба буде повторювати.

<sup>g</sup> Оцінка болю буде виконуватися 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 прийомом першої дози резервних ліків. Інтенсивність болю буде оцінюватися також перед прийомом дози ліки. У кожний момент часу, коли буде виконуватися оцінка, спочатку буде оцінюватися інтенсивність болю, а потім - ослаблення болю. Пацієнти не зможуть порівнювати свої поточні відповіді з попередніми.

<sup>h</sup> 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 і значного ослаблення болю, зупиняючи відповідний секундомір.

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

<sup>j</sup> Небажані явища будуть контролюватися і реєструватися, починаючи з моменту підписання кваліфікованої згоди і до відвідування дослідницького центру пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

Приклад 17: Ефективність і безпека меленого мелоксикаму

Цей Приклад описує рандомізоване дослідження другого етапу, присвячене порівнянню нанопорошку мелоксикаму в капсулах з комерційними пігулками мелоксикаму в лікуванні болю і запалення, пов'язаного з остеоартритом або ревматоїдним артритом.

У дослідженні (другого етапу) ефективності, описаному в цьому прикладі, використовується мелоксикам, нанопорошок у капсулах по 7,5 мг, виготовлений так, як описано в Прикладі 14. Дослідження проводиться відповідно до наведеного нижче протоколу.

ЦІЛІ:

Первинним завданням цього дослідження є оцінка часу до початку знеболюючої дії мелоксикаму, нанопорошку в капсулах, у порівнянні зі стандартним препаратом мелоксикабу у пацієнтів з болем і запаленням, пов'язаним з остеоартритом або ревматоїдним артритом. Другим завданням цього дослідження є оцінка знеболюючого ефекту і безпеки мелоксикаму, нанопорошку в порівнянні з комерційними капсулами або пігулками мелоксикаму.

КІЛЬКІСТЬ ПАЦІЄНТІВ

Планована кількість пацієнтів (і кількість пацієнтів при завершенні дослідження): приблизно 200 осіб (по 100 у кожній групі, що відповідає певному типу лікування).

ПАЦІЄНТИ:

Критерії включення в дослідження:

Пацієнт може бути включений у дослідження, якщо він задовольняє всім наступним критеріям:

11. Чоловіки або жінки у віці  $\geq 18$  років і  $\leq 50$  років.

12. На сьогодні приймає комерційні пігулки або капсули мелоксикаму для лікування  
5 остеоартриту або ревматоїдного артрити.

13. Вага тіла  $\geq 45$  кг, а загальний індекс маси тіла  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>.

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

10 15. Жінки - або недітородного віку (у період після менопаузи протягом не менше одного року, або такі, що пройшли хірургічну стерилізацію (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння овариєктомія)), або використання одного з наступних прийнятих з медичної точки зору методів контролю народжуваності:

15 а. Гормональні методи, такі як оральні, імплантовані, ін'єкційні або черезшкірні контрацептиви протягом не менше 1 повного менструального циклу (звичайного для даної пацієнтки) до прийому дози ліків;

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

c. Внутріматковий засіб;

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

16. Гарний стан здоров'я на думку дослідника.

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

25 18. Учасник повинен добровільно підписати і датувати кваліфіковану згоду, затверджену Спостережною радою організації, перед проведенням будь-яких процедур у рамках дослідження.

19. Учасник бажає і може виконувати вимоги дослідження, заповнювати бланки оцінки болю, і повернутися в дослідницький центр для спостереження через  $7 \pm 2$  днів після завершення  
30 дослідження.

Критерії виключення з дослідження:

Учасники будуть виключатися з дослідження, якщо вони будуть відповідати будь-якому з наступних критеріїв:

35 15. Наявність в анамнезі або на сьогодні алергійних реакцій або клінічно значимих реакцій нестерпності ацетамінофену, аспірину або будь-якого нестероїдного протизапального засобу (включаючи мелоксикам); наявність в анамнезі бронхоспазму, викликаного нестероїдним протизапальним засобом (пацієнти, що страждають астмою, поліпами в носі і хронічним ринітом одночасно мають підвищений ризик розвитку бронхоспазму і повинні уважно спостерігатися).

40 16. Позитивний аналіз сечі на інші ліки/наркотики або дихальний тест на алкоголь. Пацієнти, що мають позитивні результати тестів тільки при скринінгу, які можуть представити рецепт на виявлені ліки, виписаний лікарем, можуть розглядатися як потенційні учасники дослідження на думку дослідника.

45 17. Відомий або підозрюваний алкоголізм або зловживання ліками/наркотиками в анамнезі протягом останніх 2 років до скринінгу або свідчення фізичної залежності перед прийомом дози досліджуваних ліків.

18. Отримує або зажадає призначення будь-яких 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 прийому дози досліджуваних ліків.

50 19. Наявність клінічно значимого нестійкого серцевого, легеневого, неврологічного, імунологічного, гематологічного або ниркового захворювання або будь-якого іншого стану, що, на думку дослідника, могло б порушити безпеку пацієнта, здатність спілкуватися з персоналом дослідження або іншим способом робити участь у дослідженні протипоказаною.

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

21. Отримує 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 рака шкіри).

22. 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.

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

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

25. Пацієнт хронічно використовує (щодня протягом більше двох тижнів) нестероїдні протизапальні засоби, опіати або глюкокортикоїди (крім інгаляційних назальних стероїдів або зовнішніх кортикостероїдів) з приводу будь-якого захворювання протягом 6 місяців до прийому досліджуваних ліків. Аспірин у денній дозі  $\leq 325$  мг допускається для серцево-судинної профілактики, якщо пацієнт приймає таку постійну дозу протягом  $\geq 30$  днів до початку скринінгу і не має будь-яких пов'язаних з цим медичних проблем.

26. Значне ниркове або печінкове захворювання, підтверджене результатами клінічних лабораторних досліджень (результати  $\geq 3$  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 при скринінгу, які, на думку дослідника, роблять участь у дослідженні протипоказаним.

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

28. Пацієнт раніше брав участь в іншому дослідженні мелоксикаму, нанопорошку в капсулах, або отримував будь-яке із досліджуваних ліків, або засобів, або досліджувану терапію протягом 30 днів до скринінгу.

#### СХЕМА ДОСЛІДЖЕННЯ:

Це дослідження є дослідженням другого етапу, присвяченим оцінці ефективності і безпеки мелоксикаму, нанопорошку в капсулах у дозах по 7,5 мг і 15 мг ( $1 \times 7,5$  мг і  $2 \times 7,5$  мг) у лікуванні болю і запалення у пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним артритом. Пацієнти, що мають право брати участь у дослідженні, пройдуть всі процедури скринінгу протягом 28 днів до операції.

Пацієнти будуть оцінювати інтенсивність болю на початку дослідження (за візуальною аналоговою шкалою) до отримання досліджуваних ліків (момент часу 0, Час 0, до прийому дози ліків), а також, інтенсивність болю (за візуальною аналоговою шкалою) і ослаблення болю (за 5-бальною шкалою) у відповідні моменти часу після Часу 0.

#### ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКИ:

Мелоксикам, нанопорошок у капсулах по 7,5 мг для орального прийому у вигляді разової дози або 7,5 мг (1 капсула по 7,5 мг), або 15 мг (2 капсули по 7,5 мг).

#### ПРОДУКТИ ПОРІВНЯННЯ

Комерційно доступний мелоксикам, капсули або пігулки по 7,5 мг.

#### РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ:

Пацієнти, що відповідають всім критеріям включення в дослідження, будуть рандомізовані в групи, кожна з яких отримає один з наступних варіантів лікування:

Одна капсула по 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку і 1 капсула плацебо

Дві капсули по 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку

Одна капсула по 7,5 мг комерційно доступного мелоксикаму в пігулках або капсулах і одна капсула плацебо

Дві капсули по 7,5 мг комерційно доступного мелоксикаму в пігулках або капсулах

#### ТРИВАЛІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Приблизно до 12 тижнів для кожного пацієнта, включаючи 4-тижневий період скринінгу і відвідування дослідницького центру пацієнтів для спостереження після лікування приблизно через 1 тиждень після прийому досліджуваних ліків.

#### ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ ТА КРАЇНИ:

Два дослідницьких центри в Сполучених Штатах Америки (США).

#### ЦІЛЬОВІ ДОСЛІДЖУВАНІ ПАРАМЕТРИ:

Характеристики ефективності:

Первинним досліджуваним показником ефективності є час до початку знеболюючого ефекту (вимірюваний як час до першого відчутного ослаблення болю, підтвердженого значимим ослабленням болю).



Вторинними параметрами ефективності служать:

- Сума загальної оцінки ослаблення болю (TOTPAR) протягом періоду від 0 до 12 годин (TOTPAR-12) після Часу 0.

5 - 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;

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

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

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

- 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.

15 - 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.

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

- Максимальне ослаблення болю.

20 - Час до максимального ослаблення болю.

- Час до першого відчутного ослаблення болю.

- Час до значимого ослаблення болю.

- Частка пацієнтів, що користуються резервними ліками.

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

25 - Загальна оцінка досліджуваних ліків пацієнтом.

Досліджувані параметри безпеки:

Показниками безпеки служитимуть частота небажаних явищ, що викликаються лікуванням, і зміни в результатах вимірювання основних показників життєдіяльності.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИКОРИСТОВУВАНИХ СТАТИСТИЧНИХ МЕТОДІВ:

30 Аналіз груп пацієнтів:

Для аналізу використовувалися дані наступних вибірок пацієнтів:

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

35 - Вибірка "особи, що виконали умову протоколу і завершили дослідження" включає всіх пацієнтів, що почали отримувати ліки та залишилися в дослідженні протягом не менше 12 годин після лікування, і не допустили значних порушень протоколу, які могли б вплинути на дійсність даних, отриманих для таких пацієнтів. Ця вибірка буде використовуватися для оцінки чутливості первинного аналізу ефективності.

40 - Вибірка для дослідження безпеки включатиме пацієнтів, що отримують досліджувані ліки. Вибірка для дослідження безпеки використовуватиметься для всіх оцінок безпеки ліків.

Характеристики пацієнтів:

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

Аналіз ефективності:

50 Основною гіпотезою в цьому дослідженні є те, що час до початку знеболюючої дії комерційно доступного мелоксикаму по 15 мг дорівнює часу до початку знеболюючої дії мелоксикаму, нанопорошку в капсулах по 15 мг (2 × 7,5 мг). Ця гіпотеза буде перевірена за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), що включає ефект лікування і значні незалежні змінні. Вплив потенційних незалежних змінних, таких як стать та інтенсивність болю при базовій лінії, буде оцінюватися за допомогою коваріаційного аналізу. Аналіз ґрунтуватиметься на двосторонньому критерії при рівні вірогідності 0,05.

55 Інші види порівняння режимів лікування, включаючи порівняння дози 7,5 мг мелоксикаму, нанопорошку в капсулах, з 7,5 мг комерційно доступних капсул або пігулок мелоксикаму, будуть оцінюватися як вторинні види порівняння. Для аналізу множинних параметрів і множинних

порівнянь поправки в значення Р вводиться не будуть. Кожний показник ефективності підсумуватиметься по групі, що отримує 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 і загальна оцінка досліджуваних ліків (TOTPAR-4, TOTPAR-8, VASSPID-4, VASSPID-8, VASSPID-12, SPRID-4, SPRID-8, і SPRID-12), буде проведений описовий аналіз (визначення середнього значення, стандартної погрішності, медіанного, мінімального і максимального значення) у кожній групі, що отримує певний вид лікування. Номінальні значення Р для порівняння двох вибірок будуть отримані для порівняння групи плацебо з групами, що отримували 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 і загальна оцінка досліджуваних ліків, буде проведений описовий аналіз, що включає кількість і відсоток пацієнтів по кожній категорії в кожній групі, що отримує певний вид лікування. Номінальні значення Р точного критерію Фишера (або критерію  $\chi^2$ -квадрат у певних випадках) будуть отримані для порівняння групи плацебо з групами, що отримували інші види лікування, але на підставі таких критеріїв не будуть отримані формальні статистичні висновки.

Для кожної характеристики, визначеної за часом до певної події, буде використовуватися метод Каплана-Мейера для оцінки ефекту лікування. Час до початку знеболювання (вимірюваний як час до відчутного ослаблення болю, підтверджений значним ослабленням болю) визначатиметься за даними, отриманим з використанням двох секундів. Вибірка часу до початку знеболювання буде цензурованою праворуч у момент часу 12 годин для пацієнтів, що не зазнають ні відчутного ослаблення болю, ні значного ослаблення болю через 12 годин після Часу 0. У підсумковій таблиці буде представлена кількість пацієнтів, для яких проводився аналіз, кількість цензурованих пацієнтів, значення кватилей і 95 % довірчі інтервали для оціненої медіани та оцінки обмеженого середнього. Значення Р критерію Вілкоксона або логарифмічного рангового критерію (у відповідних випадках) також будуть використовуватися для вивчення ефективності лікування. Модель пропорційних ризиків Коксу буде використана для аналізу таких потенційних незалежних змінних як стать та інтенсивність болю при базовій лінії, залежно від 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 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 прийомом досліджуваних ліків.

При оцінці інтенсивності болю відсутні спостереження будуть інтерполюватися за результатами при базовій лінії для пацієнтів, що вибули з дослідження через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності досліджуваних ліків. Інтерполяція даних при базовій лінії буде використовуватися замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні через відсутність ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності 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/нестерпності досліджуваних ліків, відсутні результати по оцінці інтенсивності болю та ослаблення болю будуть інтерпольовані з використанням останньої оцінки. Така інтерполяція буде проводитися замість планових оцінок після моменту дострокового припинення участі в дослідженні з інших причин, крім відсутності ефективності або розвитку небажаних явищ/нестерпності досліджуваних ліків.

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

Аналіз безпеки:

Будуть створені списки даних для характеристик безпеки, визначених у протоколі. Для класифікації небажаних явищ використовуватиметься Медичний словник термінів для

нормативно-правової діяльності (MedDRA, видання 9.1 або більш пізнє) з урахуванням певних систем органів і кращих термінів. Зведення небажаних явищ будуть містити тільки небажані явища, викликані досліджуваними ліками і розбиті по групах, що отримує різні види лікування. Точний двосторонній критерій Фішера буде використовуватися для порівняння частоти небажаних явищ у групі тих, хто отримав комерційно доступний мелоксикам у капсулах і пігулках, і в групі тих, що отримували мелоксикам, нанопорошок у капсулах, по всіх, пов'язаних з лікуванням, небажаних явищах.

Розмір вибірки:

- Розмір вибірки буде достатнім для визначення статистично достовірних розходжень між мелоксикамом, нанопорошком у капсулах, і комерційно доступним мелоксикамом у пігулках або капсулах по основних параметрах ефективності.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить мелоксикам, яка вибрана з капсули або пігулки, де середній розмір частинок мелоксикаму, визначений за об'ємом частинок, менший ніж 500 нм, натрію лаурилсульфат та лактулози моногідрат.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де середній розмір частинок менший ніж 400 нм.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, де середній розмір частинок менший ніж 300 нм.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де об'ємний відсоток частинок становить 90 % для частинок діаметром менше ніж 400 нм.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, де об'ємний відсоток частинок становить 90 % для частинок діаметром менше ніж 300 нм.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де при випробуванні *in vitro* за допомогою Апарата І (з кошиками) за Фармакопеею США при швидкості перемішування 100 об./хв. при 37 °С у 500 мл у розчині 0,1 % лаурилсульфату натрію в 0,01 М розчину фосфату натрію, забуференому до рН 6,1, забезпечується швидкість розчинення мелоксикаму така, що більше ніж 82 % по вазі вивільняється за 30 хвилин.

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	81	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.187	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	96		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Фіг. 1А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5)мм	% < 0.20мм	% < 0.30мм	% < 0.5мм	% < 1.0мм	% < 2.0мм		
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	84	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) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	69	86		
AV	SUL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	38	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

Fig. 1C

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	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	58	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T305	0.05	1				30	0.231	44	59	73	87	96	94	1
BS	GLY	1	20		LAC	3.95	79	T2700	0.05	1				30	0.976	25	35	43	50	64	59	4
BT	GLY	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	1.449	21	27	33	42	57	84	4
BU	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	30	0.311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	30	1.085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	P188	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	96	79	4

Fig. 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	96	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	56	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

Фіг. 1Е

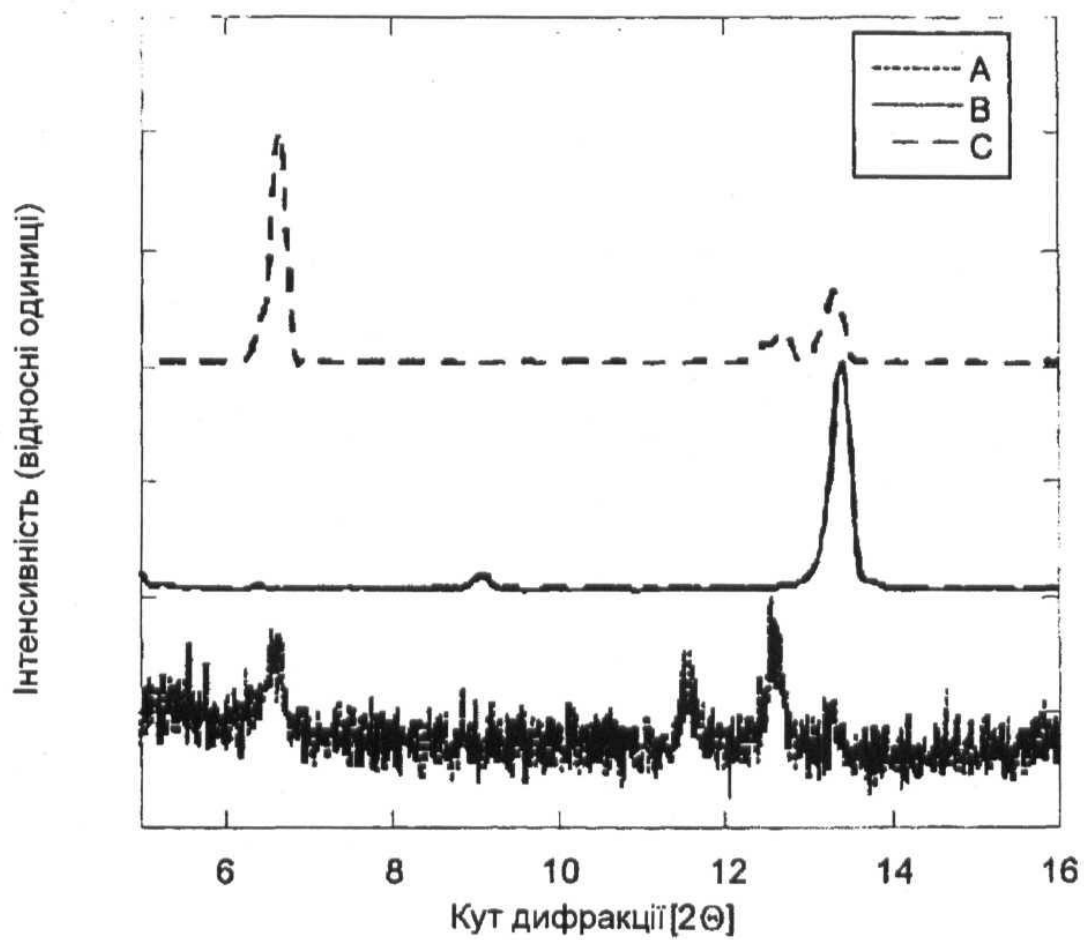


Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
CR	MEL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

Фіг. 1F

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						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	48	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				15	0.173	57	72	79	80	88	52	1
DN	CYA	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	C40	0.1	1				20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15		MAL	4.1	83	T80	0.05	1	DS			20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15		LAC	4.2	85							20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15		MAL	4.3	85							20	0.238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

Fig. 1G



Фіг. 1Н

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	DK	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	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

Фіг. 3А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) 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	76	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

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 (%)	Змін
	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	O		
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58		C		
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96	92	C		
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75	23	C		
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99	64	E		
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99	87	E		
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90	79	E		
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100	96			
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	D		
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9		D		
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94		D		

Фіг. 6А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця		Час (хв)	Діаметр часток								Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)		% по вазі	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм				
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97	94.7	D		
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99	81			
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91	59	1		
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100	90	1		
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100	67	1		
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99	94	1		
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98	97	1		
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94	52	1		
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100	87	1		
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97	32	1		
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98	79	1		
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85	56	1		
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89	79	7		
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100	84	5,D		
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,D		
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,D		
AI	CP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E	
AJ	CP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	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. 6В

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	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм	Середня кількість		
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26	3,P
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	96	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. 6С



Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			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	Середня кількість			
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.18	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	SOS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2	
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9	
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2	
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2	
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2	
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	78	91	96	98	98	97	2	
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SOS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PR1	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2	
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2	
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2	
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2	
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2	
N	7M	151	94								PVP	1.61	1				PR1	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. 7А

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) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм			
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	88	91	90	5	
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	96	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. 8А



Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток							Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм				
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.116	84	97	100	100	100	96	1,1		
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100	95	1,1		
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100	97	1,1		
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93	88	1,1		
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	95	96	1,1		
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	82	L	
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24	95	L		
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65		
I	IND	130.1	13	LAC	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	95	96	79	94	G	
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0										20									1,G	
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	62	79	90	93	95	80	11,N		
O	IND	130.0	13	LAA	845	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	92	1,F		
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	98	100	80	11,K		

Фіг. 9А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Діаметр часток							Середня кількість	Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	98	99			11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69			
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71			
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76			
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	48	56	61	69			
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69			
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75			
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74			
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.196	51	65	74	78	83			
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76			
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100			F

Фіг. 9B

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
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. 10A

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) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	95	90		
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	51	57			
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	78			
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	36.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12.0	

Фіг. 11A

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.8	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	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	8.4	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. 12A

7,5 мг препарату, що досліджується в порівнянні з 7,5 мг препарату порівняння – приймання натще								
Фармакокінетична характеристика (одиниці)	Препарат, що досліджується 7,5 мг, натще		Препарат порівняння, 7,5 мг, натще		Відношення (Препарат, що досліджується/препарат порівняння)		90 % довірчий інтервал	p (різниця між препарат-ми)
	Арифм. середнє ± сер.станд. відх.	Геометричне середнє	Арифм. середнє ± сер.станд. відх.	Геометричне середнє	Арифм. середнє ±	Геометричне середнє		
$AUC_{(0-4)}$ (hr · ng/mL)	19157 ± 6003	18397	17200 ± 4893	16608	1.114	1.108	1.065 to 1.152	0.0034
$AUC_{(0-1)}$ (hr · ng/mL)	24467 ± 12855	22399	25631 ± 16818	22654	0.955	0.989	0.925 to 1.057	0.8358
$C_{max}$ (ng/mL)	1087 ± 222	1064	628 ± 149	612	1.731	1.739	1.598 to 1.890	<0.0001
$T_{max}$ (hr)	2.00 <sup>a</sup>	n/a	5.00 <sup>a</sup>	n/a	n/a	n/a	n/a	0.002 <sup>b</sup>
$K_e$ (1/hr)	0.03999 ± 0.01412	n/a	0.03410 ± 0.01167	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
$T_{1/2}$ (hr)	19.49 ± 7.70	n/a	24.48 ± 15.46	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Фіг. 13А

7,5 мг препарату, що досліджується в порівнянні з 7,5 мг препарату порівняння – приймання на повний шлунок								
Фармакокінетична характеристика (одиниці)	Препарат, що досліджується, 7,5 мг, на повний шлунок		Препарат порівняння, 7,5 мг, на повний шлунок		Відношення (Препарат, що досліджується/препарат порівняння)		90 % довірчий інтервал	p (різниця між препарат-ми)
	Арифм. середнє ± сер.станд. відх.	Геомет-ое середнє	Арифм. середнє ± сер.станд. відх.	Геомет-ое середнє	Арифм. середнє	Геомет-ое середнє		
$AUC_{(0-4)}$ (hr · ng/mL)	18591 ± 4615	18097	17902 ± 5088	17307	1.038	1.046	1.005 to 1.088	0.1960
$AUC_{(0-1)}$ (hr · ng/mL)	27707 ± 20402	24122	25441 ± 12881	23118	1.089	1.043	0.970 to 1.108	0.5320
$C_{max}$ (ng/mL)	878 ± 203	859	736 ± 131	726	1.193	1.183	1.084 to 1.282	0.0282
$T_{max}$ (hr)	5.00 <sup>a</sup>	n/a	6.00 <sup>a</sup>	n/a	n/a	n/a	n/a	0.053 <sup>b</sup>
$K_e$ (1/hr)	0.03406 ± 0.01045	n/a	0.03420 ± 0.01213	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
$T_{1/2}$ (hr)	24.89 ± 18.39	n/a	24.61 ± 15.93	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Фіг. 13В

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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