



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111578** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 19/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 13810	(72) Винахідник(и): Додд Аарон (AU), Майзер Фелікс (AU), Норрет Марк (AU), Расселл Едріан (AU), Бош Х. Уїлльям (US)
(22) Дата подання заявки: 23.04.2010	(73) Власник(и): АЙСЬЮТІКА ПТІ ЛТД, 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia (AU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2009901746, 61/172,289	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/069419 A1, 21.06.2007 WO 2008/000042 A1, 03.01.2008 WO 2008/013416 A1, 31.01.2008 WO 03/000228 A2, 03.01.2003 WO 2007/070851 A2, 21.06.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.04.2009, 24.04.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: AU, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.02.2012, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2016, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/AU2010/000470, 23.04.2010	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ НАПРОКСЕН

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання композиції, що містить напроксен у формі дрібних частинок.

UA 111578 C2

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.187	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	95		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.180	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Fig. 1A

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується способів одержання часток напроксену за допомогою процесів сухого помелу, а також, до композицій, що містять напроксен, медикаментів, одержуваних з використанням напроксену у формі дрібних часток, і/або композицій, і до способів лікування тварин, включаючи людей, за допомогою терапевтично ефективної кількості напроксену, 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 та розчинність і швидкість розчинення активного матеріалу.

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

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

Наприклад, методики сухого помелу використовуються для зменшення розміру часток і, отже, для впливу на всмоктування ліків. Однак при використанні традиційного сухого помелу межа подрібнювання досягається, як правило, приблизно при 100 мікронах (100 000 нм); при досягненні такого розміру часток матеріал утворює 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 є розмелювання на повітряному струминному млині, що дозволяє одержати частки діаметром приблизно від 1 до 50 мікронів (1000-50000 нм).

На сьогодні існують кілька підходів до розробки рецептури лікарських засобів, що містять погано розчинні активні інгредієнти. Один з підходів полягає в приготуванні активного інгредієнта у вигляді розчинної солі. Якщо такий підхід не можна застосувати, використовуються альтернативні підходи для покращення розчинності активного інгредієнта. Альтернативні підходи, як правило, полягають у впливі на активну речовину фізичними умовами, які змінюють фізичні або хімічні властивості такої активної речовини та покращують його розчинність. До таких підходів відносяться такі технології як дуже тонке подрібнювання, модифікування кристалічної або поліморфної структури, розробка масляних 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. Багато таких підходів ґрунтуються на переведенні ліків в аморфний стан, що, як правило, веде до більшої швидкості розчинення. Однак, підходи до складання рецептури, які приводять до одержання аморфного матеріалу, не поширені в практиці створення комерційних препаратів через міркування стійкості і можливості рекристалізації матеріалу.

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

Іншим способом одержання часток меншого діаметра є формування мікрокапсул фармацевтичного засобу, що включає дуже тонке подрібнювання, полімеризацію і спільне диспергування. Однак такі методики страждають низкою недоліків, включаючи, як мінімум, неможливість одержання досить маленьких часток, таких, як частки, одержувані при

механічному помелі, а також наявність розчинників, що важко видаляються, і/або забруднюючих речовин, таких як токсичні мономери, що спричиняє подорожчання процесу виробництва.

В останнє десятиліття проводяться активні наукові дослідження, спрямовані на покращення розчинності активних інгредієнтів шляхом переведення їх в ультратонкі порошки такими способами як помел і подрібнювання. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні та зменшення середнього розміру часток. У патенті США № 6,634,576 наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для одержання синергічної (взаємопосилуючої) 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 хімічній реакції, трансформації кристалічної структури або зміні фазового стану матеріалу або суміші матеріалів, наприклад, за рахунок перемішування реакційної суміші в присутності розмелювального засобу для передачі механічної енергії в реакційну суміш, і включає, серед іншого, "механохімічну активацію", "механохімічну обробку", "реакційний помел" і пов'язані із цим процеси.

У Міжнародній заявці на патент РСТ/AU2007/000910 (Способи приготування біологічно активних сполук у вигляді наночасток) описується, серед іншого, спосіб сухого помелу ралоксифену з лактозою і NaCl, що дозволяє одержувати наночастки ралоксифену без значних проблем, пов'язаних з агрегацією часток. Способи, описані в прототипі, дозволяють одержати наночастки з об'ємною часткою 15 % або менше, а 25 % становлять верхню межу об'ємної частки біологічно активного матеріалу, який можна успішно подрібнити до наночасток.

Цей винахід пропонує способи вдосконаленого процесу помелу, що дозволяє одержувати частки біологічно активної речовини зі збільшеною площею поверхні, допускаючи при цьому вищі об'ємні частки біологічно активного матеріалу.

Одним із прикладів областей терапії, у яких можна було б використовувати цю технологію, є боротьба з гострим болем. Багато болезаспокійливих засобів, такі як напроксен, борються з хронічним болем. У результаті, їх звичайно приймають щодня для підтримки терапевтичного рівня ліків у організмі. Оскільки напроксен є погано розчинними у воді ліками, він повільно розчиняється і всмоктується - час до досягнення максимального рівня цих ліків у плазмі (T_{max}) становить від 1 до 4 годин. Отже, спосіб, що забезпечує краще розчинення ліків, такий як пропонується в цьому винаході, швидше за все, забезпечить значно швидше всмоктування ліків, що приведе до швидшого прояву терапевтичної дії. Використовуючи такий спосіб, як пропонується в цьому винаході, що забезпечує швидше всмоктування, такі ліки, як напроксен, можна було б використовувати для полегшення не тільки хронічного, але й гострого болю.

Різні форми дозування напроксену, як правило, містять від 200 мг до 500 мг активної речовини. Через таку потребу у високому вмісті активної речовини прототип, що дозволяє одержувати наночастки з об'ємною часткою 15 %, було б важко використовувати для виробництва комерційних препаратів напроксену. Оскільки цей винахід дозволяє одержати дрібні частки з більшою об'ємною часткою, він більшою мірою підходить для виробництва таких ліків, як напроксен.

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

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

матеріали, що містять біологічно активні сполуки. Застосування цього винаходу до таких видів матеріалів дозволило б домогтися більшої доступності активної сполуки в таких матеріалах, використовуваних у відповідних областях. Наприклад, якщо матеріал, що є предметом цього винаходу, споживається усередину (орально), активний компонент буде мати більшу біодоступність.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Один з предметів цього винаходу пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати сухим розмелюванням, причому композиція, одержувана з використанням такого способу, складається з часток біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою 25 % і вище. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Ще однією дивною особливістю цього винаходу є те, що Кристалічність активного матеріалу не змінюється або в основному не змінюється. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу частки напроксену можна одержати шляхом сухого розмелювання в комерційних масштабах.

Переважно, спосіб дозволяє одержати частки біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою, що дорівнює або перевищує 25 об./об. %; 30 об./об. %; 35 об./об. %; 40 об./об. %; 45 об./об. %; 50 об./об. %, 55 об./об. % або 60 об./об. %. Переважно, спосіб дозволяє одержати частки біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою, що дорівнює або є меншою ніж 60 об./об. %; 55 об./об. %, 50 об./об. %, 45 об./об. %, 40 об./об. % або 35 об./об. %.

Отже, першим предметом цього винаходу є спосіб одержання композиції, що полягає в етапах сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу та придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить велику кількість розмелювальних тіл, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні, принаймні, у частково розмеленому подрібнюючому матеріалі, причому композиція, одержувана з використанням такого способу, складається з часток біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою 25 % і вище.

В одному з бажаних варіантів здійснення цього винаходу середній розмір часток, що визначається за кількістю часток, 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, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу ступінь кристалічності біологічно активного матеріалу становить одну з наступних величин: не менше ніж 50 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 60 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 70 % біологічно активного матеріалу становить кристалічну речовину, не менше ніж 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, і менше ніж 2 % біологічно активного матеріалу становить аморфну речовину. Переважно, вміст аморфної речовини в біологічно активному матеріалі значно не збільшується після того як біологічно активний матеріал обробляється в спосіб, представлений у цьому описі винаходу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу час розмелювання обраний з одного з наступних діапазонів: від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 90 хвилин, від 5 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 45 хвилин, від 10 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 30 хвилин, від 5 хвилин до 20 хвилин, від 2 хвилин до 10 хвилин, від 2 хвилин до 5 хвилин, від 1 хвилини до 20 хвилин, від 1 хвилини до 10 хвилин, і від 1 хвилини до 5 хвилин. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює середовище вибирається з наступного набору: кераміка, скло, полімери, феромагнетики та метали. Переважно, подрібнюючим середовищем служать сталеві кульки, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнюючим середовищем служать кульки з оксиду цирконію, діаметр яких обраний з наступних діапазонів значень: від 1 до 20 мм, від 2 до 15 мм і від 3 до 10 мм. Переважно, апарат для сухого розмелювання являє собою млин, обраний з наступних варіантів млинів: млин тонкого помелу (горизонтальний або вертикальний), конічний млин, баштовий млин, голландер, орбітальний млин, вібраційний подрібнювач, кулачковий вібраційний млин, кульовий млин самопливного типу, рейковий млин, роликовий млин і дробарка. Переважно, подрібнює середовище в пристрої для розмелювання механічно переміщується 1, 2 і 3 обертовими валами. Переважно, цей спосіб реалізується таким чином, щоб безперервно одержувати біологічно активний матеріал.

Переважно, загальна (об'єднана) кількість біологічно активного матеріалу та подрібнюючого середовища в млині будь-коли 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 та подрібнюючого середовища в млині менше ніж 2000 кг.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу подрібнює середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше матеріалів у будь-якій пропорції. Переважно, один матеріал або суміш двох і більше матеріалів обрані з наступної групи матеріалів: маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рібітол, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстрога, крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль з тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини і похідні молока, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота, натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, яблучнокислий калій, калію аскорбат, натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, 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 гідроксида, 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, гліцеролу пальмітостеарат, гліцерилбегенат, гліцерил каприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полксамер 188, полксамер 338, полксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-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, нонілфенол етоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенол етоксилат, 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), триетаноламентристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду. Переважно, концентрація одного (або першого) матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 5-99 % (ваг./ваг.), 10-95 % (ваг./ваг.), 15-85 % (ваг./ваг.), 20-80 % (ваг./ваг.), 25-75 % (ваг./ваг.), 30-60 % (ваг./ваг.), 40-50 % (ваг./ваг.). Переважно, концентрація другого або наступного матеріалів вибирається з наступних діапазонів значень: 5-50 % (ваг./ваг.), 5-5-40 % (ваг./ваг.), 5-30 % (ваг./ваг.), 5-20 % (ваг./ваг.), 10-40 % (ваг./ваг.), 10-30 % (ваг./ваг.), 10-20 % (ваг./ваг.), 20-40 % (ваг./ваг.), або 20-30 % (ваг./ваг.), або якщо другий або наступний матеріал є поверхнево-активною речовиною або розчинним у воді полімером, концентрація такого матеріалу вибирається з наступних діапазонів значень: 0,1-10 % (ваг./ваг.), 0,1-5 % (ваг./ваг.), 0,1-2,5 % (ваг./ваг.), 0,1-2 % (ваг./ваг.), 0,1-1 %, 0,5-5 % (ваг./ваг.), 0,5-3 % (ваг./ваг.), 0,5-2 % (ваг./ваг.), 0,5-1,5 %, 0,5-1 % (ваг./ваг.), 0,75-1,25 % (ваг./ваг.), 0,75-1 % і 1 % (ваг./ваг.).

Переважно, подрібнююче середовище вибирається з наступної групи речовин:

(а) лактози моногідрат або лактози моногідрат у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидбурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидбурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (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 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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, оксид бурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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, оксид бурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксид бурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс(2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

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

полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15)алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат 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, оксидурштинова кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат вільна кислота, поліоксиетилен (15)алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс(2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

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

(г) Ксиліт або ксиліт у комбінації, принаймні, з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, лактоза безводна, маніт, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію

хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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, оксидурштинна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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, оксидурштинна кислота, винна кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидурштинна кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксиетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівінілпіролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію

додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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 полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат 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 полксамер 407, натрію лаурилсульфат і полксамер 338, натрію лаурилсульфат і полксамер 188, полксамер 407, полксамер 338, полксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат 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), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни (тверді).

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу використовується допоміжний засіб для розмелювання або комбінація допоміжних засобів. Переважно, допоміжний засіб для розмелювання вибирається з наступних матеріалів: колоїдний діоксид кремнію, поверхнево-активна речовина, полімер, стеаринова кислота та її похідні. Переважно, поверхнево-активна речовина присутня у твердій фазі або може виготовлятися у вигляді твердої речовини. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленалкілові ефіри, поліоксиетиленстеарати, поліетиленгліколі (ПЕГ), полоксамери, полоксаміни, поверхнево-активні речовини на основі саркозину, полісорбати, аліфатичні спирти, алкіл- і арилсульфати, алкіл- і арилполіефірсульфонати та інші сульфатні поверхнево-активні речовини, поверхнево-активні речовини на основі триметиламонію, лецитин та інші фосфоліпіди, солі жовчних кислот, поліоксиетиленові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленсорбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозіди, алкілмальтопіранозіди, 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, алкіламініетоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамат, нонілфенол етоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти.

Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерил каприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полоксамер 188, полоксамер 338, полоксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35 касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60 касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200 касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200 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, нонілфенол етоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенол етоксилат, 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), триетаноламинтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду. Переважно, полімер вибирають із наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти та сополімери акрилової кислоти.

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

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 розмелюванні в момент часу, що відповідає одному з наступних періодів: 1-5 % загального часу помелу, що залишився, 1-10 % загального часу помелу, що залишився, 1-20 % загального часу помелу, що залишився, 1-30 % загального часу помелу, що залишився, 2-5 % загального часу помелу, що залишився, 2-10 % загального часу помелу, що залишився, 5-20 % загального часу помелу, що залишився, і 5-20 % загального часу помелу, що залишився. Переважно, розпушувач вибирають із наступних речовин: ПВП із поперечними зв'язками, кармелоза з поперечними зв'язками і натрій крохмаль гліколят. Переважно, засіб, що полегшує розмелювання, додають до активного розмелювального матеріалу і подрібнюючого середовища і потім обробляють у процесі механосинтезу. Механосинтетичне розмелювання приводить до того, що механічна енергія прикладається до порошку або суміші часток, розмір яких міститься в мікрометровому та нанометровому діапазоні.

Причини використання засобів, що полегшують розмел, включають, серед іншого, забезпечення кращої здатності диспергуватися, боротьбу з агломерацією та виділення або втримання часток активної речовини усередині матриці для доставки ліків. Прикладами засобів, що полегшують розмел, є, серед іншого, ПВП з поперечними зв'язками (кросповідон), кармелоза з поперечними зв'язками (кроскармелоза), натрій крохмаль гліколят, повідон (ПВП), повідон K12, повідон K17, повідон K25, повідон K29/32 і повідон K30, стеаринова кислота, магнію стеарат, кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат, натрію стеариллактат, цинку стеарат, натрію стеарат або літію стеарат, інші тверді жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, лауринова кислота, пальмітинова кислота, ерукова кислота, бегенова кислота або їхні похідні (такі як складні ефіри та солі), амінокислоти, такі як лейцин, ізолейцин, лізин, валін, метіонін, фенілаланін, аспартам або ацесульфам К. У бажаному варіанті виготовлення цього препарату засіб, що полегшує розмел, додається до розмелювальної суміші, біологічно активного матеріалу та 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 найбажанішому варіанті виконання цього винаходу засіб, що полегшує розмел, додається до розмелювальної суміші, біологічно активного матеріалу та подрібнюючого середовища за якийсь час до закінчення процесу помелу.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і алкілсульфатами. Переважно, напроксен розмелюють з лактози моногідратом і натрію лаурилсульфатом. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і натрію октадецилсульфатом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, алкілсульфатами та іншою поверхнево-активною речовиною або полімерами. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліефірними сульфатами. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколь 100 стеаратом. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 407. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 338. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і полоксамером 188. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і твердим поліетиленгліколем. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 6000. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом, натрію лаурилсульфатом і поліетиленгліколем 3000. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і поліефірними сульфатами. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і поліетиленгліколь-40-стеаратом. Переважно, напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і поліетиленгліколь-100-стеаратом. В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу напроксен розмелюють разом з лактози моногідратом і полівінілпірролідіном. Переважно,

[illegible]

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

Другим предметом цього винаходу є біологічно активний матеріал, отриманий способом, представленим у цьому описі винаходу, і композиція, що включає біологічно активний матеріал, представлений у цьому описі винаходу. Переважно, середній розмір часток, обумовлений за кількістю часток, дорівнює або менше 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, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, середній розмір часток, що визначається за об'ємом часток, дорівнює або менше 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, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 2000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 2000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 1000 нм становить 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 1000 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 500 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 500 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 300 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 300 нм"). Переважно, об'ємний відсоток часток діаметром менше ніж 200 нм становить 0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % (далі - "% < 200 нм"). Переважно, значення D_x гранулометричного розподілу, вимірюване за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою ніж одна 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. Переважно, біологічно активним матеріалом, що входить у композицію, є напроксен або будь-яка його сіль або похідне. В одному із 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, засобу, 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 лікарський препарат, що містить біологічно активний матеріал, отриманий способом, представленим у цьому описі винаходу, і композиції, представлені в цьому описі винаходу. Переважно, предметом винаходу є лікарський препарат, що містить біологічно активний матеріал 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. Переважно, середній розмір часток, що визначається за кількістю часток, дорівнює або менше 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, середній розмір часток дорівнює або перевищує 25 нм. Переважно, середній розмір часток, що визначається за об'ємом часток, 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, 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, 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
 5 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,
 10 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
 20 описі винаходу.

Переважно, біологічно активним матеріалом є напроксен або його похідні або солі. Переважно, препарат характеризується значенням T_{\max} , меншим аналогічного значення еквівалентного традиційного препарату, що містить напроксен, що вводиться в таких самих дозах. Переважно, препарат характеризується значенням C_{\max} , більшим від аналогічного значення еквівалентного традиційного препарату, що містить напроксен, що вводиться в таких
 25 самих дозах. Переважно, препарат характеризується значенням AUC, більшим від аналогічного значення еквівалентного традиційного препарату, що містить напроксен, що вводиться в таких самих дозах.

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

П'ятим предметом цього винаходу є використання лікарського препарату, представленого в цьому описі винаходу, у виготовленні ліків для лікування людей, що потребують такого лікування.

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

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

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

Хоча спосіб, представлений у цьому описі винаходу, застосовується, зокрема, для виготовлення погано розчинних у воді біологічно активних матеріалів, обсяг винаходу цим не обмежується. Наприклад, спосіб, представлений у цьому описі винаходу, дозволяє 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 1A. Склад порошку і гранулометричний склад матеріалу, подрібненого за допомогою млина SPEX, приклади з A по S.

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

Фігура 1C. 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 (3) немелена напроксену кислота.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Загальна інформація

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

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

Обсяг цього винаходу не повинен обмежуватися конкретними варіантами його втілення, описаними в цьому документі, що є лише прикладами. Функціонально еквівалентні продукти, композиції та 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 само або, в основному, до таких само результатів, що й значення, що перебувають у безпосередній близькості до значення, що визначає межу діапазону.

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

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

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

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, такою як номер відповідно до реферативного журналу "Chemical Abstracts" (номер CAS). Деякі сполуки можуть бути складнішими та мати змішану хімічну структуру. Такі сполуки можуть мати тільки емпіричну формулу і визначатися якісно. Сполука, як правило, є чистим матеріалом, хоча очікується, що до 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % речовини можуть становити інші домішки та т. п. Прикладами біологічно активних сполук є, серед іншого, фармацевтичні активні речовини, їхні гомологи та похідні першого порядку. Речовиною, що містить біологічно активну сполуку, є будь-яка речовина, одним або кількома компонентами якого служить біологічно активна сполука. Прикладами речовин, що містять біологічно активну сполуку, служать, серед іншого, фармацевтичні препарати та лікарські засоби.

Будь-який з термінів "біологічно активний", "активний", "активний матеріал" повинен мати таке ж значення, як і біологічно активний матеріал. Термін "подрібнює середовище" 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" можуть використовуватися замість терміна "подрібнює середовище" і навпаки.

Розмір часток

Існує широкий набір методик, які можна використовувати для визначення розміру часток певного матеріалу. Фахівці в даній галузі також розуміють, що майже всі такі методики полягають не в безпосередньому вимірюванні діаметра часток, як це можна було б робити за допомогою лінійки, а у вимірюванні деякого фізичного явища, що інтерпретується як таке, що вказує на розмір частки. Для процесу такої інтерпретації слід зробити деякі допущення, щоб

можна було проводити математичні розрахунки. Такі допущення дають у результаті такі дані, як еквівалентний розмір сферичних часток або гідродинамічний радіус.

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

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

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

Термін "Dx розподілу часток за розміром" означає x-й процентиль розподілу; таким чином, D90 означає 90-й процентиль, D95-95-й процентиль тощо. Приймаючи D90 як приклад, він часто записується як D(0,90), D[0,9], або аналогічно. При позначенні медіанного діаметра часток і Dx буква заголовна "D" може використовуватися так само, як і рядкова "d", і вони мають те саме значення.

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

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

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

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

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

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

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

Інші визначення

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

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

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

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

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

Конкретна інформація

В одному з варіантів здійснення цього винаходу мова йде про спосіб одержання 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 одержати частки біологічно активного матеріалу, розсіяні в, принаймні, частково розмеленому подрібнюючому матеріалі, причому композиція, одержувана з використанням такого способу, складається з часток біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою 25 % і вище. Суміш активного матеріалу та

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

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

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

Цей винахід відноситься також до біологічно активних матеріалів, одержуваним зазначеними способами, до ліків, виробленим 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.

Збільшення об'ємної частки

Цей винахід пов'язаний з несподіваним виявленням того, що частки біологічно активного матеріалу можна одержати сухим розмелюванням, причому композиція, одержувана з використанням такого способу, складається з часток біологічно активного матеріалу з об'ємною часткою 25 % і вище. Однією з дивних особливостей цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 2000 нм або менше. Іншою дивною особливістю цього винаходу є те, що розмір часток, одержуваних зазначеним способом, становить 1000 нм або менше. Це може привести до ефективнішого і дешевшого процесу.

Покращення характеристик розчинення

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

Підходящі методи кількісного визначення концентрації сполуки в зразку *in vitro* або в зразку *in vivo* широко відомі фахівцям у даній обростити. Підходящі методи можуть включати використання спектроскопії або радіоізотопних міток. У бажаному варіанті здійснення цього винаходу спосіб кількісного визначення розчинення визначається для розчину, значення pH якого становить одне з наступних значень: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7,3, pH 7,4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 або pH 0,5.

Кристалічність

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

Аморфність

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

Подрібнюоче середовище

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

Значною перевагою способу, що є предметом цього винаходу, служить використання розчинної у воді подрібнюючого середовища разом з погано розчинним у воді біологічно активним матеріалом. Це приводить, принаймні, до двох переваг. Перша перевага полягає в тому, що введення порошку, що містить біологічно активний матеріал, у воду - наприклад, при прийманні порошку всередину в якості складової оральних ліків - подрібнюоче 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 подрібнюоче середовище перед подальшою обробкою або готуванням препарату.

Іншою перевагою способу, що є предметом цього винаходу, служить використання нерозчинного у воді подрібнюючого середовища, особливо, у випадках сільськогосподарського використання, коли біологічно активний матеріал, такий як фунгіцид, як правило, поставляється в складі сухого порошку або суспензії. Наявність нерозчинної у воді матриці (подрібнюючого середовища) забезпечує таку перевагу, як підвищена стійкість до дії опадів. Не бажаючи обмежуватися певною теорією, вважають, що фізичне руйнування (включаючи, серед іншого, зменшення розміру часток) подрібнюючого середовища, що піддається розмелюванню, забезпечує цьому винаходу перевагу, діючи як ефективніший розчинник, ніж подрібнюоче середовище, що містить більші частки. До того ж, як буде описано далі, досить значною перевагою даного винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в способі, що є предметом цього винаходу, підходять також для використання в ліках. Цей винахід охоплює способи виробництва ліків, що містять як біологічно активний матеріал, так і подрібнюоче середовище (матрицю), або, у деяких випадках, біологічно активний матеріал і певну частку подрібнюючого середовища, ліки, отримані зазначеним способом, і способи лікування тварин, включаючи людину, використовуючи терапевтично ефективну кількість зазначених біологічно активних матеріалів у вигляді зазначених ліків.

Ліки можуть містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнюоче 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, сільськогосподарська хімічна композиція може містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з розмеленим подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і розмелене подрібнюоче середовище в комбінації з одним або кількома фармацевтично 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 подрібнюоче середовище придатне для використання в ліках і легко відділяється від біологічно активного матеріалу способами, що не залежать від розміру часток. Такі подрібнюючі середовища докладніше описані нижче в цьому описі винаходу. Такі подрібнюючі середовища мають істотну перевагу, тому що вони допускають значні можливості вибору ступеня, у якому подрібнюоче 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 та кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища повинні бути достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації часток активного матеріалу. Переважно, співвідношення між кількістю подрібнюючого середовища і кількістю біологічно активного матеріалу і ступінь розмелювання подрібнюючого середовища є достатніми для того, щоб запобігати повторній агрегації наночасток активного матеріалу.

Як правило, підбирається подрібнююче середовище, що не вступає в хімічні реакції з біологічно активним матеріалом в умовах розмелювання, 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 і гранулометричного складу біологічно активного матеріалу.

Фізичні властивості подрібнюючого середовища, необхідного для досягнення необхідного ступеня руйнування, залежать від конкретних умов розмелювання. Наприклад, більш тверде подрібнююче середовище може руйнуватися в значній мірі при використанні більш активного розмелювання. Фізичні властивості подрібнюючого середовища, що мають відношення до ступеня руйнування такого середовища в умовах сухого розмелювання, включають твердість, стираність, вимірювану за твердістю, в'язкість руйнування та 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 та 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 одержати суб'єктивну оцінку, спостерігаючи за рівнем "спікання" з утворенням осаду подрібнюючого середовища на розмелювальних тілах і стінках камери помелу млина для подрібнюючого середовища в ході сухого розмелювання.

Подрібнююче середовище може бути неорганічною або органічною речовиною.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнююче середовище складається з одного матеріалу або суміші двох і більше таких матеріалів: поліоли (спирти цукрів), наприклад (не обмежуючись цим), маніт, сорбіт, ізомальтит, ксиліт, мальтит, лактит, еритрит, арабіт, рібітол, моноцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, дицукриди і трицукриди, наприклад (не обмежуючись цим), безводна лактоза, лактози моногідрат, цукроза, мальтоза, трегалоза, поліцукриди, наприклад (не обмежуючись цим), мальтодекстрини, декстрин, інулін, декстрати, полідекстроза, інші вуглеводи, наприклад (не обмежуючись цим), крохмаль, пшеничне борошно, кукурудзяне борошно, рисове борошно, рисовий крохмаль, борошно з тапіоки, крохмаль із тапіоки, картопляне борошно, картопляний крохмаль, інші види борошна і крохмалю, соєве борошно, соєвий шрот та інші соєві продукти, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, сумішеві матеріали на основі мікрокристалічної целюлози, хімічно модифіковані допоміжні речовини, такі як попередньо (або частково) клейстеризований крохмаль, модифікована целюлоза, така як гідроксипропілметилцелюлоза,

карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропилцелюлоза, кишковорозчинні полімерні покриття, такі як гіпромелози фталат, целюлози ацетат фталат (Aquacoat®), полівінілацетат фталат (Sureteric®), гіпромелози ацетат сукцинат (AQOAT®) і поліметакрилати (Eudragit® і Acryl-EZE®), молочні продукти, наприклад (не обмежуючись цим), сухе молоко, сухе знежирене молоко, інші тверді речовини та похідні молока, інші функціональні допоміжні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), лимонна кислота, винна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, аскорбінова кислота, бурштинова кислота та солі органічних кислот, що відповідають їм, наприклад (не обмежуючись цим), натрію цитрат, натрію тартрат, яблучнокислий натрій, натрію аскорбат, калію цитрат, калію тартрат, яблучнокислий калій, калію аскорбат, неорганічні солі, такі як натрію карбонат, калію карбонат, магнію карбонат, натрію бікарбонат, калію бікарбонат і кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, натрію сульфат, натрію хлорид, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, амонію хлорид, глауберова сіль, амонію карбонат, натрію бісульфат, магнію сульфат, алюмокалієві галуни, калію хлорид, натрію гідросульфат, натрію гідроксид, кристалічні гідроксиди, гідрокарбонати, гідрокарбонати фармацевтично прийнятних лужних металів, таких як, серед іншого, натрій, калій, літій, кальцій і барій, солі амонію (або солі летучих амінів), наприклад (не обмежуючись цим), амонію хлорид, метиламіну гідрохлорид, амонію бромід, інші неорганічні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), термічний діоксид кремнію, крейда, слюда, діоксид кремнію, оксид алюмінію, діоксид титану, тальк, каолін, бентоніт, гекторит, магнію трисилікат, інші глини або матеріали на основі глини або алюмосилікати, поверхнево-активні речовини, наприклад (не обмежуючись цим), натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерил моностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерил каприлат, гліцеріолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полуксамер 188, полуксамер 338, полуксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-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, дезоксиролева кислота, натрію таурохолат, таурохолева кислота, натрію тауродезоксихолат, тауродезоксиролева 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, нонілфенол етоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенол етоксилат, 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), триетаноламіртристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс (2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

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

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу комбінація двох і більше підходящих речовин (матриць), таких як перелічені вище, може використовуватися в якості подрібнюючого середовища для забезпечення покращених характеристик, таких як скорочення утворення щільного осаду, і ще більше покращення характеристик, таке як зменшення розміру часток. Використання комбінації матриць може також представляти перевагу, якщо матриці мають різну розчинність, що дозволяє видаляти або частково видаляти одну з матриць, залишаючи іншу або частину іншої матриці для інкапсуляції або часткової інкапсуляції біологічно активного матеріалу. Іншим дуже бажаним аспектом представленого способу є включення в матрицю підходящого засобу, що полегшує розмел, для покращення характеристик помелу.

Покращеними характеристиками помелу є, серед іншого, скорочення утворення щільного осаду 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 розмел. Дуже бажаним є використання твердої поверхнево-активної речовини або поверхнево-активної речовини, яку можна зробити твердим. Переважно, поверхнево-активна речовина вибирається з наступних речовин: поліоксиетиленаалкілові ефіри, поліоксиетиленастеарати, 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, поліоксиетиленаові похідні касторової олії, складні ефіри жирних кислот і поліоксиетиленасорбіту, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і цукрози, алкілглюкопіранозіди, алкілмальтопіранозіди, складні ефіри гліцерину і жирних кислот, алкілбензолсульфонові кислоти, алкілефіри карбонових кислот, алкіл- і арилефіри фосфорної кислоти, алкіл- і арилсульфати (складні ефіри), алкіл- і арилсульфонати (складні ефіри), складні ефіри алкілфенолів і фосфорної кислоти, складні ефіри алкілфенолів і сірчаної кислоти, алкіл- і арилфосфати, алкілполіцукриди, алкіламінітоксилати, конденсати алкілнафталінсульфонатів з формальдегідом, сульфосукцинати, лігносульфонати, цетоолеїлового спирту етоксилати, конденсовані нафталінсульфонати, диалкілсульфосукцинати, етоксильовані нонілфеноли, складні ефіри етиленгліколя, алкоксилати жирних спиртів, гідрогенізовані тверді алкіламіни, моноалкілсульфосукцинамати, нонілфенол етоксилати, натрію олеїл-N-метилтаурат, тверді алкіламіни, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти. Переважно, поверхнево-активну речовину вибирають з наступних речовин: натрію лаурилсульфат, натрію стеарилсульфат, натрію цетилсульфат, натрію цетостеарилсульфат, натрію докузат, натрію дезоксихолат, натрієва сіль N-лауроїлсаркозину, гліцерилмоностеарат, гліцерин дистеарат, гліцерилпальмитостеарат, гліцерилбегенат, гліцерил каприлат, гліцерилолеат, бензалконію хлорид, цетилтриметиламонію бромід, цетилтриметиламонію хлорид, цетримід, цетилпіридинію хлорид, цетилпіридинію бромід, бензетонію хлорид, ПЕГ 40 стеарат, ПЕГ 100 стеарат, полуксамер 188, полуксамер 338, полуксамер 407, поліоксил-2-стеариловий ефір, поліоксил-100-стеариловий ефір, поліоксил-20-стеариловий ефір, поліоксил-10-стеариловий ефір, поліоксил-20-цетиловий ефір, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 61, полісорбат 65, полісорбат 80, поліоксил-35-касторова олія, поліоксил-40-касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-касторова олія, поліоксил-200-касторова олія, поліоксил-40-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-60-касторова олія, поліоксил-100-гідрогенізована касторова олія, поліоксил-200-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, нонілфенол етоксилат (ПОЕ-30), тристирилфенол етоксилат, поліоксиетилена (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), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс(2-гідроксиетил)алкіламіни жирного ряду.

Переважно, полімер вибирають з наступного списку: полівінілпіролідони (ПВП), полівініловий спирт, полімери на основі акрилової кислоти і 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.), 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 і тверді розмелювальні тіла. Використовуваний у цьому описі винаходу термін "хімічно інертні" означає, що розмелювальні тіла не вступають у хімічну реакцію з біологічно активним матеріалом або подрібнюючим середовищем.

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

Бажано, щоб розмелювальні тіла мали будь-яку з різноманітних гладких, правильної форми, плоских або скривлених поверхонь і не мали гострих або виступаючих країв. Наприклад, підходящі розмелювальні тіла можуть мати еліптичну, овальну, сферичну форму або форму
10 прямого циліндра. Переважно, розмелювальні тіла мають форму, обрану з наступних (одну або кілька): бусини, кулі, сфери, палички, прямі циліндри, барабани або прямі напівциліндри (тобто прямі циліндри з напівсферичними торцями того ж радіуса, що й циліндр). Залежно від природи біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, розмелювальні тіла, бажано, мають середній діаметр часток (тобто "розмір часток") приблизно від 0,1 мм до 30 мм, більш
15 бажано - приблизно від 1 мм до 15 мм, ще більш бажано - приблизно від 3 мм до 10 мм.

Розмелювальні тіла можуть містити різні речовини, такі як кераміку, скло, метал або полімерні композиції певної форми. Підходящими розмелювальними тілами, як правило, є сферичні тіла, що мають, як правило, гарну твердість (тобто 60-70 за шкалою С при визначенні твердості за методом Роквелла), сферичністю, стійкістю до стирання, і вузьким розподілом по
20 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, з широкого спектра кераміки, бажано, яка має достатню твердість і міцність на розлам для запобігання сколовши або розламів під час розмелювання, а також досить високу густину. Підходящим значенням густини для
25 розмелювального середовища є густина у діапазоні приблизно від 1 до 15 г/см³, переважно, приблизно від 1 до 8 г/см³. Кращий керамічний матеріал можна вибрати з наступних: стеатит, алюмінію оксид, цирконію оксид, цирконій-кремній діоксид, стабілізований ітрієм цирконію оксид, стабілізований магнієм цирконію оксид, нітрид кремнію, карбід кремнію, стабілізований кобальтом карбід вольфраму тощо, а також, суміші зазначених речовин.

Кращим скляним розмелювальним середовищем служать скляні кульки (наприклад, бусини), що мають вузький розподіл за діаметром, довговічні, і що включають, наприклад, кульки з вапняно-силікатного скла без свинцю, і боросилікатного скла. Кращим полімерним розмелювальним середовищем служать переважно пластикові кульки, виготовлені з матеріалу, який можна вибрати з різноманітних асортиментів полімерних смол, що мають достатню
35 твердість і крихкість, що дозволяє уникати відколів і розламів під час розмелювання, і стійкість до стирання, що дозволяє звести до мінімуму стирання матеріалу розмелювальних тіл, що приводить до забруднення продукту, і без таких домішок, як метали, розчинники і залишки мономерів.

Полімерні смоли, що воліються, можна вибрати, наприклад, з полістиролів з поперечними зв'язками, таких як полістирол, поперечно зв'язаний дивінілбензолом, сополімерів стиrolу, поліакрилатів, таких як поліметилметакрилат, полікарбонатів, поліацеталей, полімерів і сополімерів вінілхлориду, поліуретанів, поліамідів, поліетіленів високої густини, поліпропіленів і т. п. Використання полімерних розмелювальних тіл для подрібнювання матеріалів до часток дуже маленького діаметра (на відміну від механохімічного синтезу) описується, наприклад, у
45 Патентах США №№ 5 478 705 і 5 500 331. Полімерні смоли, як правило, мають густину у діапазоні приблизно від 0,8 до 3,0 г/см³. Кращими є полімерні смоли з більш високою густиною. Як альтернативу можна використовувати розмелювальне середовище у вигляді композитних часток, що містять щільне ядро, до якого кріпиться полімерна смола.

Частки-ядра можна вибирати з речовин, відомих як придатні для виготовлення розмелювальних середовищ, таких як, наприклад, скло, оксид алюмінію, оксид цирконію-кремнію, оксид цирконію, нержавіюча сталь і т. п. Переважно, густина ядра перевищує
50 приблизно 2,5 г/см³.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу розмелювальне середовище виготовляється з феромагнітної речовини, що полегшує видалення забруднювачів, що
55 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 низкою до високої, але проблемою може виявитися
60 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 та низкою здатності давати забруднення, простоти очищення і високої твердості.

5 Сухе розмелювання

У процесі сухого розмелювання за даним винаходом біологічно активний матеріал і подрібнює середовище у вигляді кристалів, порошку тощо поєднують у підходящих співвідношеннях з великою кількістю розмелювальних тіл у камері помелу, що механічно струшують (з перемішуванням або без перемішування) з певною інтенсивністю протягом 10 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 15 використанні комбінації таких дій.

Під час розмелювання рух, що передається розмелювальним тілам, може привести до додавання зусиль зсуву 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 20 матеріалу і подрібнюючого середовища, впливає широкий спектр параметрів обробки, включаючи тип подрібнюючого апарата, інтенсивність створюваних сил, кінематичні аспекти процесу, розмір, густина, форма і склад розмелювальних тіл, вагове співвідношення між біологічно активним матеріалом і подрібнюючої сумішшю та розмелювальними тілами, тривалість розмелювання, фізичні властивості як біологічно активного матеріалу, так і 25 подрібнюючого середовища, атмосферу під час струшування, та ін.

Переважно, млин може повторно і безперервно докладати зусиль механічного здавлювання і зсуву до біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища. Підходящими млинами є, серед іншого: високоенергетичні кульові млини, піскові, бісерні або перлові млини, ковшові, планетарні млини, вібраційні кульові млини, багатоосні шейкери/міксери, кульові млини з 30 перемішуванням, горизонтальні невеликі млини, багатокольцеві млини тонкого подрібнювання і т. п., включаючи невеликі млини.

У бажаному варіанті здійснення цього винаходу сухе розмелювання здійснюється в кульовому млині. В іншому описі цього винаходу згадується сухе розмелювання з використанням саме кульового млина. Прикладами такого типу млинів служать млин тонкого помелу, конічний млин, баштовий млин, планетарний млин, вібраційний подрібнювач і кульовий 35 млин самопливного типу. Сухе розмелювання у відповідності зі способом, що є предметом цього винаходу, може здійснюватися також з використанням інших засобів, крім кульового млина. Наприклад, сухе розмелювання може здійснюватися також з використанням вихрового млина, рейкового млина, роликового млина або дробарки.

40 Біологічно активний матеріал

Біологічно активний матеріал містить активні сполуки, включаючи сполуки для використання у ветеринарії і медицині, такі як, серед іншого, фармацевтично активні речовини тощо. Біологічно активний матеріал зазвичай є матеріалом, від якого фахівці в даній галузі очікують гарної розчинності. Біологічно активний матеріал може бути традиційною активною речовиною 45 або ліками, хоча спосіб обробки, що є предметом цього винаходу, може застосовуватися до препаратів або засобів, які вже мають частки меншого розміру, ніж їх відповідні традиційні форми. Біологічно активним матеріалом, що підходить для використання в цьому винаході, служить напроксен. 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 50 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 55 при типовому сухому розмелюванні без охолодження, які можуть перевищувати 80 °С. Тому матеріали, що мають температуру плавлення 80 °С і вище, дуже підходять для використання в цьому винаході. При використанні біологічно активних матеріалів з нижчою температурою плавлення, млин можна охолоджувати, дозволяючи обробляти матеріали зі значно нижчою температурою плавлення способом, що є предметом цього винаходу. Наприклад, у простому 60 млині з водяним охолодженням підтримується температура не вище 50 °С, а ще нижчу

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

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

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

Оброблений біологічно активний матеріал

Переважаю, 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. Переважаю, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, мають середній розмір часток, що визначається 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. Переважаю, біологічно активні матеріали, оброблені способами, що є предметом цього винаходу, містять частки біологічно активного матеріалу, для якого значення D_x гранулометричного розподілу, вимірюване за об'ємом часток, становить величину, що дорівнює або є меншою однієї з наступних величин: 10000 нм, 5000 нм, 3000 нм, 2000 нм, 1900 нм, 1800 нм, 1700 нм, 1600 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм і 100 нм, де x дорівнює або більше 90. Такі значення діаметра часток відносяться до часток, або повністю диспергованим, або частково агрегованим.

Агломерати біологічно активного матеріалу після обробки

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

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

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

Час обробки

Переважаю, 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 і до підвищення рівня небажаного забруднення. Підходящу швидкість струшування і загальний час розмелювання підбирають залежно від типу і розміру млина, а також, залежно від подрібнюючого середовища, співвідношення між вагою біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища 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, все подрібнююче середовище.

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

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

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

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

Істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу (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, використовуваного у вигляді зазначених ліків.

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

Аналогічно, істотною перевагою цього винаходу є те, що певні подрібнюючі середовища, що підходять для використання в реалізації способу, що є предметом цього винаходу (оскільки вони фізично руйнуються в бажаному ступені в умовах сухого розмелювання), є також підходящими для використання в сільськогосподарських хімічних композиціях. Якщо спосіб, що є предметом цього винаходу, не включає повний поділ подрібнюючого середовища і біологічно активного матеріалу, цей винахід охоплює способи виробництва сільськогосподарських хімічних композицій, що включають як біологічно активний матеріал, так і, принаймні, частину розмеленого подрібнюючого середовища, отримані такими способами сільськогосподарські хімічні композиції та способи використання таких композицій. Сільськогосподарська хімічна композиція може містити тільки біологічно активний матеріал у суміші з подрібнюючим середовищем або, більш бажано, біологічно активний матеріал і подрібнююче середовище в комбінації з одним або кількома прийнятними носіями, а також будь-якими бажаними допоміжними речовинами або аналогічними засобами, звичайно використовуваними для

приготування сільськогосподарських хімічних композицій. У певному варіанті цього винаходу подрібнює середовище підходить для використання в ліках і добре відділяється від біологічно активного матеріалу методами, що не залежать від розміру часток. В одному з варіантів здійснення цього винаходу подрібнює 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 подрібнює 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 одного з предметів цього винаходу, подрібнює середовище відділяється від часток біологічно активного матеріалу. Якщо подрібнює середовище не повністю розмелюється, немелене подрібнює середовище відділяється від біологічно активного матеріалу. За іншим предметом цього винаходу, принаймні, частина розмеленого подрібнюючого середовища відділяється від часток біологічно активного матеріалу. Розмелювальні тіла повинні мати істотну 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 подрібнює 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, подрібнює середовище підбирається так, щоб вступати в механохімічну реакцію. Такою реакцією може бути перетворення вільної основи або кислоти в сіль або навіпки.

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 розмелювальних тіл і перед етапом використання зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища у виготовленні ліків, спосіб, що є предметом цього винаходу, може включати етап видалення частини подрібнюючого середовища з зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища для одержання суміші, збагаченої біологічно активним матеріалом; і етап використання зазначеної суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища у виготовленні ліків, зокрема, включає етап використання суміші біологічно активного матеріалу і подрібнюючого середовища, збагаченого біологічно активним матеріалом, у виготовленні ліків.

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

В іншому варіанті здійснення цього винаходу в суміш для розмелювання вводиться також засіб, що полегшує розмелювання, або комбінація засобів, що полегшують розмелювання. Такі засоби, що полегшують розмелювання, що підходять для використання в цьому винаході, вибирають із наступних речовин: розріджувачі, поверхнево-активні речовини, полімери, зв'язувальні речовини, наповнювачі, мастила, підсолоджуючі добавки, смакові добавки, консерванти, буферні речовини, зволожуючі засоби, розпушувачі, шипучі засоби, засоби, які можуть входити до складу ліків, включаючи тверді форми дозування або інші допоміжні речовини, необхідні для спеціальної доставки ліків, такі як засоби і середовища, перераховані 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 видаляється частина всього подрібнюючого середовища, то відносна концентрація фармацевтично прийнятих матеріалів у композиції може бути значно вище залежно від кількості подрібнюючого середовища, що видаляється. Наприклад, якщо видаляється все подрібнююче середовище, концентрація часток у препараті може наближатися до 100 % за вагою (залежно від наявності засобів, що полегшують розмел).

Композиції, одержувані відповідно до цього винаходу, не обмежуються включенням одного виду фармацевтично прийнятих матеріалів. Тому в композиції можуть бути присутніми кілька видів фармацевтично прийнятих матеріалів. Якщо в композиції присутні кілька видів фармацевтично прийнятих 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 прийнятих 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 прийнятим матеріалом, у даному винаході передбачене використання традиційних середовищ і засобів у виробництві фармацевтичних композицій. Фармацевтично прийнятні носії за даним винаходом можуть включати одне або кілька з наступних речовин:

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

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

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

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

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

(6) смакові добавки; і/або

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

(8) буферні розчини; і/або

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

(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

5 (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

10 (13) інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Ліки, що є предметом цього винаходу, придатні для лікування тварин, і, зокрема, людини, як правило, повинні бути стійкими в умовах виготовлення і зберігання. Ліки, що є предметом цього винаходу, що містять біологічно активний матеріал, можуть виготовлятися у вигляді твердої речовини, розчину, мікроемульсії, ліпосом або інших упорядкованих структур, що підходять для високих концентрацій ліків. Фактичні рівні доз біологічно активного матеріалу в ліках, що є предметом цього винаходу, можуть змінюватися відповідно до характеру біологічно активного матеріалу, а також, з урахуванням можливого підвищення ефективності завдяки перевагам забезпечення і використання біологічно активного матеріалу (наприклад, підвищеної розчинності, швидшого розчинення, збільшення площі поверхні біологічно активного матеріалу тощо). Так, використовуваний у цьому описі винаходу термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості біологічно активного матеріалу, необхідного для одержання терапевтичної реакції у тварини. Кількості, ефективні при такому використанні, залежать від: бажаного терапевтичного ефекту, методу введення ліків, концентрації біологічно активного матеріалу в ліках, бажаних тривалості лікування, стадії і ваги захворювання, ваги і загального стану здоров'я пацієнта, і думки лікаря, що виписує ліки. В іншому варіанті здійснення цього винаходу біологічно активний матеріал, іноді разом з подрібнюючим середовищем або, принаймні, порцією подрібнюючого середовища, відповідно до цього винаходу, може поєднуватися в ліках з іншим біологічно активним матеріалом або навіть таким самим біологічно активним матеріалом. В останньому випадку можуть бути отримані ліки, що забезпечують різну швидкість вивільнення активної речовини - швидке вивільнення з біологічно активного матеріалу і пізніше вивільнення з біологічно активного матеріалу з більшими частками.

Фармакокінетичні властивості композицій напроксену

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 напроксену, що є предметом цього винаходу, виявляють швидшу терапевтичну дію.

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

Підвищена біодоступність

Композиції напроксену, що є предметом цього винаходу, виявляють підвищену біодоступність (AUC), і їх можна вводити в менших дозах у порівнянні з раніше відомими традиційними композиціями, що вводяться в такій самій дозі. Будь-яка лікарська композиція може мати побічні ефекти. Таким чином, зниження дози ліків при досягненні такого ж або кращого терапевтичного ефекту, як і при використанні більш високих доз традиційних композицій, є бажаним. Такі більш низькі дози можна призначати при використанні композицій, що є предметом цього винаходу, оскільки такі композиції демонструють кращу біодоступність у порівнянні з традиційними лікарськими препаратами, що забезпечує можливість використання менших доз ліків для одержання бажаного терапевтичного ефекту.

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

Цей винахід охоплює композиції напроксену, що відрізняються тим, що на фармакокінетичні характеристики таких композицій не робить 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 у всмоктуванні композиції напроксену 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 напроксену 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 напроксену за цим винаходом менше, ніж $T_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції, прийнятої в такій самій дозі. Краща композиція напроксену, 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 напроксену, що є предметом цього винаходу, більше, ніж $C_{\text{макс}}$ для традиційної лікарської композиції, прийнятої в такій самій дозі. Краща композиція напроксену, 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 напроксену, що є предметом цього винаходу, більше, ніж AUC для еквівалентної традиційної лікарської композиції, прийнятої в такій самій дозі. Краща композиція напроксену, 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 одержує в момент часу "нуль" одну оральну дозу (наприклад, 300 мг) випробуваного препарату або композиції, як правило, приблизно о 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 години після прийому. Якщо другий випробуваний склад випробовується на тих же пацієнтах, перед призначенням другого складу має пройти не менше ніж 7 днів. Плазму відокремлюють від крові центрифугуванням, і у виділеній плазмі визначають вміст композиції за допомогою вискоєфективної 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 в такому середовищі у зваженому стані. Чим менше діаметр часток, тим вище ймовірність того, що препарат буде мати бажані фармакокінетичні характеристики.

Таким чином, композиція напроксену, що є предметом цього винаходу, після призначення пацієнтові, забезпечує кращі фармакокінетичні і/або фармакодинамічні характеристики в порівнянні зі стандартною композицією порівняння напроксену 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 тваринам, включаючи людину, будь-яким фармацевтично прийнятним способом, таким як орально, ректально, інгаляційно, внутрівагінально, місцево (порошки, мазі або краплі), черезшкірно, парентерально, внутрішньовенно, внутріперитонеально, внутрім'язово, під язик або розпиленням (спрей) у роті або в носі. Тверді форми дозування для орального прийому включають капсули, пігулки, 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 % до 75 %, дозволить одержати фармацевтично прийнятну нетоксичну оральну композицію.

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

Для аерозольного застосування ліки, що є предметом цього винаходу, переважно, поставляються разом з поверхнево-активною речовиною або полімером і речовиною, що розпорошує. Поверхнево-активна речовина або полімер, звичайно ж, повинні бути нетоксичними і, переважно, розчинними в розпорошуючій речовині. До таких засобів відносяться складні ефіри або часткові складні ефіри жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, таких як ефіри капронової, каприлової, лауринової, пальмітинової, лінолевої, ліноленової, олеостерої і олійної кислот і аліфатичних багатоатомних спиртів або циклічних ангідридів. Можуть використовуватися змішані ефіри, такі як змішані або природні гліцериди.

Поверхнева речовина або полімер може становити від 0,1 % до 20 % за вагою композиції, переважно - від 0,25 % до 5 %. Залишок композиції, звичайно, становить розпорошуючу речовину. При бажанні може вводиться також носій, наприклад, лецитин для ліків, що вводяться в ніс.

Ліки, що є предметом цього винаходу, можуть також призначатися у вигляді ліпосом, що служать для доставки активного засобу в певну тканину, таку як лимфоїдна тканина, або в певні клітки. Ліпосоми включають емульсії, пінки, міцели, нерозчинні моношари, рідкі кристали, фосфоліпідні дисперсії, пластинчасті шари тощо. У таких препаратах композиція зі складною мікроструктурою включається як складова частина ліпосом, сама по собі або разом з молекулою, що зв'язується з іншими терапевтичною або імуногенною композиціями. Як описувався вище, біологічно активний матеріал може входити до складу твердої форми

дозування (наприклад, для орального призначення або для супозиторіїв) разом з подрібнюючим середовищем або, принаймні, певною порцією подрібнюючого середовища. У такому випадку, додавання стабілізуючих засобів може не знадобитися взагалі або знадобитися лише в невеликому ступені, тому що подрібнююче середовище може ефективно виступати в ролі

5 твердотілого стабілізатора.

Проте, 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.

10 Терапевтичне використання

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

15 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 очей. Тобто., біологічно активний матеріал може входити до складу препарату, призначуваного для введення в око у вигляді водної суспензії у фізіологічному розчині солі, або

20 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.

25 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

30 цього опису винаходу, а наводиться для ілюстрації способів і композицій, що є предметом цього винаходу.

Приклади

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

40 обмежують обсяг процесів і композицій, що є предметом цього винаходу.

У прикладах використовувалися такі матеріали

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

45 В експериментах по розмелюванню 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.

50 Млин тонкого помелу

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

60 подрібнюючого середовища.

Середні за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання здійснювали в млині тонкого помелу 1HD Union Process з камерою розмелювання ємністю 1 л або в млині тонкого помелу 1S Union Process з камерою розмелювання ємністю 750 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 розмелювання 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.

Великі за об'ємом експериментальні тонкі розмелювання 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: 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) із 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 розмели 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 °C. Швидкість обертання млина змінювалася циклічно: 1300 об./хв. протягом двох хвилин і 500 об./хв. протягом 0,5 хвилин, тощо. Після завершення розмелювання вміст млина видаляли через кран із ґратами, що затримують подрібнююче середовище.

Більші за об'ємом експериментальні розмели здійснювали також у млині Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Німеччина) з камерою розмелювання ємністю 100 л. У якості подрібнюючого середовища використовували 100 кг кульок діаметром 3/16" з нержавіючої сталі. Порошок (11 кг) додавали в камеру розмелювання, що вже містила подрібнююче середовище, через вхідний отвір. Розмелювання здійснювали при охолодженні млина водою при температурі 18 °C протягом 20 хв., використовуючи циклічний режим, еквівалентний 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 таблиць даних. Основні варіанти представлені в Таблиці А.

Вимірювання діаметра часток

Гранулометричний аналіз проводили з використанням пристрою Malvern Mastersizer 2000, обладнаного насосом Malvern Hydro 2000S. Використовувалися наступні установки: час вимірювання: 12 секунд, кількість циклів вимірювання: 3. Остаточний результат одержували як середнє із трьох вимірювань.

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

Рентгенівська дифракція

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

Таблиця А

Варіанти умов розмелювання

Варіант	Тип млина	Швидкість розмелювання (об./хв.)	Розмір елементів подрібнюючого середовища (дюйм)	Маса подрібнюючого середовища (кг)	Швидкість вивантаження
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	

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

Таблиця В

Зміни умов при вимірюванні діаметра часток

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

Скорочення:

HCl: соляна кислота

Nap: напроксен кислота

5 PSD: розподіл часток за розміром (гранулометричний аналіз)

PVP (ПВП): полівінілпіролідон

RI: коефіцієнт переломлення

Rpm: обороти за хвилину

SLS: натрію лаурилсульфат

10 SSB: кульки з нержавіючої сталі

XRD: рентгенівська дифракція

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

Таблиця С

Скорочення, використовувані для активних фармацевтичних інгредієнтів

Назва активного фармацевтичного інгредієнта	Скорочення
2,4- дихлорфеноксиоцтова кислота	2,4D
Антрахінон	ANT
Целекоксиб	CEL
Цилостазол	CIL
Ципрофлоксацин	CIP
Креатиніну моногідрат	CRM
Циклоспорин А	CYA
Диклофенак, кислота	DIC
Гліфосфат	GLY
Галусульфурон	HAL
Індометацин	IND
Манкозєб	MAN
Мелоксикам	MEL
Напроксен	MTX
Метсульфурон	MET
Напроксен, кислота	NAA
Напроксен натрій	NAS
Прогестерон	PRO
Салбутамол	SAL
Сульфур (сірка)	SUL
Трибенуран	TRI

Таблиця D

Скорочення, використовувані для допоміжних речовин

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 Е

Скорочення, використовувані для поверхнево-активних 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
Мікрокристалічна целюлоза	MCC
Полоксамер 407	P407
Поліетиленгліколь 3000	P3000
Поліетиленгліколь 8000	P8000
Поліетиленгліколь 40 стеарат	P40S
Полівінілпіролідон (коллідон 30)	PVP
Примелоза	PML
Примоел	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

Приклад 1: Розмелювання з використанням млина Spex

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

Таке розмелювання показує, що додавання невеликої кількості поверхневої речовини до середовища для розмелювання (матриці) приводить до одержання дрібніших часток у порівнянні з 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 й перетворюється в напроксен кислоту. На Фігурі 1H представлені дані рентгенівської дифракції, що демонструють таке перетворення.

Інші зразки, такі як CB-CR, показують приклади того, що поверхнево-активні речовини, придатні для використання із 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, отже, розмір часток активної речовини, що має високу розчинність у воді, можна виміряти при обережному підході до вимірювань.

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

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

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

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

Приклад 3: використання другої матриці

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

Зразки 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 трохи менший розміру часток зразка A, виявилася значна відмінність у кількості матеріалу, що дістається з 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 розмелювання 13 % індометацину показало, 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 менше за дані для % < 500 нм, % < 1000 нм і % < 2000 нм.

Зразки D-F представляють три розмелювання індометацину. Зразок D містив усього 1 % додецилсульфату натрію як поверхнево-активну речовину. Зразки 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 із 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 розмелюванням без поверхнево-активної речовини при інших ідентичних умовах. Зразки С і D (Фігура 6А) представляють напроксен, кислоту, розмелену в маніті з виходом 92 % і 23 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно. Зразки S і AL (Фігура 6У і С) представляють те ж саме для гліфосату з виходами 95 % і 26 %, відповідно. Зразки AI і AJ (Фігура 6У) представляють ципрофлоксацин, розмелений з виходом 94 % і 37 % у випадку розмелювання з і без поверхнево-активної речовини, відповідно, зразки AM і AN (Фігура 6С) – 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 поверхнево-активної речовини при інших ідентичних умовах. Зразки С і D (Фігура 6А) демонструють D(0,5) на рівні 0,181 і 0,319 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, а зразки AM і AN (Фігура 6С) - значення D(0,5) 0,205 і 4,775 у випадку розмелювання з поверхнево-активною речовиною або без неї, відповідно.

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

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

Деякі з отриманих значень розміру часток на Фігурах 6 А-С були перетворені в середній розмір часток, що визначається 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 одержання середнього розміру часток, визначеного за кількістю часток.

Приклад 7: напроксен

Напроксен 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, Н 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 и зразка Н зі зразком Г показує, що додавання одної або кількох поверхнево-активних речовин дозволяє одержувати частки меншого розміру. Інші зразки розмелювання, такі як зразки С-Е, показують, що напроксен 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 вироблення 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 N 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 О 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 й 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 низки активних речовин, матриць і поверхнево-активних речовин. Подробиці такого розмелювання наведені на Фігурах 9 А-В із зазначенням розподілу часток перемеленого матеріалу по розмірах.

Наступні приклади показують підвищення виходу при розмелюванні активної речовини в млині тонкого помелу 1S ємністю 1,5 галону разом з поверхнево-активною речовиною в порівнянні з розмелюванням без поверхневої активної речовини при інших ідентичних умовах. Зразки J і N (Фігура 9А) представляють вихід 51 % і 80 % при розмелюванні під час відсутності та у присутності поверхнево-активної речовини, відповідно. Зразки K і Р (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 контрольний розмел під час відсутності поверхнево-активної речовини (зразок М, Фігура 9 А) не дав 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 за інших ідентичних умов. 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 Р (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 одержання 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 й почали знову, але млин працював усього 3 хвилини до наступної зупинки. Після цього млин розібрали, але в ньому не було знайдено слідів спікання порошку з утворенням твердого осаду. Однак, порошок давав відчуття зернистості і блокував подрібнююче середовище та вісь так, що вона не оберталася. Подрібнююче середовище зважили, і на ній був виявлений осад 150 г порошку, що прилип до подрібнюючого середовища і утрудняє рух. Потім

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

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

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

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

Приклад 10: розмелювання великих порцій 25/11 кг

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

20 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 з млинами Simoloyer, що працюють як горизонтальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу

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

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

Представлені дані показують, що описаний тут винахід можна використовувати з млинами S-30, що працюють як вертикальний млин тонкого помелу. Особливо слід звернути увагу на 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 розмелюванням напроксену, кислоти, у маніті без поверхнево-активної речовини (Зразок ДО, 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 розмелюванню, використані в цьому винаході, не розчиняються у воді. Прикладами таких засобів служить мікрокристалічна целюлоза і такі розпушувачі як кроскармелоза і 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 на те, що розмір часток з зазначенням характеристик розмелювання наведений для нефільтрованого матеріалу. Розмір часток, наведений у рядках, у

60

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 розмелювання. У зразку Е в порошок проникнули 5 % (за вагою) МКЦ, а в зразку F - 9 % (за вагою). Після впровадження МКЦ розмір часток значно збільшився. Потім ці зразки (Е і F) відфільтрували й повторно виміряли розмір часток у них. Після фільтрування розмір часток виявився таким же, як і в зразку С (вихідному матеріалі). Кількісний аналіз зразків Е-Н указує на те, що фільтрування не видаляє напроксен значно. Комбінація даних вимірювань 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-L з використанням ВЕРХ також показав малі втрати напроксену під час фільтрування.

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

Таблиця 12

Кількісне визначення напроксену методом ВЕРХ у зразках до і після фільтрування

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

Приклад 13: Виготовлення капсул з наночастками фармацевтичного препарату

Приклад 13(а) Виготовлення препарату наночасток напроксену (200 мг) у капсулах.

Об'єднали 9 партій розмеленого порошку наночасток напроксену (Приклад 9, зразок Z-АН), утримували вальцями, обробили в Quadra® Comil® і вклали в капсули. Для кожної партії для розмелювання вкладали по 334 г напроксену, 599 г маніту, 9,55 г повідону K30 і 9,55 г натрію лаурилсульфату в 8-чвертьоборотний V-подібний блендер і перемішували протягом 10 хвилин для одержання порошку приблизного складу: 35 % напроксену, 63 % манітолу, 1 % повідону K30 і 1 % натрію лаурилсульфату.

Отримані суміші потім розмелювали окремо, і під час процесу розмелювання періодично вивантажували немелений матеріал і зразки і реєстрували кількість такого матеріалу і зразків. Після завершення кожного окремого розмелювання в кожну суміш додавали певну кількість кроскармелози натрію. Кількість доданої кроскармелози натрію ґрунтувалася на теоретичній кількості розмеленого порошку, що залишається в млині, так щоб остаточна концентрація кроскармелози натрію в порошку була б 5,38 % (за вагою) після додавання розрахованої кількості. Після додавання кроскармелози натрію в млин тонкого помелу млин запускали на 2

хвилини. Мелений порошок після вивантаження із млина мав зразковий склад: 33,11 % напроксену, 59,61 % манітолу, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 0,95 % повідону К30 і 5,38 % кроскармелози натрію.

Матеріали, отримані зі зразків Z-АН Прикладу 9, поєднували в V-подібному блендері ємністю 1 куб. фут і перемішували 20 хвилин. Перемішаний порошок утрамбовували на вальцях Freund Model TF-156 (швидкість обертання шнеків = 13,4, швидкість обертання вальців = 4,1, тиск = 55 кг/см²). Цей порошок обробляли приблизно 55 хв і одержували стрічки товщиною 2,3 і 2,7 мм. Утрамбовані на вальцях стрічки вручну руйнували і подавали в бункер Quadro® Comil® 197, обладнаний ситом з діаметром отворів 1143 мкм з прокладкою товщиною 0,225 дюйма, що обертається зі швидкістю 2000 об./хв... Чистий вихід розмеленого гранульованого матеріалу склав 4,183 кг.

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

Приклад 13(b) Виготовлення препарату наночасток індометацину (20 мг) у капсулах.

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

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

Після завершення додавання розчину повідону і води мокрі гранули розкладали на викладені папером піддони шаром приблизно ½ дюйма та сушили в сушильній шафі при 70 °C приблизно 1 годину. Потім гранули вручну просівали крізь ручне сито з діаметром чарунок 10 меш і розкладали викладені папером піддони для додаткового висушування. Гранули сушили протягом ще однієї години і потім випробовували величину втрат при сушінні; втрати при сушінні склали 1,987 %. Висушені гранули обробляли в млині Quadra CoMill (сито 20 меш, прокладка - 0,225 дюйма) при 2500 об./хв. і одержували 689,9 г мелених гранул остаточного складу: 12,60 % індометацину, 62,50 % лактози моногідрату, 20,86 % винної кислоти, 0,95 % натрію лаурилсульфату, 3,09 % повідону К30.

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

Приклад 13(c) Виготовлення препарату наночасток індометацину (40 мг) у капсулах.

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

Для виробництва партії гранул А розмелений порошок індометацину (750,0 г, Приклад 9, зразок U) вкладали в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зсуву. Окремо готували 30 % розчин повідону К30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,6 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 9 хвилин за допомогою перистальтичного насоса. Потім до суміші для гранулювання додавали ще 20 г очищеної води.

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

Для виробництва партії гранул В розмелений порошок індометацину (731,6 г, Приклад 9, зразок V і 18,4 г, Приклад 9, зразок U) вкладали в гранулятор KG-5 з великим зусиллям зсуву. Окремо готували 30 % розчин повідону К30 в очищеній воді шляхом розчинення 47,8 г повідону в 111,5 г очищеної води. Гранулятор працював зі швидкістю обертання робочого колеса 250 об./хв. і швидкістю обертання подрібнювача 2500 об./хв. Порцію розчину повідону (80,3 г) вводили в гранулятор протягом приблизно 10 хвилин за допомогою перистальтичного насоса.

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

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

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

Приклад 13(d) Виготовлення препарату наночасток мелоксикаму (7,5 мг) у капсулах.

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

Приклад 14: Розчинення

Приклад 14(a). Швидкість розчинення розмеленого напроксену

Розчинення капсул з розмеленим напроксом (200 мг) і комерційних пігулок напросин® по 250 мг (напроксен) (компанії "Roche Pharmaceuticals", Inc., США) визначали за допомогою устаткування для визначення швидкості розчинення, визначеного як апарат II (лопатевий) у Фармакопеї США, зі швидкістю мішалки 50 об./хв. Середовищем для розчинення служили 900 мл 0,3 % розчин натрію лаурилсульфату в 0,1 М натрію фосфатному буфері з pH 5. Температура посудини для розчинення була 37 °C. Капсули відважували за допомогою занурюваного дровового пристрою. Проводили вимірювання для шести випробуваних зразків і одержували середнє значення для кожного аналізованого моменту часу. У кожний установлений момент часу відбирали по 1 мл зразка з кожної посудини для розчинення, фільтрували крізь фільтр з діаметром пор 0,45 мкм і аналізували методом ВЕРХ.

Дані, наведені в Таблиці 14a (нижче) демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 14a

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

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

Отримані результати показують, що розмелений напроксен у капсулах розчиняється швидше й більш повно, ніж комерційний препарат порівняння напроксену. Фахівці в даній галузі добре розуміють переваги швидкого розчинення - більше активної речовини виявляється

доступною у будь-який даний момент часу. Інакше кажучи, таку ж кількість розчиненого напроксену можна одержати при вихідно меншій дозі розмеленого напроксену, ніж при вихідно більшій дозі препарату порівняння напроксену, необхідної для досягнення такої ж кількості розчиненого напроксену. Крім того, як показують ці результати, препарат порівняння напроксену не досягає повного розчинення навіть у кінцевий момент часу експерименту, а розмелений напроксен досягає 90 % розчинення протягом 20 хвилин і, в основному, повністю розчиняється до моменту часу 45 хвилин після початку експерименту. Таким чином, менша доза розмеленого напроксену дає таку кількість розчиненого напроксену, для одержання якого знадобилася б більша доза препарату порівняння напроксену.

Приклад 14(b). Швидкість розчинення меленого індометацину

У цьому прикладі порівнюється швидкість розчинення нанопрепаратів, що є предметом цього винаходу, по 20 мг і 40 мг, (Приклади 13(b) і 13(c)) і комерційного препарату порівняння індометацину за Фармакопеею США, капсули по 25 мг (Mylan Pharmaceuticals Inc). Розчинення здійснювали за допомогою апарата I (з кошиками) за Фармакопеею США <711>. Середовищем для розчинення (900 мл при 37 °C) служив 100 мМ буферний розчин лимонної кислоти (pH 5,5±0,05). Апарат перемішували при 100 об./хв. Відбір проб робили через 5, 10, 20, 30, 45 і 60 хвилин плюс додатковий час 75 хвилин (250 об./хв.). Відбирали зразки по 8 мл і фільтрували крізь фільтр із полівинилфториду з діаметром пор 0,45 мкм. Кількісний аналіз зразків проводили методом спектроскопії в УФ і видимій області на довжині хвилі детектування 319 нм. Дані, наведені в Таблиці 14b (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

Таблиця 14b

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

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

Отримані результати показують, що розмелений до наночасток індометацин у капсулах розчиняється швидше і повніше, ніж комерційний препарат порівняння індометацину. Такі ж капсули випробовувалися в клінічних випробуваннях на людях in-vivo (як описано в патентній заявці "Новітній препарат індометацину", поданої як РСТ/AU2010/____, що претендує на пріоритет тимчасової заявки AU 2009901740). Це випробування (у групі, що приймала ліки натще) показали, що нанопорошок індометацину по 20 мг і 40 мг починає діяти швидше, ніж комерційний препарат порівняння (50 мг) ($T_{\text{макс}} = 1,1$ години для нанопорошку по 20 мг і 1,25 годин для нанопорошку по 40 мг, і 2,0 години для препарату порівняння по 50 мг), і нанопорошок індометацину по 40 мг має більш високе значення $C_{\text{макс}}$ у порівнянні з комерційним препаратом порівняння (50 мг) ($C_{\text{макс}} = 2995$ нг/мл для нанопорошку по 40 мг, і 2652 нг/мл для препарату порівняння по 50 мг). Такі дані, отримані in-vivo, показують, що випробування швидкості розчинення in-vitro є показовим для характеристики нестероїдних протизапальних препаратів, виготовлених з використанням цього винаходу.

Приклад 14(c). Швидкість розчинення розмеленого мелоксикаму

У цьому прикладі рівняється швидкість розчинення нанопрепарату, що є предметом цього винаходу (Приклад 13(d)) і двох комерційних препаратів порівняння мобікокс®, пігулки по 7,5 мг і мобік®, капсули по 7,5 мг (Both Boehringer Ingelheim). Розчинення здійснювали за допомогою апарата II (лопатевого) за Фармакопеею США <711>. Середовищем для розчинення (500 мл при 37 °C) служив 100 мМ фосфатний буферний розчин (pH 6,1), що містить 0,1 % (ваг./ваг.) натрію лаурилсульфату. Апарат перемішував при 50 об./хв. Відбір проб робили від 5 до 60

хвилин. Відбирали зразки по 1 мл і фільтрували крізь фільтр з діаметром пор 0,45 мкм, проводили кількісний аналіз зразків методом ВЕРХ із детектуванням при довжині хвилі 362 нм. Дані, наведені в Таблиці 14с (нижче), демонструють відсоток розчинення активної речовини в кожному зразку в певні моменти часу.

5

Таблиця 14с

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

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

Отримані результати показують, що розмелений до наночасток мелоксикам у капсулах розчиняється швидше і більш повно, ніж комерційний препарат порівняння мелоксикаму. Такі ж капсули випробовувалися в клінічних випробуваннях на людях in-vivo (як описано в патентній заявці "Новітній препарат індометацину", поданий як РСТ/AU2010/____, що претендує на пріоритет тимчасової заявки AU 2009901742). Це випробування (у групі, що приймала ліки натще) показали, що нанопорошок мелоксикаму по 7,5 мг починає діяти швидше, ніж комерційний препарат порівняння ($T_{\text{макс}} = 2,0$ години для нанопорошку й 5,0 годин для препарату порівняння), і нанопорошок мелоксикаму має більш високе значення $C_{\text{макс}}$ у порівнянні з комерційним препаратом порівняння ($C_{\text{макс}} = 1087$ нг/мл для нанопорошку і 628 нг/мл для препарату порівняння). Такі дані, отримані in-vivo, показують, що випробування швидкості розчинення in-vitro є показовим для характеристики нестероїдних протизапальних препаратів, виготовлених з використанням цього винаходу.

Приклад 15: Біодоступність розмеленого напроксену

Цей приклад описує перехресне дослідження із чотирма періодами відносної біодоступності напроксену, нанопорошку в капсулах (по 200 мг), при використанні разової дози на повний шлунок і натще за участю здорових добровольців.

У фармакокінетичному дослідженні, описаному в цьому прикладі, використовується напроксен, нанопорошок у капсулах, виготовлений так, як описано в Прикладі 13.

Напросин[®] (напроксен) - це нестероїдні протизапальні ліки, що мають знеболюючу і жарознижуючу дію. Механізм дії напроксену в аніонній формі, так само як і механізм дії інших нестероїдних протизапальних ліків, не повністю ясний, але може бути пов'язаний з інгібуванням простагландинсинтези.

Напроксен швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і досягає біодоступності in vivo на рівні 95 %. Час напіввиведення напроксену змінюється від 12 до 17 годин. Після прийому пігулок напросину[®] максимальні рівні ліків у плазмі досягаються через 2 - 4 години. Обсяг розподілу напроксену становить 0,16 л/кг. При використанні терапевтичних рівнів напроксену, він більш ніж на 99 % зв'язується з альбуміном.

Напроксен активно метаболізується до про-деметилнапроксену, і ні вихідна молекула, ні метаболіти не indukують метаболізуючих ферментів. Як напроксен, так і про-деметилнапроксен далі метаболізуються до відповідних метаболітів, сполучених з ацилглюкуронідами. Кліренс напроксену дорівнює 0,13 мл /хв/кг. Приблизно 95 % від прийнятої дози напроксену виводяться із сечею, насамперед, у вигляді напроксену (<1 %), 0-деметилнапроксену (<1 %) або їх кон'югатів (від 66 % до 92 %). Час напіввиведення напроксену в аніонній формі з плазми людини становить від 12 до 17 годин. Відповідний час напіввиведення із плазми як метаболітів напроксену, так і кон'югатів менше 12 годин, і було показано, що швидкість їхнього виведення добре збігається зі зникненням напроксену з плазми. Невеликі кількості, до 3 % прийнятої дози, виводяться з калом.

У пацієнтів, що приймають напроксен у клінічних випробуваннях, найбільш частими небажаними ефектами (приблизно в 1 % - 10 % пацієнтів) є: шлунково-кишкові побічні ефекти, включаючи печію, біль у животі, нудоту, запор, понос, диспепсію, стоматит; побічні ефекти в центральній нервовій системі, включаючи головний біль, запаморочення, сонливість, вертіго; дерматологічні - сверблячка, шкірна висипка, екхімози, пітливість, пурпури; з боку органів почуттів - дзенькіт у вухах, порушення зору, порушення слуху; серцевосудинні - набряк, прискорене серцебиття; загальні - задишка, спрага.²

МЕТА

Мета цього відкритого, рандомізованого перехресного дослідження з 5 періодами, 5 видами лікування з використанням разової дози полягає в оцінці відносної біодоступності і фармакокінетики випробуваного препарату напроксену по 400 мг, прийнятого на повний шлунок або натще, і випробуваного напроксену по 200 мг, прийнятого натще, у порівнянні з оральною дозою 500 мг комерційно доступного продукту порівняння напросин[®], що виготовляється фірмою "Roche Pharmaceuticals", прийнятого на повний шлунок і натще.

Первинними завданнями цього дослідження є:

Визначення відносної біодоступності напроксену, призначуваного у вигляді іспитових капсул 1 × 200 мг і 2 × 200 мг у порівнянні з пігулками препарату порівняння по 500 мг, що вводяться здоровим добровольцям натще.

Визначення впливу прийому їжі на швидкість і ступінь всмоктування разової дози 2 × 200 мг випробуваних капсул з нанопорошком напроксену, прийнятих здоровими добровольцями.

Визначення впливу прийому їжі на швидкість і ступінь всмоктування разової дози 500 мг пігулок порівняння напроксену, прийнятих здоровими добровольцями.

Оцінка пропорційності доз випробуваних капсул по 200 мг і 400 мг (2 × 200 мг капсул) нанопорошку напроксену, що вводяться здоровим добровольцям натще.

СХЕМА ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому відкритому, рандомізованому перехресному дослідженні з 5 періодами, 5 видами лікування з використанням разової дози 40 здорових добровольців одержать 5 окремих разових доз напроксену. Пацієнти, що одержують ліки на повний шлунок, приймуть досліджувані в цьому дослідженні ліки після перерви в їжі на ніч протягом не менше ніж 10 годин, що завершується прийомом стандартного (відповідно до Управління США по харчових продуктах і ліках) висококалорійного жирного сніданку, що починається за 30 хвилин до прийому дози ліків.

Добровольці, що одержують ліки натще, приймуть досліджувані в цьому дослідженні ліки після перерви в їжі на ніч протягом не менше ніж 10 годин.

Добровольцям будуть привласнені номери в зростаючому порядку після успішного завершення процесу скринінгу.

Добровольці одержать кожен з перерахованих нижче ліків після рандомізації протягом п'яти періодів лікування:

Тип лікування А:	Випробуваний препарат
Умови прийому: на повний шлунок	Напроксен
	Доза = 2 × 200 мг, капсули

Тип лікування В:	Випробуваний препарат
Умови прийому: натще	Напроксен
	Доза = 2 × 200 мг, капсули

Тип лікування С:	Випробуваний препарат
Умови прийому: натще	Напроксен
	Доза = 1 × 200 мг, капсули

Тип лікування D:	Препарат порівняння
Умови прийому: на повний шлунок	Напросин [®]
	Доза = 1 × 500 мг, пігулки
	Roche Pharmaceuticals

Тип лікування Е:	Препарат порівняння
Умови прийому: натще	Напросин [®]
	Доза = 1 × 500 мг, пігулки
	Roche Pharmaceuticals

Між кожним прийомом ліків буде витриманий період без прийому ліків не менше ніж 7 днів. У варіантах лікування А и D ліки будуть призначатися орально разом з 240 мл (8 унцій) водопровідної води кімнатної температури після 10-годинного нічного голодування і стандартного жирного, висококалорійного сніданку. У варіантах лікування В, С и Е ліки будуть

5 призначатися орально разом з 240 мл (8 унцій) водопровідної води кімнатної температури після 10-годинного нічного голодування.

Після приймання дози ліків прийом їжі буде заборонений протягом 4 годин. Крім 240 мл (8 унцій) водопровідної води кімнатної температури, що вводиться разом з дозою ліків, воду не можна пити протягом періоду, починаючи з 1 години до прийому дози і до 1 години після

10 приймання дози. Споживання води має відповідати інструкціям, наведеним у Розділі 5.4. За винятком стандартного жирного, висококалорійного сніданку, прийнятого перед варіантом лікування А и D, всі пацієнти будуть приймати однакову їжу приблизно в той самий час щодо прийому дози в кожному періоді дослідження.

Пацієнти, що вибули з дослідження, не замінятимуться іншими добровольцями.

15 Протягом кожного періоду дослідження будуть відбиратися зразки крові по 6 мл перед кожним прийманням дози ліків і після приймання кожної дози в певні моменти часу до 72 годин після приймання дози ліків. Усього від кожного пацієнта буде зібрано 115 зразків крові для дослідження фармакокінетики, по 23 зразка в кожному періоді дослідження. Рівень напроксену в зразках плазми для дослідження фармакокінетики буде аналізуватися за допомогою

20 валідованого аналітичного методу. Належні фармакокінетичні характеристики будуть розраховані для кожного препарату з використанням некомпартментних методів. Крім того, будуть узяті зразки крові і сечі для клінічних лабораторних випробувань на етапі скринінгу і наприкінці дослідження.

ВИБІР ПАЦІЄНТІВ

25 Критерії включення в дослідження

Всі пацієнти повинні задовольняти наступним критеріям включення в дослідження:

У дослідженні можуть брати участь чоловіки або невагітні жінки, які не годують грудьми.

Вік учасника повинен бути від 18 до 55 років (включно).

30 Індекс маси тіла учасника повинен бути від 18 до 30 кг/м³ (включно), і учасник повинен важити не менше ніж 50 кг (110 фунтів).

Жінки повинні дати згоду на використання однієї з наступних форм контролю народжуваності, починаючи з моменту проведення скринінгу і закінчуючи 14 днями після завершення дослідження:

Партнер пройшов вазектомію (не менш, ніж за 6 місяців до прийому дози ліків)

35 Період після менопаузи (не менше ніж два роки до прийому дози ліків)

Хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння овариєктомія)

Подвійний бар'єр (кільце зі сперміцидом, презерватив зі сперміцидом)

Внутріматковий засіб

40 Помірність (партнери повинні дати згоду на використання подвійного бар'єра при прояві статевої активності під час дослідження)

Імплантовані або внутріматкові гормональні контрацептиви, використовувані не менше ніж 6 послідовних місяців до першого прийому дози і протягом усього дослідження.

45 Оральні, у вигляді пластиру та ін'єкційні контрацептиви, використовувані не менше ніж 3 послідовних місяців до першого прийому дози і протягом усього дослідження.

Учасник повинен добровільно погодитися на участь у цьому дослідженні і підписати свою інформовану згоду перед початком будь-яких процедур у рамках дослідження. Учасник бажає і може залишатися в дослідницькому центрі протягом усього строку дослідження в такому центрі і повертатися в центр на амбулаторному етапі дослідження за запланованим графіком відвідувань. Учасник бажає і може з'їсти весь висококалорійний жирний сніданок у призначений

50 час протягом періоду дослідження прийому ліків на повний шлунок.

Критерії виключення з дослідження

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

55 Наявність в анамнезі або в активній формі клінічно значимого серцевосудинного, легеневого, печінкового, ниркового, гематологічного, шлунково-кишкового, ендокринного, імунологічного, дерматологічного, неврологічного, онкологічного і психічного захворювання або будь-якого іншого стану, що, на думку дослідника, могло б порушити безпеку пацієнта або дійсність результатів дослідження.

Зокрема, пацієнти, що мають в анамнезі або страждають застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, утриманням рідини, гіпертензією, виразковою хворобою або шлунковою кровотечею, хворобою нирок в активній фазі або порушенням зсілості крові.

5 Пацієнти, які виявляють результати, що відхиляються від норми, при медичному огляді, в історії хвороби, ЕКГ або клінічних лабораторних аналізах на етапі скринінгу.

Наявність в анамнезі або на сьогодні алергійних або небажаних реакцій на напроксен або рідинні ліки.

10 Пацієнт перебував на дієті, що сильно відхиляється від нормальної, протягом 4 тижнів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

Був донором крові або плазми протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

Брав участь в іншому клінічному випробуванні протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

15 Використовував будь-які ліки, що відпускаються без рецепта, включаючи харчові добавки, протягом 7 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

Використовував який-небудь рецептурний засіб, крім гормональних контрацептивів або гормональної замісної терапії, протягом 14 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

20 Пацієнти, що припинили використовувати імплантовані, внутріматкові або ін'єкційні гормональні контрацептиви, не повинні їх використовувати протягом 6 місяців до початку дослідження.

Пацієнти, що припинили використовувати оральні або у вигляді пластиру гормональні контрацептиви, не повинні їх використовувати протягом 1 місяця до початку дослідження.

25 Пацієнт лікувався будь-яким індуктором ферментів, таким як барбітурати, фенотіазини, циметидін, карбамазепін тощо, протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

Курих або використовував тютюнові вироби протягом 60 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату.

30 Лікувався від залежності від будь-яких речовин (включаючи алкоголь) протягом останніх 2 років.

Є жінкою з позитивним тестом на вагітність.

Має позитивний результат перевірки сечі на наркотики (амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, кокаїн, каннабіноїди, опіати).

35 Мав позитивний результат тесту або лікувався від гепатиту В, гепатиту С або ВІЧ.

Обмеження

Учасник не повинен приймати ніяких ліків, що відпускаються без рецепта, включаючи харчові добавки, протягом 7 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження без оцінки й дозволу дослідника.

40 Учасник не повинен приймати рецептурні препарати, за винятком жіночих гормональних контрацептивів або гормональної замісної терапії протягом 14 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження без оцінки й дозволу дослідника.

45 Учасник не повинен приймати напої і їжу, що містить алкоголь, грейпфрут або кофеїн/ксантин протягом 48 годин до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження.

Учасників проінструктують про те, щоб вони не споживали ніякі із зазначених вище продуктів, однак, імовірність окремих випадків споживання таких продуктів може бути оцінена й дозволена дослідником, виходячи з можливої взаємодії таких продуктів з досліджуваними ліками.

50 Учасники не повинні бути донорами крові або плазми протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження. Рекомендується не здавати кров/плазму протягом не менше ніж 30 днів після останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження.

55 Учасники не повинні використовувати тютюнові вироби протягом 60 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження.

Учасники не повинні мати значні фізичні навантаження протягом 48 годин до прийому першої дози досліджуваного препарату й до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження.

Жінки повинні використовувати одну з наступних форм контролю народжуваності, якщо вони мають полові відносини з партнером, починаючи з моменту проведення скринінгу й закінчуючи 14 днями після завершення дослідження. Затвердженими формами контрацепції є наступні:

Партнер пройшов вазектомію (не менш, ніж за 6 місяців до прийому дози ліків)

Період після менопаузи (не менше ніж двох років до прийому дози ліків)

Хірургічна стерилізація (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння оварієктомія) не менш, ніж за 6 місяців до прийому дози ліків.

Подвійний бар'єр (кільце зі сперміцидом, презерватив зі сперміцидом)

Внутріматковий засіб

Помірність (партнери повинні дати згоду на використання подвійного бар'єра при прояві статевої активності під час дослідження)

Імплантовані або внутріматкові гормональні контрацептиви, використовувані не менше ніж 6 послідовних місяців до першого прийому дози й протягом усього дослідження.

Оральні, у вигляді пластиру й ін'єкційні контрацептиви, використовувані не менше ніж 3 послідовних місяців до першого прийому дози й протягом усього дослідження.

Пацієнти, що припинили використовувати імплантовані, внутріматкові або ін'єкційні гормональні контрацептиви, не повинні їх використовувати протягом 6 місяців до початку дослідження.

Учасники, що припинили використовувати оральні або у вигляді пластиру гормональні контрацептиви, не повинні їх використовувати протягом 1 місяця до початку дослідження.

Скринінг

Для кожного потенційного учасника дослідження дослідник або призначене їм особа протягом 28 днів до початку дослідження визначить і збере: історію хвороби й демографічних даних, включаючи стать, вік, расу, етнічну приналежність, вагу тіла (кг), ріст (див), індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) і наявність звички курити. Кожний потенційний учасник пройде медичний огляд, для нього (її) буде отримані електрокардіограма й проведені лабораторні випробування (перераховані нижче) для визначення гематологічних характеристик і функції печінки й нирок. ЕКГ буде знята після того, як пацієнт буде перебувати в положенні лежачи на спині не менше ніж 5 хвилин. Всі потенційні учасники пройдуть випробування на вірус гепатиту В, гепатиту С і імунodefіциту людини (ВІЛ) під час скринінгу. Кожному потенційному учасникові буде зроблений аналіз сечі на присутність наркотиків. Сироватковий тест на вагітність пройдуть всі потенційні учасниці дослідження.

Тільки здорові добровольці, що мають клінічно прийнятні результати лабораторних аналізів і ЕКГ, будуть прийняті в дослідження. З кожним потенційним учасником обговорять документи, що стосуються кваліфікованого згоди, і кожний учасник підпише свою кваліфіковану згоду на участь у цьому дослідженні до того, як почнуться процедури в рамках цього дослідження.

Позитивний результат тесту на вагітність, ВІЛ, вірус гепатиту В, гепатиту С або аналізу сечі на наркотики приведе до завершення процесу скринінгу.

Лабораторні випробування

Лабораторія, сертифікована відповідно до Виправлень, що покращують роботу клінічних лабораторій, буде проводити наступні лабораторні випробування в рамках цього дослідження:

Гематологія

Будуть оцінюватися наступні характеристики: гемоглобін, гематокрит, загальна і диференціальна кількість лейкоцитів, кількість червоних кров'яних кліток і кількість тромбоцитів.

Біохімія сироватки

Будуть оцінюватися наступні характеристики: албумін, азот сечовини крові, креатинін, загальний білірубін, лужна фосфатаза, аспартат трансаміназа (АСТ), аланінтрансаміназа (АЛТ), натрій (Na^+), калій (K^+), хлорид (Cl^-), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), кальцій (Ca), сечова кислота й глюкоза.

Серологія

Кров буде випробувана на наявність поверхневого антигену гепатиту В, антитіл до гепатиту С і вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ).

Аналіз сечі

За допомогою автоматичного аналізатора або ручної "смужки" будуть визначені наступні характеристики: рН, питома вага, білок, глюкоза, кетони, білірубін, кров, нітрит, лейкоцитарна естераза і уробіліноген. Якщо рівні окультної крові, нітриту або лейкоцитарної естерази виявляться такими, що виходять за межі норми, буде проведено дослідження під мікроскопом.

Аналіз сечі на наркотики і алкоголь

Зразки сечі будуть проаналізовані на наявність наркотиків (амфетаміни, бензодіазепіни, барбітурати, каннабіноїди, кокаїн, опіати) під час скринінгу.

Зразки сечі будуть аналізуватися на наркотики та алкоголь при кожному прибутті в дослідницький центр.

Тест на вагітність (тільки для жінок)

Сироватковий тест на вагітність буде проведений для жінок під час скринінгу. Аналіз сечі на вагітність буде проводитися при кожному прибутті в дослідницький центр.

ПРОЦЕДУРИ В РАМКАХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розподіл учасників

У цьому дослідженні дози досліджуваних ліків будуть видаватися 40 учасникам. Кожний учасник одержить призначену йому послідовність видів лікування, виходячи зі схеми рандомізації, підготовленою клінікою. Пацієнти будуть рандомізовані в групи, що одержують варіант лікування А, В, С, D або Е протягом першого періоду дослідження. Після закінчення мінімального періоду без прийому ліків (тривалістю 7 днів) кожний учасник будуть переведений у групу, що одержує інший варіант лікування. До завершення дослідження кожний учасник одержить по одній дозі варіанта лікування А, одній дозі варіанта лікування В, одній дозі варіанта лікування С, одній дозі варіанта лікування D і одній дозі варіанта лікування Е.

Номер послідовності	Період лікування 1	Період лікування 2	Період лікування 3	Період лікування 4	Період лікування 5
1	A	B	C	D	E
2	B	C	D	E	A
3	C	D	E	A	B
4	D	E	A	B	C
5	E	A	B	C	D

Максимальна тривалість дослідження від скринінгу до завершення дослідження складе 59 днів.

Процедури відвідування дослідницького центра

Всіх учасників попросять підтвердити відсутність порушень критеріїв виключення з дослідження і накладених обмежень з моменту проведення скринінгу. Відповіді учасників будуть документуватися.

Зразки сечі будуть відбиратися в учасників при кожному відвідуванні дослідницького центра для перевірки на зловживання наркотиками та алкоголем. Якщо будь-коли тест на наркотики або алкоголь виявиться позитивним, учасник припинить свою участь у дослідженні.

Зразки сечі будуть відбиратися в учасниць при кожному відвідуванні дослідницького центра для тесту на вагітність. Щоб продовжувати участь у дослідженні, такий тест повинен бути негативним.

Утримання в дослідницькому центрі

Учасники надійдуть у дослідницький центр у відповідний час увечері перед прийомом досліджуваних ліків для того, щоб забезпечити 10-годинне голодування. Учасники залишатимуться в дослідницькому центрі до завершення добових процедур протягом кожного періоду дослідження і повернуться до амбулаторного режиму приблизно через 36, 48 і 72 години після приймання дози ліків протягом кожного періоду дослідження.

Голодування/їжа/напої

Варіанти лікування на повний шлунок (А і D)

Легка закуска допускається ввечері при надходженні в дослідницький центр. Потім від всіх учасників буде потрібно голодувати не менше ніж 10 годин перед прийомом стандартного сніданку. Учасники одержать стандартний (відповідно до Управління США по харчових продуктах і ліках) висококалорійний жирний сніданок, що починається за 30 хвилин до прийому дози ліків за графіком і що закінчується (останній шматок повинен потрапити до рота) за 5 хвилин до прийому дози. Потім учасники утримуватимуться від їжі протягом 4 годин. Стандартна їжа буде надана приблизно через 4 і 10 годин після прийому ліків і потім - через підходящі проміжки часу.

Меню основної їжі та легких закусок буде однаковим протягом всіх періодів дослідження.

Приблизно за 30 хвилин до прийому ліків буде з'їдений висококалорійний (приблизно 1000 калорій) сніданок з високим вмістом жиру (приблизно 50 % від загального вмісту калорій у їжі).

2 яйця, підсмажених на вершковому маслі

2 смужки бекону

2 шматки хліба з маслом
4 унції смаженої картоплі
8 унцій незбираного молока

Ця їжа містить приблизно 150 калорій у білку, 250 калорій у вуглеводах і 500-600 калорій у жирах. Можна використовувати еквівалентну їжу, задокументувавши меню і вміст калорій.

Води дозволяється пити скільки завгодно, за винятком періоду протягом 1 години до прийому дози ліків до 1 години після приймання дози ліків.

Варіанти лікування натще (В, С і Е)

Легка закуска допускається ввечері при надходженні в дослідницький центр. Потім від всіх учасників буде потрібно голодувати не менше ніж 10 годин перед прийомом запланованих ліків. Стандартна їжа буде надана приблизно через 4 і 10 годин після прийому ліків і потім - через підходящі проміжки часу. Меню основної їжі та легких закусок буде однаковим протягом всіх періодів дослідження.

Води дозволяється пити скільки завгодно, за винятком періоду протягом 1 години до прийому дози ліків до 1 години після приймання дози ліків.

Прийом ліків

Кожний учасник одержить оральну дозу відповідного препарату напроксену з 240 мл (8 унціями) води кімнатної температури. Учасники повинні проковтнути досліджувані ліки, не порушивши їх цілісності. Ліки НЕ слід розламувати або розжовувати. Відразу ж після приймання дози ліків будуть проведена перевірка рота для того, щоб переконатися, що учасник належним чином проковтнув ліки.

Учасники будуть сидіти протягом перших 4 годин після прийому ліків, за винятком випадків, коли учасникові буде потрібно встати для проходження процедури в рамках дослідження або для особистих потреб. Учасникам не буде дозволено лягати протягом перших 4 годин після прийому ліків, за винятком випадків, коли персонал клініки дозволить лягти у зв'язку з небажаними ефектами.

Відбір проб крові, їхня обробка і доставка

Для фармакокінетичного дослідження буде відібрано сумарно 690 мл крові (115 зразків х 6 мл). Крім того, приблизно 40 мл крові буде відібрано для скринінгу і лабораторного аналізу наприкінці дослідження. Загальний обсяг відібраної крові не буде перевищувати 730 мл.

Зразки крові (1 × 6 мл) будуть відбиратися у вакуумні пробірки для відбору крові, що містять K₂EDTA як консервант у момент часу 0 (до прийому дози ліків) і через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 5, 8, 12, 16, 24, 36, 48 і 72 години після приймання дози ліків. Зразок крові до прийому дози ліків буде відбиратися протягом 60 хвилин до прийому кожної з доз досліджуваних ліків. Зразки крові до прийому дози ліків, взяті в резервних добровольців, прийнятих у дослідження, збільшать обсяг зразків, взятих до прийому дози ліків. Час і дата збору проб крові будуть реєструватися.

Зразки крові будуть центрифугувати приблизно при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин при 4 °С. Отримані зразки плазми будуть зібрані і перенесені в належні маркіровані пробірки з поліпропілену з ковпачками, що загортаються. Зразки для фармакокінетичного дослідження будуть поміщені в холодильник для зберігання зразків при мінус 20 °С або нижче не пізніше, ніж через 60 хвилин після відбору крові. Зразки залишатимуться замороженими до часу використання для аналізу. Докладніший опис вимог до підготовки зразків плазми може надати аналітична лабораторія. Якщо такий опис буде надано, спосіб підготовки зразків, пропонується лабораторією, повинен замінити собою спосіб, описаний у цій протоці, і відповідну документацію слід помістити в дос'є дослідження.

Зразки будуть передані в аналітичну лабораторію після завершення дослідження або в такий час, що буде погоджено при проведенні дослідження. Перед відправленням зразки будуть належним чином упаковані в охолоджувальний контейнер Styrofoam® з сухим льодом. Буде використовуватися достатня кількість сухого льоду для забезпечення того, щоб зразки залишалися замороженими протягом не менше ніж 24 години при місцевому транспортуванні і не менше ніж 72 години при транспортуванні в більш віддалені місця. Кожна партія зразків буде супроводжуватися документацією, що містить наступну інформацію: назва досліджуваних ліків, номер протоколу, кількість пацієнтів і кількість зразків у партії.

Процедури при завершенні дослідження

Показники життєдіяльності (кров'яний тиск, пульс, частота подиху і температура) будуть вимірятися перед відбором зразка крові, здійснюваним через 72 години після приймання дози ліків протягом періоду дослідження 5. Після відбору зразка крові через 72 години після приймання дози ліків протягом періоду дослідження 5, всі учасники пройдуть медичний огляд і будуть зняті ЕКГ. ЕКГ будуть знімати після того, як учасник буде перебувати в положенні

лежачи на спині не менше ніж 5 хвилин. Зразки крові і сечі будуть відбиратися для таких же випробувань гематологічних і біохімічних характеристик і аналізу сечі, як і під час скринінгу. Якщо можливо, процедури, плановані для виконання при завершенні дослідження, будуть проводитися і у випадку, якщо пацієнт достроково припиняє участь у дослідженні.

5 Контроль і процедури безпеки

При скринінгу, перед кожним призначенням напроксену і при відвідуванні дослідницького центра наприкінці дослідження (перед останнім відбором крові для фармакокінетичного дослідження) будуть вимірятися наступні показники життєдіяльності:

Кров'яний тиск

10 Пульс

Частота подиху

Температура

Для того щоб будь-якому пацієнтові з зазначеними характеристиками, що виходять за межі норми, дозволити участь у дослідженні, вимірювання таких показників життєдіяльності такого пацієнта буде проведено повторно.

15 Приблизно через 2, 4, 24 і 72 години після приймання кожної дози досліджуваних ліків будуть вимірятися наступні показники життєдіяльності:

Кров'яний тиск

Пульс

20 Може проводитися додаткове вимірювання показників життєдіяльності, якщо дослідницький персонал вирішить, що це необхідно. Всі основні показники життєдіяльності будуть визначатися після того, як пацієнт проведе не менше ніж 3 хвилини у положенні сидячи.

Учасники перебуватимуть під строгим контролем під час перебування в дослідницькому центрі. Протягом перших чотирьох годин після приймання дози досліджуваних ліків учасники будуть перебувати в положенні сидячи, якщо інше не буде потрібно для здійснення дослідницьких процедур або для власних потреб. Якщо в учасника з'явиться потреба в русі протягом перших чотирьох годин після приймання дози досліджуваних ліків, дослідницький персонал може супроводжувати такого учасника на відповідну процедуру або в інше місце, якщо це буде потрібно з медичної точки зору.

30 Учасників попросять повідомляти лікаря, що займається дослідженням, і/або дослідницькому персоналу про будь-які небажані явища, спостережуваних під час дослідження.

Персонал невідкладної допомоги, підготовлений для надання екстреної кардіотонічної допомоги, перебуватиме в дослідницькому центрі для контролю учасників під час їхнього перебування в дослідницькому центрі. Устаткування для невідкладної допомоги, включаючи, серед іншого, устаткування для інтубації і пульсової оксиметрії, перебуватиме в дослідницькому центрі для забезпечення належної медичної допомоги при необхідності. Лікар буде залишатися в дослідницькому центрі протягом не менше ніж 4 годин після кожного прийому дози досліджуваних ліків, і потім буде завжди доступний за мобільним телефоном або пейджером.

НЕБАЖАНІ ЯВИЩА

40 У пацієнтів буде контролюватися розвиток небажаних явищ, починаючи з моменту їхнього перебування в дослідницькому центрі до останнього відвідування дослідницького центра в рамках дослідження. Дослідник або кваліфікована призначена особа (медик) розгляне кожне явище й оцінить його зв'язок з прийнятими досліджуваними ліками. Буде оцінена вага кожної ознаки або симптому, і буде реєструватися дата і час виявлення, ослаблення і зникнення такого симптому. Лікування будь-якої небажаної реакції буде оцінюватися і контролюватися лікарем або в дослідницькому центрі, або в сусідній палаті невідкладної допомоги залежно від конкретного випадку.

Визначення

Небажане явище

50 Небажане явище - це некоректний медичний випадок з пацієнтом або учасником клінічного дослідження, якому був призначений фармацевтичний препарат, причому такий випадок не обов'язково зв'язаний причинно-наслідковим зв'язком з прийомом такого препарату. Тому небажаним явищем може бути будь-яка несприятлива або неочікувана ознака (включаючи нові, що мають клінічне значення, що відхиляються від норми результати лабораторних досліджень), симптом або захворювання, тимчасово пов'язане з досліджуваним продуктом, незалежно від того, чи має воно стосунок до такого продукту.

Результати діагностики, що відхиляються від норми, включаючи результати лабораторних досліджень, вважаються небажаним явищем, якщо такі результати, що відхиляються від норми:

Приводять до скасування препарату;

60 Пов'язані з серйозним небажаним явищем;

Пов'язані з клінічними ознаками або симптомами;
 Вважаються лікарем такими, що мають клінічне значення.
 Зв'язок небажаного явища з досліджуваними ліками характеризується в такий спосіб:

ТЕРМІН	ВИЗНАЧЕННЯ	РОЗ'ЯСНЕННЯ
Не має стосунку	Небажане явище, що, після ретельного розгляду, виявляється явно і несуперечливо пов'язане із зовнішніми причинами (захворюванням, факторами навколишнього середовища та ін.)	
Можливо зв'язане	Небажане явище, зв'язок якого з призначенням досліджуваних ліків, після ретельного розгляду, на момент розгляду виглядає малоімовірним, але його не можна повністю виключити.	Небажане явище може вважатися можливо пов'язаним з прийомом досліджуваних ліків, якщо (виправдовуються не менше ніж двох з наступних положень): Воно з'являється в обґрунтованому тимчасовому зв'язку з прийомом досліджуваного препарату; Воно не може бути явно викликано клінічним станом пацієнта, факторами зовнішнього середовища або токсичних факторів, або іншими видами терапії, призначеними пацієнтові; Воно відповідає відомій реакції на досліджуваний препарат.
Імовірно пов'язане	Небажане явище, зв'язок якого із призначенням досліджуваних ліків, після ретельного розгляду, на момент розгляду виглядає досить імовірної.	Небажане явище може вважатися ймовірно пов'язаним із прийомом досліджуваних ліків, якщо (виправдуються не менше ніж трьох з наступних положень): Воно з'являється в обґрунтованому тимчасовому зв'язку із прийомом досліджуваного препарату; Воно не може бути обґрунтовано пояснено відомими характеристиками клінічного стану пацієнта, факторами зовнішнього середовища або токсичних факторів, або іншими видами терапії, призначеними пацієнтові; Воно зникає або зменшується при припиненні або скороченні прийому ліків. Існують важливі виключення, коли небажане явище не проходить після скасування ліків, а зв'язок такого явища з ліками явно існує; Воно відповідає відомій реакції на досліджуваний препарат.

5

Серйозні небажані явища

Серйозне небажане явище - це небажаний медичний випадок, що при будь-якій дозі досліджуваних ліків, що вводиться:

Приводить до смерті пацієнта

10

Загрожує життю

Вимагає госпіталізації або продовження госпіталізації

Приводить до стійкої або значної втрати працездатності

Є вродженим дефектом

Є важливим медичним явищем

Для визначення того, чи можна розглядати інші ситуації серйозними, такими як важливі медичні явища, які не є безпосередньо загрожують життю або приводять до смерті або госпіталізації, але можуть загрожувати пацієнтові або вимагати втручання для запобігання результатам, перерахованих вище, потрібні медичні і наукові судження.

5 Прикладами таких подій служать інтенсивна терапія в палаті невідкладної допомоги або будинку у зв'язку з бронхоспазмом, дискразією крові або конвульсіями, що не приводять до госпіталізації або розвитку залежності від ліків.

10 Рішення лягти в лікарню для лікування стану, що існував до прийому досліджуваних ліків або для діагностики небажаного явища, що не є станом, визначеним як серйозна небажана реакція.

Діагностована вагітність у пацієнтки, що одержала досліджувані ліки, розглядається як серйозне небажане явище, тільки якщо є підозри на те, що досліджувані ліки взаємодіяли з використанням методом контрацепції і це привело до вагітності. Уроджені дефекти в дитини, народженого від жінки, що приймала досліджувані ліки під час вагітності, є серйозним небажаним явищем.

Дослідник повинен повідомляти про всі серйозні небажані явища негайно, не пізніше ніж через добу після того, як йому стане відомо про серйозне небажане явище, заповнюючи бланк серйозних небажаних явищ.

20 На момент повідомлення про серйозне небажане явище в дослідницький центр повинна надаватися наступна інформація, якщо вона є:

Номер учасника дослідження і його/її ініціали

Дата народження учасника

Стать учасника

Дата прийому першої дози досліджуваних ліків

25 Дата прийому останньої дози досліджуваних ліків (якщо така існує)

Визначення небажаного ефекту

Час і дата появи

Короткий опис явища поточного стану і будь-яких початих дій

Критерії серйозності, яким відповідає дане небажане явище

30 Ліки, прийняті на момент появи небажаного ефекту

Інформація з історії хвороби, що має відношення до явища

Відповідні результати лабораторних досліджень

Думка дослідника про можливий зв'язок з досліджуваними ліками ("Чи існує обґрунтована можливість того, що серйозне небажане явище було викликано досліджуваними ліками? Так чи ні?").

35 Чи призначалися (і коли) досліджувані ліки учасникові у відповідності зі схемою сліпого дослідження.

Будь-яка відсутня або додаткова інформація, що стосується серйозного (або несподіваного) явища, повинна надаватися в письмовому звіті про спостереження за пацієнтами.

40 Дослідник повинен виконувати умови застосовних регуляторних положень, що стосується повідомлення Експертної ради своєї організації або місцевого Комітету з етиці.

Вагітність

45 Усі жінки дітородного віку, які беруть участь у клінічному дослідженні, повинні бути проконсультовані про необхідність у використанні адекватного методу контролю народжуваності і про важливість уникати вагітності під час участі в дослідженні. Жінок слід попросити негайно зв'язатися з дослідником або персоналом дослідження при виявленні вагітності або підозрі на вагітність.

Спостереження за пацієнтами з серйозними небажаними явищами

50 За будь-яким небажаним явищем слід спостерігати до моменту його зникнення, стабілізації стану або доти, коли його можна буде пояснити іншими відомими причинами (наприклад, що існує захворювання або паралельно прийнятими ліками), і клінічне судження дозволяє вважати, що подальша оцінка не є необхідною. Всі спостереження остаточних результатів небажаного явища повинні реєструватися в історії хвороби пацієнта.

ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ

55 Основні принципи

60 Це дослідження проводитиметься відповідно до протоколу, стандартами належної клінічної практики (GCP) і застосовними вимогами регуляторних органів, включаючи нормативи проведення клінічних досліджень, установлені "Основними принципами", визначеними Зводом Федеральних Законів США 21 CFR Частина 50, 56, і 312, і принципами Гельсінської Декларації (нове видання, Сеул, 2008 р.).

Спостережна рада організації

Цей протокол буде розглянутий відповідною Спостережною радою організації, і прийом добровольців у дослідження почнеться тільки після того, як Спостережна рада затвердить протокол або зміни до нього. Спостережна рада організовується і працює відповідно до

5 принципів і вимогами, визначеними Зводом Федеральних Законів США (21 CFR Частина 56).

Кваліфікована згода

Від кожного учасника буде отримана письмова кваліфікована згода до проведення будь-яких процедур перед початком дослідження. Документ про кваліфіковану згоду готується дослідником або призначеною ним особою і вивчається і затверджується замовником

10 дослідження, після чого направляється Спостережній раді дослідницької організації для остаточного перегляду і затвердження. Документ, затверджений Спостережною радою, повинен містити не менше восьми основних елементів кваліфікованої згоди. Для оформлення згоди майбутніх учасників дослідження повинен використовуватися тільки самий останній документ про кваліфіковану згоду, затверджений Спостережною радою дослідницької організації. Копія

15 підписаної кваліфікованої згоди з зазначенням дати підписання передається учасникові, а оригінал такої згоди зберігається в дослідника/у дослідницькому центрі.

Показання до припинення участі в дослідженні

Пацієнти зможуть припинити свою участь у дослідженні в будь-який час з будь-якої причини, або при необхідності, або для захисту свого здоров'я і безпеки або цілісності даних

20 дослідження. В остаточному звіті будуть зазначені причини вибування пацієнтів з дослідження.

Припинення дослідження

Керівник дослідження залишає за собою право припинити дослідження в інтересах безпеки і добробуту учасника. Замовник залишає за собою право припинити дослідження в будь-який час по адміністративних причинах.

25 Документація

Всі документи, що відносяться до дослідження, включаючи копію затвердженого протоколу, копію кваліфікованої згоди і документи, необхідні за Законом про уніфікацію та облік в галузі медичного страхування (HIPAA), заповнені історії хвороби (у відповідних випадках), запису про облік ліків та інших документів, що мають відношення до дослідження, зберігатимуться в

30 постійному архіві дослідницького центра. Замовник дослідження або Управління США по харчових продуктах і ліках (FDA) зможе з ними ознайомитися в будь-який час. У відповідності зі Зводом федеральних законів США 21 CFR 312, документи щодо цього дослідження повинні зберігатися протягом 2 років після дати затвердження довіреної особи для цього дослідження Управлінням США по харчових продуктах і ліках (FDA) для цілей маркетингу продуктів, що були

35 предметом цього дослідження; або, якщо заявка на торговельний сертифікат не подається або не затверджується для певних показань (по яких продукт використовувався в цьому дослідженні) - протягом двох років після дати завершення або припинення всього дослідження (а не тільки частини дослідження, проведеної даним дослідником, у випадках, якщо дослідження виконують кілька дослідницьких організацій) і повідомлення Управління США по харчових продуктах і ліках.

АНАЛІЗ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Методика аналізу

Замовник забезпечить повну валідацію чутливого методу кількісного визначення напроксену в плазмі з використанням рідинної хроматографії і мас-спектрометрії, включаючи точність, погрішність, відтворюваність і селективність такого методу. Звіт щодо валідації міститиме дані про стійкість заморожених зразків, межі кількісного визначення, обсяги виділення і підсумкові

45 таблиці Уотсона системи контролю за лабораторною інформацією. Будуть проаналізовані зразки, отримані від всіх оцінюваних пацієнтів, що повністю пройшли не менше одного періоду дослідження.

50 Фармакокінетичний аналіз

Фармакокінетичні характеристики будуть розраховуватися з використанням аналізу без урахування камерної моделі. Будуть визначені наступні фармакокінетичні характеристики:

Максимальна концентрація в плазмі (C_{\max}) і час до досягнення C_{\max} (T_{\max}) будуть визначатися безпосередньо на підставі отриманих даних. Константа швидкості виведення λ_z

55 буде розраховуватися як негативний кут нахилу крайнього лінійно-логічного відрізка кривої залежності концентрації напроксену в плазмі від часу; діапазон використовуваних даних буде визначатися візуально за графіком залежності концентрації від часу в напівлогіфічних координатах. Час напіввиведення ($T_{1/2}$) буде розраховуватися за рівнянням:

$$T_{1/2} = 0,693 / \lambda_z$$

Площа під кривою до точки, що відповідає останньому зразку з концентрацією вище межі кількісного визначення (AUC_{last}), буде розраховуватися з використанням лінійного методу трапецій з екстраполяцією на нескінченність за формулою:

$$AUC_{\infty} = AUC_{last} + C_{last} // \lambda_z$$

де C_{last} - остання концентрація при \geq межі кількісного визначення.

Дані всіх оцінюваних учасників, що повністю пройшли не менше одного періоду дослідження, будуть включені в аналіз фармакокінетичних характеристик і статистичний аналіз. Фармакокінетичні розрахунки будуть проводитися з використанням підходящого програмного забезпечення, наприклад, WinNonlin (Pharsight Corporation) і/або SAS® для Windows® (SAS Institute).

Відносна біодоступність випробуваного препарату напроксену оцінюватиметься натще і на повний шлунок за значеннями AUC_{last} і AUC_{∞} після прийому 2×200 мг (варіант лікування А - на повний шлунок, варіант лікування В - натще) у порівнянні з прийомом 1×500 мг напросину® (варіант лікування D - на повний шлунок, варіант лікування Е - натще). Відносна біодоступність буде розраховуватися для пацієнтів у відповідності з наступною формулою:

$$F = [Dose(ref) * AUC(test)] / [Dose(test) * AUC(ref)],$$

де $Dose(ref) = 500$ мг, $Dose(test) = 400$ мг, $AUC(test) = AUC_{last}$ або AUC_{∞} після прийому випробуваного препарату, і $AUC(ref) = AUC_{last}$ або AUC_{∞} після прийому препарату порівняння. Дані, отримані після прийому ліків натще і на повний шлунок, будуть аналізуватися окремо, і характеристики біодоступності в кожному випадку будуть визначатися з використанням методів описової статистики.

Пропорційність рівня напроксену прийнятій дозі у випробуваному препараті буде оцінюватися за даними, отриманими після використання варіанта лікування В (2×200 мг, натще) і варіанта лікування С (1×200 мг, натще). Фармакокінетичні характеристики окремих учасників - C_{max} , AUC_{last} і AUC_{∞} - будуть нормалізовані на розмір дози розподілом на призначену дозу (200 мг або 400 мг). Наведені до дози характеристики будуть потім порівнюватися з використанням варіаційного аналізу, описаного в Розділі 8.3.

Статистична обробка даних

Порівняння логарифмічно перетворених фармакокінетичних характеристик (C_{max} , AUC_{last} і AUC_{∞}) напроксену, призначуваного в різних варіантах лікування, буде проводитися з використанням варіаційного аналізу і двох односторонніх t-критеріїв. Варіаційний аналіз буде включати фактори послідовності варіантів терапії, пацієнта, варіант терапії і період дослідження. Будуть визначатися співвідношення геометричних середніх (для випробуваного препарату і препарату порівняння) і 90 % довірчі інтервали. Статистичний аналіз проводитиметься з використанням підходящого програмного забезпечення, наприклад, WinNonlin (Pharsight Corporation) і/або SAS® for Windows® (SAS Institute).

ПОСТАВКИ ЛІКІВ

Будуть поставлені достатні кількості досліджуваних препаратів для завершення цього дослідження. Досліджуваний препарат напроксену, капсули по 200 мг, і напросин®, пігулки по 500 мг, будуть доставлятися в дослідницький клінічний центр відповідно до його стандартних робочих процедур (СОП). Збереження зразків досліджуваного препарату напроксену не буде вимагатися. Після одержання ліків по цьому дослідженню, отримані ліки будуть враховуватися і зберігатися в захищеному від дії навколишнього середовища, контрольованому і захищеному від несанкціонованого доступу місці. Номери партій ліків і дати закінчення їхнього строку придатності (якщо такі визначені) будуть реєструватися, і копії Сертифікатів аналізу (якщо такі є) будуть зберігатися в досьє.

Буде вестися облік одержання і видачі поставлених ліків. При завершенні дослідження будь-які невикористані досліджувані ліки будуть повернуті замовникові або знищені на місці відповідно до письмового дозволу замовника і застосовних державних і місцевих положень.

АДМІНІСТРАТИВНІ ПИТАННЯ

Інформацію щодо досліджуваних ліків, подробиці або загальні міркування, яких варто дотримуватися в ході дослідження, дослідник може знайти в листівці-вкладиші для напросину®, інформації, надаваної на початку відвідувань дослідницького центра учасниками дослідження, інформації, надаваної особою, що контролює проведення дослідження, і Керівництвом Міжнародної конференції по гармонізації щодо належної клінічної практики.

ГРАФІК ЗАХОДІВ ПІД ЧАС ДОСЛІДЖЕННЯ

ПРОЦЕДУРА	СКРИНІНГ	ДОСЛІДЖЕННЯ	ЗАВЕРШЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ
Кваліфікована згода	X		
Анамнез і прийняті ліки	X	X	
ЕКГ	X		X
Основні показники життєдіяльності	X	X	X
Медичний огляд	X		X
Біохімія крові, гематологія, аналіз сечі	X		X
Серологія	X		
Аналіз сечі на наркотики	X		
Аналіз сечі на наркотики та алкоголь		X	
Тест на вагітність (для жінок)	X	X	
Стандартний жирний висококалорійний сніданок ¹		X	
Призначення ліків		X	
Збір зразків крові для фармакокінетичного дослідження		X	
Небажані явища		X	X

¹Тільки для варіантів лікування А и D.

Подробиці наведені в протоколі дослідження.

Приклад 16:

Цей приклад описує рандомізоване, подвійне сліпе дослідження другого етапу напроксену, нанопорошку в капсулах, з використанням разової дози в паралельних групах під контролем препарату порівняння і плацебо в лікуванні болю після хірургічного видалення ретендованих третіх молярів.

У дослідженні (другого етапу) ефективності, описаному в цьому прикладі, використовується напроксен, нанопорошок у капсулах по 200 мг, виготовлений так, як описано в Прикладі 13.

ЦІЛІ:

Первинним завданням цього дослідження є оцінка знеболюючого ефекту і безпеки напроксену, 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 напроксену, нанопорошку в капсулах, у порівнянні зі стандартним препаратом напросин.

КІЛЬКІСТЬ ПАЦІЄНТІВ

Планована кількість пацієнтів (і кількість пацієнтів при завершенні дослідження): приблизно 250 чоловік (по 50 у кожній групі, що відповідає певному типу лікування).

ПАЦІЄНТИ:

Критерії включення в дослідження

Всі пацієнти повинні задовольняти наступним критеріям включення в дослідження:

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

2. Необхідне видалення 2 і більше третіх молярів. Принаймні один третій моляр повинен бути повністю або частково ретендованим 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, оцінюваного по візуальній аналоговій шкалі як ≥ 50 мм по 100 мм-шкалі.

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

5. Жінки дітородного віку не повинні годувати грудьми й 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 одного року, або які пройшли хірургічну стерилізацію (двостороння перев'язка маткових труб, гістеректомія, двостороння овариєктомія)), або використання одного з наступних прийнятних з медичної точки зору методів контролю народжуваності:

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;

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

с. Внутрішній засіб;

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

7. Гарний стан здоров'я на думку дослідника.

10 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.

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

Критерії виключення з дослідження

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

1. Наявність в анамнезі або на сьогодні алергійних реакцій або клінічно значимих реакцій нестерпності ацетамінофену, аспірину або будь-якого нестероїдного протизапального засобу (включаючи напроксен); 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; 25 або підвищеної чутливості, алергії або істотної реакції на сірковмісні ліки (включаючи сульфонамід), інгредієнти досліджуваних ліків або інших ліків, використовуваних у дослідженні, включаючи анестетики та антибіотики, які можуть знадобитися в день операції.

2. Позитивний аналіз сечі на інші ліки/наркотики або дихальний тест на алкоголь. Пацієнти, 30 що мають позитивні результати тестів тільки при скринінгу, які можуть представити рецепт на виявлені ліки, виписаний лікарем, можуть розглядатися як потенційні учасники дослідження за думкою дослідника.

3. Відомий або підозрюваний алкоголізм або зловживання ліками/наркотиками в анамнезі протягом останніх 2 років до скринінгу або свідчення фізичної залежності перед прийманням 35 дози досліджуваних ліків.

4. Одержує або потребує 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.

40 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.

6. Наявність в анамнезі або в поточному діагнозі значного психіатричного захворювання, 45 що, на думку дослідника, може вплинути на здатність пацієнта виконувати вимоги дослідження.

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

8. Значне (на думку дослідника) шлунково-кишкове захворювання в анамнезі протягом 6 50 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, розподілення або виведення досліджуваних ліків.

10. З будь-якої причини (включаючи, серед іншого, ризику, описані в розділах "запобіжного 55 заходу", "застереження" і "протипоказання" у поточному виданні Брошури дослідника для напроксену, нанопорошку в капсулах) вважається дослідником невідповідним кандидатом на одержання досліджуваних ліків.

11. Пацієнт хронічно використовує (щодня протягом більше двох тижнів) нестероїдні протизапальні засоби, опіати або глюкокортикоїди (крім інгаляційних назальних стероїдів або 60 зовнішніх кортикостероїдів) з приводу будь-якого захворювання протягом 6 місяців до прийому

досліджуваних ліків. Аспірин у денній дозі ≤ 325 мг допускається для серцево-судинної профілактики, якщо пацієнт приймає таку постійну дозу протягом ≥ 30 днів до початку скринінгу і не має будь-яких пов'язаних з цим медичних проблем.

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

13. Пацієнтові складно ковтати капсули або пацієнт не переносить оральних ліків.

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

СХЕМА ДОСЛІДЖЕННЯ:

Це дослідження є рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням другого етапу напроксену, нанопорошку в капсулах (دوزи по 200 мг і 400 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.

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 з 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 одержать місцеву анестезію (2 % лідокаїн з 1:100000 епінефрин). Закис азоту допускається на розсуд дослідника. Пацієнти, які зазнають середній або сильний біль (≥ 50 мм по 100 мм візуальній шкалі) протягом 6 годин після операції і які продовжують відповідати критеріям включення в дослідження, будуть рандомізовані нарівно в п'ять груп, що одержують 1 оральну дозу напроксену, нанопорошку в капсулах (по 200 мг або по 400 мг), напросин, пігулки (250 мг або 500 мг), або плацебо. Досліджувані ліки будуть видаватися незалежною особою (третьою стороною), що не проводитиме оцінку ефективності або безпеки ліків.

Пацієнти будуть оцінювати інтенсивність болю на початку дослідження (по візуальній аналоговій шкалі) до одержання досліджуваних ліків (момент часу 0, Час 0, до прийому дози ліків), а також, інтенсивність болю (по візуальній аналоговій шкалі) і ослаблення болю (по 5-бальній шкалі) 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 настане раніше). Основні показники життєдіяльності будуть реєструватися після того, як пацієнт буде перебувати 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 центра 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 центра пацієнтам роздадуть щоденники для реєстрації прийнятих одночасно ліків і виявлених після виписки небажаних явищ.

Ацетаминофен (1000 мг) буде дозволений у якості вихідних резервних ліків. Пацієнтів попросять почекати не менше ніж 60 хвилин після одержання 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 не відомий, протягом 48 годин), до прийому дози досліджуваних ліків протягом періоду участі в дослідженні (День 2). Інші обмеження включають наступне: прийом алкоголю заборонений

протягом 24 годин перед операцією 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 центра пацієнтам може бути виписаний знеболюючий засіб для застосування вдома у відповідності зі стандартною практикою дослідницького центра. На восьмий день (День 8) (± 2 дні) пацієнти повернуться в дослідницький центр для скороченого медичного огляду і підтвердження оцінки стану, а також для одержання паралельного лікування та оцінки небажаних явищ.

ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКИ:

Напроксен, нанопорошок у капсулах (по 200 мг) для орального прийому у вигляді разової дози або 200 мг (1 капсула), або 400 мг (2 капсули).

ПРОДУКТИ ПОРІВНЯННЯ

Напросин, пігулки (250 мг і 500 мг)

Капсули плацебо

РЕЖИМИ ЛІКУВАННЯ:

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

Варіант лікування	Доза
Напроксен 200 мг	- Одна капсула по 200 мг напроксену, нанопорошку - Дві капсули плацебо
Напроксен 400 мг	- Дві капсули по 200 мг напроксену, нанопорошку - Одна капсула плацебо
Напросин 250 мг	- Одна пігулка напросина 250 мг - Дві капсули плацебо
Напросин 500 мг	- Одна пігулка напросина 500 мг - Дві капсули плацебо
Плацебо	- Три капсули плацебо

ТРИВАЛІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ:

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

ДОСЛІДНИЦЬКІ ЦЕНТРИ І КРАЇНИ:

Два дослідницьких центри в Сполучених Штатах (США).

ЦІЛЬОВІ ДОСЛІДЖУВАНІ ПАРАМЕТРИ:

Характеристики ефективності:

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;

- Розходження в оцінці інтенсивності болю по візуальній аналоговій шкалі (VASPID) у кожний запланований момент часу після Часу 0.

- Загальна зміна інтенсивності болю по візуальній аналоговій шкалі (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 й 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.
- Час до максимального ослаблення болю.
- Час до першого відчутного ослаблення болю.
- Час до значимого ослаблення болю.

- 5 - Частка пацієнтів, що користуються резервними ліками.
- Час до першого використання резервних ліків (тривалість знеболювання).
- Загальна оцінка досліджуваних ліків пацієнтом.

Досліджувані параметри безпеки:

- 10 Показниками безпеки служить 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:

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

- 20 - Вибірка "особи, що виконали умову протоколу і завершили дослідження" включає всіх пацієнтів, що почали одержувати ліки і 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.

- Вибірка для дослідження безпеки буде включати пацієнтів, що одержують досліджувані ліки. Вибірка для дослідження безпеки буде використовуватися для всіх оцінок безпеки ліків.

- 25 Характеристики пацієнтів:

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

Аналіз ефективності:

- 30 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 400 мг напроксену, нанопорошку в капсулах. Ця гіпотеза буде перевірена за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), що включає ефект лікування і значні незалежні змінні. Вплив потенційних незалежних змінних, таких як стать, інтенсивність болю при базовій лінії, і оцінка хірургічної травми, буде оцінюватися за допомогою коваріаційного аналізу. Аналіз буде ґрунтуватися на двосторонньому критерії при рівні вірогідності 0,05.

- 40 Інші види порівняння режимів лікування, включаючи порівняння дози 200 мг напроксену, нанопорошку в капсулах, з плацебо, порівняння 250 мг дози напросину, пігулок, з плацебо і порівняння 500 мг дози напросину, пігулок, 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 одержує певний вид лікування, методами описової статистики.

- 45 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 одержує певний вид лікування. Номінальні значення Р точного критерію Фішера (або критерію χ^2 -квадрат у певних випадках) будуть отримані для порівняння групи плацебо з групами, що одержували інші види лікування, але на підставі таких критеріїв не будуть отримані формальні статистичні висновки.

- 50 Для кожної характеристики, обумовленої 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. Для часу до початку знеболювання буде проводитися порівняння групи, що одержує напроксен, нанопорошок, по 200 мг, з групою, що одержує напросин по 250 мг, і порівняння групи, що одержує напроксен, нанопорошок, по 400 мг, із групою, що одержує

напросин по 500 мг. У підсумковій таблиці буде представлена кількість пацієнтів, для яких проводився аналіз, кількість цензурованих пацієнтів, значення кватилей і 95 % довірчі інтервали для оціненої медіани і оцінки обмеженого середнього. Значення Р критерію Вілкоксона або логарифмічного рангового критерію (у відповідних випадках) також будуть використовуватися для вивчення ефективності лікування. Модель пропорційних ризиків Кокса буде використана для аналізу таких потенційних незалежних змінних як стать, інтенсивність болю при базовій лінії та оцінка хірургічної травми, залежно від 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 урахуватися не будуть. Замість цього, всі заплановані оцінки після першої дози резервних ліків будуть умовно визначені інтерполяцією значень при базовій лінії, отриманих до моменту Часу 0. 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, бракуючі 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 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 одержують різні види лікування. Точний двосторонній критерій Фішера буде використовуватися для порівняння частоти небажаних явищ у групі плацебо та у групі, що одержує напроксен, 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 одержувала 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) припускається $\leq 14,0$. Розмір вибірки по 50 осіб у кожній групі, що одержує певний вид лікування, дасть потужність ≥ 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 ^a						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 ^b							
Медичний огляд ^c	X								X
Основні показники життєдіяльності ^d	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 ^c	X	X							
Аналіз сечі на наркотики	X	X							
Аналіз подиху на алкоголь		X							
Оральна радіографія ^f	X								
Розгляд разом з пацієнтом обмежень під час дослідження	X								
Оцінка інтенсивності болю (візуальна аналогова шкала) ^g			X		X	X	X		
Рандомізація			X						
Одержання дози досліджуваних ліків				X					
Оцінка з секундомером ^h				X					
Ослаблення болю (5-бальна категоріальна шкала) ^g					X	X	X		
Загальна оцінка досліджуваних ліків ⁱ							X		
Паралельні ліки		X ^b	X	X	X	X	X	X	X
Небажані явища ^j		X	X	X	X	X	X	X	X
Видача резервних ліків / знеболюючого								X	
Збір невикористаних резервних ліків / знеболюючого									X
Видача/збір щоденників пацієнтів								X	X
Виписка з дослідницького центра								X	

A: Скринінг (Дні: -28 до -1); B: День операції (День 1); C: Перед операцією; D: Після операції; E: Перед одержанням дози досліджуваних ліків; F: 0 годин; G: 15, 30, 45 хвилин; H: 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 годин; I: 12 годин; J: День 2; K: Спостереження (День: 8±25 днів або дострокове вибуття).

^a Час наведений, починаючи з прийому дози досліджуваних ліків.

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

^c 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).

^d Основні показники життєдіяльності будуть реєструватися після того, як пацієнт буде перебувати в положенні сидючи 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 центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

^e Серологічний тест на вагітність при скринінгу та 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.

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

^g 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.

5 Інтенсивність болю оцінюватиметься також перед прийманням дози ліків. 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.

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

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

15 ^j Небажані явища будуть контролюватися і реєструватися, починаючи з моменту підписання кваліфікованої згоди і до відвідування дослідницького центра пацієнтом для спостереження (або при достроковому вибутті з дослідження).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Спосіб одержання композиції, що включає етапи: сухого розмелювання твердого біологічно активного матеріалу і придатного для розмелювання подрібнюючого середовища в млині, що містить подрібнюючу матрицю, протягом часу, достатнього для того, щоб одержати частинки біологічно активного матеріалу, розсіяні в принаймні частково розмеленому подрібнюючому матеріалі, при цьому біологічно активним матеріалом є напроксен та подрібнююче середовище
25 вибирають із наступної групи речовин:

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

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

- полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат вільна кислота, поліоксіетилен(15)алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді);
- с) маніт або маніт у комбінації принаймні з одним з наступних матеріалів: лактози моногідрат, ксиліт, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, глюкоза, натрію хлорид, тальк, каолін, кальцію карбонат, оксидбурштинова кислота, тринатрію цитрат дигідрат, D,L-оксидбурштинова кислота, натрію пентансульфат, натрію октадецилсульфат, поліоксіетиленові ефіри Бридж 700 і Бридж 76, натрію н-лауроїлсакрозин, лецитин, докузат натрію, поліоксил-40-стеарат, аеросил R972 (тонкоподрібнений гідроксид кремнію), натрію лаурилсульфат або інші алкілсульфатні поверхнево-активні речовини з довжиною ланцюга від C5 до C18, полівініліролідон, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-40-стеарат, натрію лаурилсульфат і поліетиленгліколь-100-стеарат, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 3000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 6000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 8000, натрію лаурилсульфат і ПЕГ 10000, натрію лаурилсульфат і Бридж 700, натрію лаурилсульфат і полоксамер 407, натрію лаурилсульфат і полоксамер 338, натрію лаурилсульфат і полоксамер 188, полоксамер 407, полоксамер 338, полоксамер 188, алкілнафталінсульфонату конденсат/суміш лігносульфонатів, кальцію додецилбензолсульфонат (розгалужений), діізопропілнафталінсульфонат, еритрит дистеарат, лінійні та розгалужені додецилбензолсульфонові кислоти, конденсат нафталінсульфонату з формальдегідом, нонілфенол етоксилат, ПОЕ-30, фосфатні складні ефіри, тристирилфенол етоксилат вільна кислота, поліоксіетилен(15)алкіламіни (тверді), натрію алкілнафталінсульфонат, конденсат натрію алкілнафталінсульфонату, натрію алкілбензолсульфонат, натрію ізопропілнафталінсульфонат, натрію метилнафталін, формальдегідсульфонат, натрієва сіль н-бутилнафталінсульфонату, тридецилового спирту етоксилат, ПОЕ-18, триетаноламінізодеканолфосфат (складний ефір), триетаноламінтристирилфосфат (складний ефір), тристирилфенол етоксилат сульфат, біс(2-гідроксіетил)алкіламіни (тверді).
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композиція, отримана зазначеним способом, містить частинки біологічно активної сполуки з об'ємною часткою 25 % (об./об.) і вище.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що середній розмір частинок, визначений за кількістю частинок, 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.

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0,5) мкм	% < 0,20 мкм	% < 0,30 мкм	% < 0,5 мкм	% < 1,0 мкм	% < 2,0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	83		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	95		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	8	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	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
T	DIC	4.95	99					SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20		LAC	4.00	80							30	0.178	56	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20		MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	81	97		
X	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.185	51	71	85	82	97		
Y	NAA	1.75	35		LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	26	38		
Z	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40		LAC	6.9	69	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	88	88		
AE	NAA	1.40	35		MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	98	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	59	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	8	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	48	49	67		
AL	NAA	1	25.0		XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

Fig. 1B

Сразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по масі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм		
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	26		
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	76	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	88	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.256	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	60.0		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				Порівнянна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Висл. (%)	Залиш.
	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	38	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	D820	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	0.289	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	56	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.96	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	0.978	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	P186	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	66	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	98	79	4

Fig. 1D

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (св)	Діаметр часток						Висхід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по масі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі		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	83	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	78	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	78	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	6				25	0.309	39	49	55	58	68	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

Фіг. 1Е

Пробка №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			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	Час (хв)	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	55	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	48	64	77	82		5
CU	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1				15	0.333	30	48	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	58	69	75		5
CY	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1				15	0.482	22	37	52	65	71		5
CZ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1				15	1.389	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	48	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

Fig. 1F

Знаход №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Діаметр часток						Вміст (%)	Залишок	
	Назва	Маса (г)	% по масі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі	Назва	Маса (г)	% по масі	Д(0,5) мм	% < 0,20 мм	% < 0,30 мм	% < 0,5 мм	% < 1,0 мм	% < 2,0 мм			
DK	CEL	0,5	10		LAC	4,3	86	DS	0,1	2	P40S	0,1	2	15	0,319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0,5	10		SOR	4,5	90							15	18,031	0	0	0	0	0,8	46	1
DM	CEL	0,5	10		SOR	4,45	89	SDS	0,1	1				15	0,173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0,5	10		LAC	4,45	89	SDS	0,1	1				20	0,159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0,5	10		MAN	4,45	89	SDS	0,1	1				20	0,194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0,5	10		LAC	4,45	89	SDS	0,1	1				20	0,229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0,5	10		MAN	4,45	89	SDS	0,1	1				20	0,563	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	78	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	0,78	15		MAL	4,1	83	T80	0,05	1	DS			20	0,22	40	74	85	85	92	96	8
DV	CIP	0,78	15		LAC	4,2	85							20	25,909	1	2	3,1	4,8	7	89	8
DW	CIP	0,78	15		MAL	4,3	85							20	0,238	43	58	58	58	61	93	8
DX	CIP	0,75	15		LAA	4,3	85							20	0,205	49	62	65	65	71	87	6
DY	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	T80	0,08	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	0,08	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	98	6
EC	CIP	0,75	15		LAA	4,2	84	P8000	0,05	1				20	0,243	33	64	75	75	82	97	6

Фір. IG

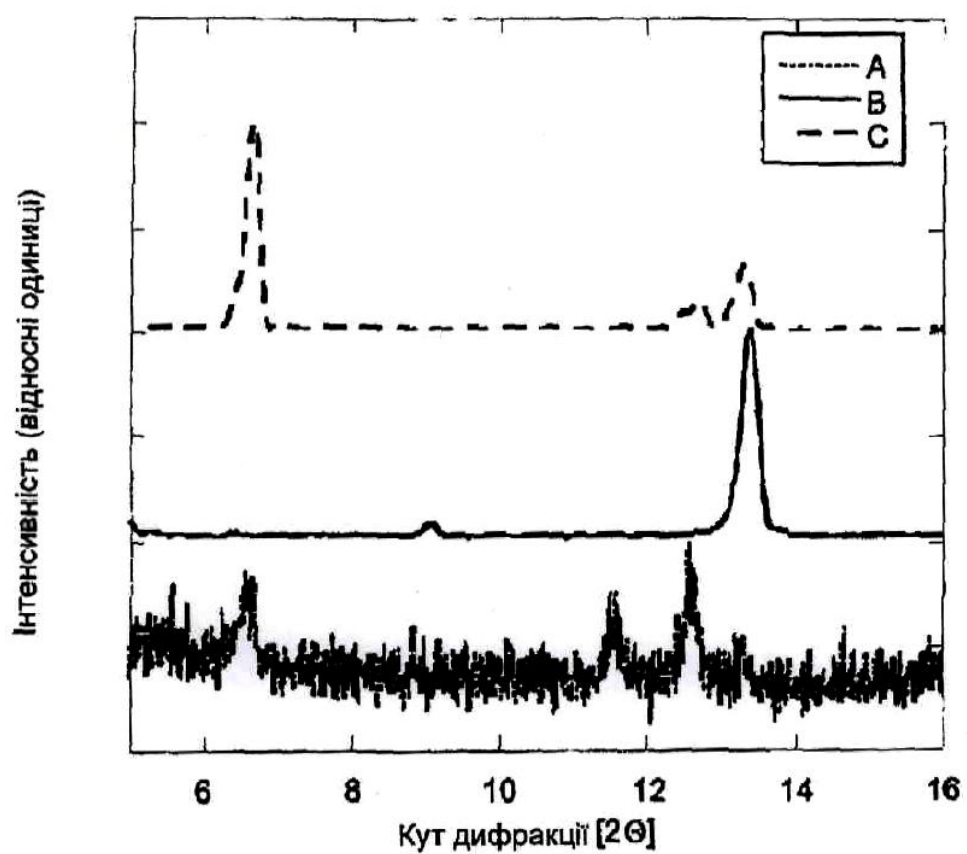


Fig. 1H

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	89	93		

Фіг. 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	48	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	67	67.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	78	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.829	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Фіг. 4А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) 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	0.281	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	96	98		

Фіг. 5А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця		Діаметр часток										Зміна
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм	Середня щільність	Вихід (%)	
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58			C
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96		92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99		64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	68.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	98		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	180	80										30	0.212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	81	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.206	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	4.796	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

Fig. 6A

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця		Час (хв)	Діаметр часток								Середня щільність, г/см³	Вміст (%)	Знач.
	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	0		
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	78	82	91	59	1		
V	MEL	35	10		LAC	308.8	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	62	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	0.28	39	55	86	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	5,0		
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,0		
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,0		
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	78	91	94	94	95	86	84	E	
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	36.7	E		
AK	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56	72	E		

Fig. 6B

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця				ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця		Час (хв)	Діаметр часток							Середня кількість	Вміст (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	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			
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80											70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	28	3,Р
AM	CEL	20.0	10		LAC	178.1	88		SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	82	81	86	1, D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90											10	4.775	0	0	0	6.4	2560	57	1, D	
AO	CEL	20.0	10		LAC	178.0	88		SDS	2.00	1	P6000	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
AO	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50											5	0.292	36	51	67	81	85	109	58	8, D
AR	MAN	160.0	50	45	LAC	147.0	49		DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		78	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	0.281	40	54	65	69	75	81	68	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			Діаметр часток										Вміст (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі		Назва	Маса (г)	% по вазі		Назва	Маса (г)	% по вазі		Назва	Маса (г)	% по вазі	Час (хв)	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	89.0		P407	0.1	1.0									60	0.16	63	77	84	89	93		2			
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2			
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0		SDS	0.4	1.0									60	0.142	70	83	88	91	94		2			
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0		SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0			60	0.137	73	86	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	87	83	92	98	99		2			
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0		SDS	0.4	1.0									60	0.254	42	55	64	67	72		2			
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2			
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78		SDS	0.05	1	P407	0.05	1						60	0.13	76	91	98	98	98	97	2			
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68		SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	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	48	61	72	77	83		2			
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67		SDS	3	1.5	P407	3	1.5						18	0.153	64	79	86	93	96		2			
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67		SDS	3	1.5	P407	3	1.5						21	0.142	67	85	92	95	96		2			
N	7M	151	94									PVP	1.81	1				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						Вміст (%)	Зміст
	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	MEL	48	10		LAC	417.8	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	0.169	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	78	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	98	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.8	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	0.268	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

Фіг. 8А

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Середня шорсткість	Висота (%)	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	0.168	84	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	990.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	82	L
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24		95	L
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130.1	13	LAC	880.1	88	SDS	10.00	1							36	0.192	52	73	90	96	97	83	85	
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.166	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	82	88	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									1,1
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	82	79	90	93	95		80	11,N
O	IND	130.0	13	LAA	845	84.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96		87	11,N
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	66	84	95	98	99		80	11,N
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100			89	1,M
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96		92	1,F
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	80	79	92	98	100		80	11,K

Fig. 9A

Зразок №	Активний матеріал			Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Друга матриця			Час (хв)	Діаметр часток						Середня відносна	Вихід (%)	Зміна
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мм	% < 0.20 мм	% < 0.30 мм	% < 0.5 мм	% < 1.0 мм	% < 2.0 мм			
T	IND	130	13	LAC	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	0.163	55	72	91	96	97			11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	96	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	68	76			
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69			
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69			
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	66	75			
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74			
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83			
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76			
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100	90		F

Фіг. 9В

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	DK	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	82	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	DK	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DK	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

Фіг. 10А

Зразок №	Активний матеріал				Первинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			ПАР №3			Розпушувач			Час (хв)	Діаметр часток						Вихід (%)	Зміни	
	Назва	Маса (г)	% по вазі	% по об'єму	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм			
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	81	85	90		
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	51	57			
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	76			
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							80	0.19	52	70	84	90	93	82		
E	NAA	105.1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1										80	0.24	43	59	72	78	81	84.6		
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2		12
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80							88.2		
H	NAA	105.2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	5	80							87.1		
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88		
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7		
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	195	65.0													80	0.19	53	70	82	87	91	81		
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.26	40	54	65	69	75	66	12,D	
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	68	89	78	85	51	12,D	

Фіг. 11А

Зразок №	Активний матеріал			Порашинна матриця			ПАР №1			ПАР №2			Час (хв)	Діаметр часток						Вміст (%)	Зміни
	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі	Назва	Маса (г)	% по вазі		D(0.5) мкм	% < 0.20 мкм	% < 0.30 мкм	% < 0.5 мкм	% < 1.0 мкм	% < 2.0 мкм		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	28	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	58	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	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

Фіг. 12А

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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