



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011114292/15, 15.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
15.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
19.09.2008 JP 2008-241855

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 10.12.2014 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: EP 0499299 A2 19.08.1992. US 5914118  
A1 22.06.1999. JP 6228454 A 16.08.1994(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 19.04.2011(86) Заявка РСТ:  
JP 2009/004596 (15.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/032434 (25.03.2010)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ХИРОКАВА Такаси (JP),  
ТАДА Такахиро (JP),  
НИХИРА Юн (JP)

(73) Патентообладатель(и):

АКТИВУС ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

## (54) КОМПОЗИТНЫЙ ПОРОШОК ИЗ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО СУСПЕНЗИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к композитному порошку из органического вещества для применения в медицине, суспензии для применения в медицине, в которой в воде диспергирован композитный порошок, и к способу получения композитного порошка. В композитном порошке поверхность частиц плохо растворимого в воде и кристаллического органического вещества частично или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером и средний диаметр частиц, покрытых карбоксивиниловым полимером, полученный

путем расчета удельной площади поверхности ВЕТ-способом, находится в интервале 50-400 нм. Способ получения композитного порошка заключается в смешивании плохо растворимого в воде и кристаллического порошка из органического вещества, физиологически приемлемой соли, физиологически приемлемого полиола и карбоксивинилового полимера, тонком измельчении порошка органического вещества и удалении соли и полиола после тонкого порошокования. Изобретение обеспечивает получение лекарственного препарата с низкой

степенью загрязнения средой тонкого  
порошкования и с усовершенствованной

биодоступностью. 3 н. и 3 з.п. ф-лы, 8 ил., 2 табл.,  
38 пр.

(51) МПК (продолжение)

R U 2 5 3 5 0 1 7 C 2

R U 2 5 3 5 0 1 7 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 47/32* (2006.01)*A61K 47/24* (2006.01)*A61K 9/10* (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 31/192* (2006.01)*A61K 31/222* (2006.01)*A61K 31/405* (2006.01)*A61K 31/41* (2006.01)*A61K 31/4174* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)*A61K 47/12* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011114292/15, 15.09.2009

(24) Effective date for property rights:  
15.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
19.09.2008 JP 2008-241855

(43) Application published: 27.10.2012 Bull. № 30

(45) Date of publication: 10.12.2014 Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: 19.04.2011

(86) PCT application:  
JP 2009/004596 (15.09.2009)(87) PCT publication:  
WO 2010/032434 (25.03.2010)

Mail address:

109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

**KHIROKAVA Takasi (JP),****TADA Takakhiro (JP),****NIKHIRA Jun (JP)**

(73) Proprietor(s):

**AKTIVUS FARMA KO., LTD. (JP)**(54) **COMPOSITE ORGANIC SUBSTANCE POWDER FOR USE IN MEDICINE, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND SUSPENSION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a composite organic substance powder for use in medicine, a suspension for use in medicine in which the composite powder is dispersed in water and a method producing the composite powder. In the composite powder, the surface of particles of a poorly water-soluble crystalline organic substance are partially or completely coated with a carboxyvinyl polymer and the average diameter of particles coated with the carboxyvinyl polymer, obtained by calculating the BET specific surface is in the range of 50-400 nm. The

method of producing the composite powder includes mixing a poorly water-soluble crystalline organic substance powder, a physiologically acceptable salt, a physiologically acceptable polyol and a carboxyvinyl polymer, pulverising the organic substance powder and removing the salt and the polyol after the pulverisation.

EFFECT: invention enables to obtain a medicinal preparation with a low degree of contamination with a pulverisation medium and with improved bioavailability.

6 cl, 8 dwg, 2 tbl, 38 ex

(51) Int. Cl.

RU 2 535 017 C2

RU 2 535 017 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к композитному порошку из органического вещества, применяемого в медицине, содержащему плохо растворимые в воде частицы органических соединений, способу его получения и его суспензии, в которой диспергирован композитный порошок из органических соединений для применения в

медицине.

Уровень техники

Для того чтобы лечебные ингредиенты в составе композиции действовали эффективно, требуется, чтобы они достигли намеченного участка в организме с помощью кровеносных сосудов. Диаметр капилляров, самых маленьких кровеносных сосудов, равен примерно 5 мкм. Следовательно, для того чтобы органическое вещество (смесь) с лечебными ингредиентами проходило через капилляры, не вызывая их закупорки, нужно, чтобы оно имело диаметр частиц, равный менее чем 5 мкм.

Усовершенствованная биологическая доступность для композиций очень важна в медицинской практике и в фармацевтическом производстве, поскольку это позволяет снижать дозировку и посредством этого снижать побочные эффекты в живых организмах. Обычно биологическая доступность для композиций зависит от физико-химических свойств, лекарственной формы и способа введения лекарственного препарата. Например, хотя композиция для перорального применения имеет такие преимущества, как удобство и минимальный дискомфорт введения, по сравнению с лекарственным препаратом, который можно ввести с помощью инъекции (патентерально), она обладает тем недостатком, что не обеспечивает высокой биологической доступности. Композиция для перорального введения проникает в кишечник через желудок и двенадцатиперстную кишку и поглощается в кровь, главным образом из кишечника, и переносится к печени через портальную вену. Композиция для перорального применения частично распадается под действием кислоты желудочного сока и т.п. или превращается в совершенно другое вещество, метаболизируя в печени за время прохождения такого длинного пути. Одна из основных причин низкой биологической доступности заключается в том, что композиция для перорального применения не так легко поглощается из органов пищеварения, таких как кишечник. Для усиления биологической доступности для композиций необходимо снизить размер органического вещества, содержащего лечебные ингредиенты, до уровня, необходимого для облегчения поглощения соединения из органов пищеварения в кровь.

Довольно многие композиции содержат плохо растворимое в воде или нерастворимое в воде органическое соединение в качестве лечебного ингредиента. Композицию, содержащую плохо растворимое в воде или нерастворимое в воде органическое соединение в качестве лечебного ингредиента, ранее вводили в живые организмы, снижая размер органического вещества, применяя способ, включающий растворение этого вещества в органическом растворителе перед приготовлением лекарственного средства, способ, включающий растворение при нагревании органического соединения перед внесением соединения в эмульсию (смотри, например, патентную литературу 1 и 2), способ, включающий превращение органического вещества в мельчайшие крупинки, имеющие размер, равный порядка микрона, с последующим смешиванием с водой или ей подобным.

Однако органический растворитель, в котором растворено органическое вещество, может вызвать нежелательное в медицинском отношении действие; следовательно, необходимо минимизировать применение такого органического растворителя. Кроме того, многие из органических смесей, содержащие лечебные ингредиенты, обладают

практически одинаковой температурой плавления и температурой разложения; следовательно, эти органические вещества подвержены распаду за такое же время, за которое они растворяются при нагревании, и в результате превращаются в соединения, не способные быть лечебными ингредиентами. Кроме того, другая проблема

5 заключается в трудности применения способа растворения при нагревании для органических веществ, имеющих высокие температуры плавления.

В рамках происходящего развития в области нанотехнологии внимание исследователей было привлечено к способу превращения органического вещества в тонкоизмельченные гранулы путем тонкого порошкования с помощью механических

10 средств. Например, известен способ, который включает тонкое порошкование твердого агрохимически активного ингредиента с помощью бисерной мельницы, применяя бусины, состоящие из керамики, стекла или тому подобного (смотри, например, патентную литературу 3). Кроме того, также известен способ, который включает тонкое порошкование органического вещества для применения в средствах, поглощающих

15 ультрафиолет, с применением устройства для измельчения, такого как вращающаяся шаровая мельница (смотри, например, патентную литературу 4). Также известен способ так называемого перетирания с солями растворителя, который применяют для тонкого порошкования (распыления) пигмента, который включает тонкое порошкование влажного неочищенного диоксазина до его неорганической соли органической жидкости:

20 спирта или полиола (смотри, например, патентную литературу 5).

Список процитированной патентной литературы

1. Открытая публикация JP No. 2007-23051
2. Национальная публикация международной заявки No. 2003-531162
3. Открытая публикация JP No. 2003-286105
- 25 4. Открытая публикация JP No. H11-100317
5. Открытая публикация JP No. H06-228454

Раскрытие изобретения

Технические задачи

Однако способ тонкого порошкования с применением такой твердой среды, как в

30 случае бисерной мельницы и вращающейся шаровой мельницы, имеет ряд проблем, заключающихся в том, что при тонком порошковании частицы органического вещества загрязняются частицами твердой среды и покрыты порошком, образующимся из истертого контейнера мельницы. Напротив, в способе перетирания с солями растворителя в качестве средства для тонкого порошкования применяют соль;

35 следовательно, даже если соль истирается или дробится при тонком порошковании (распылении) частиц органических соединений, то соль может быть отмыта водой после тонкого распыления. В результате этот способ имеет то преимущество, что, вероятно, он создает меньше проблем, связанных с загрязнением, по сравнению с описанным выше способом тонкого распыления, в котором применяют жесткую среду.

Однако, хотя способ перетирания с солями растворителя полезен как способ тонкого порошкования органических пигментов, таких как диоксазин и фталоцианин меди, существуют некоторые неясные моменты в отношении степени тонкого порошкования и того, насколько этот способ тонкого порошкования применим к органическим

45 веществам, применяемым в медицине. В особенности, требуется, чтобы органические вещества, применяемые в качестве активных ингредиентов для фармацевтических препаратов, представляли собой тонкоизмельченный порошок, но при этом сохраняли свои кристаллические формы; однако поскольку растворение такого органического вещества в жидком компоненте среды приводит к растворению и повторной элюции

даже со следовыми количествами, что приводит к формированию кристаллической формы, отличной от той формы, которая существовала перед тонким порошкованием, или к аморфной форме, то известно, что выбор жидкого компонента среды представляет собой трудность (Pharmaceutical Development and Technology, Vol.9, No.1, pp.1-13 (2004)).

5 Многие из органических пигментов, тонкоизмельченные в порошок с помощью способа перетираания с солями растворителя, представляют собой такие пигменты, у которых развитие окраски связано с кристаллической структурой, и каждая из их химических структур имеет меньше заместителей и высокую плоскостность строения молекулы, что, таким образом, приводит к компактной кристаллической структуре. В результате  
10 многие из тонкоизмельченных в порошок материалов представляют собой соединения с высокой температурой плавления (температура плавления: от 350°C или выше) и характеризуются низкой растворимостью в растворителях. Способ перетираания с солями растворителя считается применимым, потому что его применяют для тонкого порошкования пигментов, имеющих особенно низкую растворимость среди других  
15 плохо растворимых органических соединений. Органическое вещество для применения в медицине часто обладает существенно отличными характеристиками, такими как разреженная кристаллическая решетка, низкая температура плавления или высокая растворимость в растворителях по сравнению с пигментами. Если способ применяют к такому органическому веществу для применения в медицине, то полагают, что оно  
20 должно растворяться в растворителе, и оно будет не способно к превращению в тонкоизмельченный порошок.

Перед тем как предложить настоящее изобретение, авторы настоящего изобретения предприняли попытки превратить в тонкий порошок органическое вещество, применяемое в медицине путем примешивания соли, и добились успеха в обнаружении  
25 способа, способного привести к тонкому порошкованию вещества до уровня, применимого для медицинских целей. Оказалось, что необходимы следующие усовершенствования для превращения органического вещества, применяемого в медицине в тонкоизмельченные гранулы. А именно необходимо: 1) дополнительное усиление эффективности тонкого порошкования, 2) предупреждение агрегации  
30 полученных тонкоизмельченных гранул и 3) предупреждение снижения степени извлечения наноразмерного органического вещества, применяемого в медицине. Помимо агрегации, превращение органического вещества в тонко, до наноуровня, измельченные гранулы, может привести к его растворению, даже если оно плохо растворимо в воде, в промывной воде из-за его увеличенной удельной площади  
35 поверхности. Обычно плохо растворимые в воде вещества подразделяют на два класса: нерастворимые в воде и очень слабо растворимые в воде. Последние включают вещества, способные к растворению в течение длительного времени; эти вещества классифицируют как плохо растворимые в воде вещества, если время их растворения настолько длительно, что оно непригодно для промышленного применения. С другой стороны,  
40 увеличение удельной площади поверхности, из-за превращения в тонкоизмельченные гранулы, может увеличить поверхность контакта с водой и увеличить скорость растворения.

Стабильно диспергированные наночастицы очень трудно собирать на «стадии фильтрации (отделения)-промывания» из-за их микроскопической конфигурации. Это  
45 происходит потому, что они проходят через фильтр или ему подобное устройство на стадии фильтрации и в достаточной мере не оседают на стадии центрифугирования. Следовательно, высокая эффективность тонкого порошкования, высокая способность к восстановлению дисперсности, высокая эффективность сбора представляют собой

взаимно противоречащие требования.

Настоящее изобретение было сделано для того, чтобы удовлетворить эти требования, и оно намерено обеспечить лекарственный препарат, который имеет низкое загрязнение средой тонкого порошкования, представляет собой безопасный препарат и обладает

5 усовершенствованной биологической доступностью.

#### Решение проблемы

В результате интенсивных исследований, предпринятых для решения описанных выше проблем, авторы настоящего изобретения обнаружили, что, помимо физиологически приемлемой соли физиологически приемлемого полиола, к порошку,

10

полученному из органических веществ, может быть добавлен карбоксивиниловый полимер с последующим тонким порошкованием смеси его для тонкого измельчения с высокой эффективностью и что соль и полиол могут быть удалены после тонкого порошкования, а порошок из органических веществ имеет исключительно маленький средний диаметр частиц и форму, в которой поверхность каждой частицы органического

15

соединения частично или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером, и сохраняет при этом свою кристаллическую структуру. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что к органическому веществу, превращенному в гранулы, может быть добавлен лецитин с последующим перемешиванием для получения порошка, улучшенного по способности к диспергированию и отличного в отношении

20

эффективности сбора. При этом карбоксивиниловый полимер может быть добавлен или не добавлен при добавлении лецитина.

Следовательно, настоящее изобретение имеет отношение к композитному порошку из органического вещества, применяемого в медицине, у которого поверхность частиц плохо растворимого в воде и кристаллического органического соединения частично

25

или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером и у которого средний диаметр покрытых карбоксивиниловым полимером частиц, полученный путем расчета удельной площади поверхности ВЕТ-способом, равен 400 нм или менее; к суспензии, содержащей порошок; и к способу тонкого порошкования. Настоящее изобретение также имеет отношение к способу добавления лецитина к превращенному в гранулы органическому

30

веществу с последующим смешиванием и получением композитного порошка из органического вещества, применяемого в медицине, у которого средний диаметр частиц равен 400 нм или менее; к суспензии, содержащей порошок; и к получению порошка с высокой эффективностью сбора.

Более детально настоящее изобретение представляет собой следующее.

35

(1) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, в котором поверхность частиц плохо растворимого в воде, кристаллического органического соединения частично или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером и в котором средний диаметр покрытых карбоксивиниловым полимером частиц, полученный путем расчета удельной площади поверхности ВЕТ-способом,

40

равен 400 нм или менее.

(2) Органическое вещество предпочтительно представляет собой одно или несколько соединений, которые выбирают из группы, состоящей из фенофибрата, фелбинака, пранлукаста гидрата, миконазола, флутиказона пропионата, индометацина, амфотерицина В, ацикловира, нифедипина, никардипина, нимодипина дипиридамола,

45

дизопирамида, празозина гидрохлорида, преднизалона, кортизона ацетата, дексаметазона, бетаметазона, беклометазона дипропионата, будесонида, флуцинолона ацетонида, напроксена, кетопрофена, 7-(3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил-2(1H)-хинолинона, фенитоина, фенацетамида, этотоина,

примидона, диазепама, нитразепама, клоназепама, дигитоксина, спиронолактона, триамтерена, хлорталидона, политиазида, бензтиазида, гризеофульвина, налидиксовой кислоты, хлорамфаникола, хлорзоксазина, фенпробамата, мехитазина, бисбентиамина, митомицина С, бикалутамида, паслитакселя, убенимекса, дакарбазина, флуконазола, рифампицина, триамцинолона ацетонида, клемастина фумарата, зафирлукаста, ди гидрохолестерола,  $\beta$ -каротина, пропилгаллата, коричной кислоты, сахарина, фолевой кислоты и мальтола.

(3) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, предпочтительно представляет собой порошок фенофибрата, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен от 50 до 400 нм.

(4) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок фелбинака, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен от 50 до 400 нм.

(5) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок пранлукаста гидрата, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен от 20 до 70 нм

(6) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок миконазола, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен 50 до 300 нм.

(7) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок флутиказона пропионата, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен от 20 до 100 нм.

(8) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок индометацина, в котором средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен от 20 до 120 нм.

(9) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, в соответствии с настоящим изобретением дополнительно имеет лецитин на поверхности карбоксивинилового полимера или частиц органических соединений.

(10) Настоящее изобретение предлагает суспензию, в которой диспергирован композитный порошок из органического вещества, применяемого в медицине, в соответствии с пунктом (9).

(11) Способ получения композитного порошка из органического вещества, применяемого в медицине, в соответствии с настоящим изобретением включает: смешивание плохо растворимого в воде, кристаллического порошка органического вещества, физиологически приемлемой соли, физиологически приемлемого полиола и карбоксивинилового полимера; его тонкое порошокование; и удаление, по меньшей мере, соли полиола после тонкого порошокования.

(12) Способ получения композитного порошка органического вещества, применяемого в медицине, дополнительно включает стадию добавления лецитина в процессе или после тонкого порошокования.

(13) Порошок органического вещества предпочтительно представляет собой одно или несколько соединений, которые выбирают из группы, состоящей из фенофибрата,



фелбинака, пранлукаста гидрата, миконазола, флутиказона пропионата, индометацина, амфотерицина В, ацикловира, нифедипина, никардипина, нимодипина, дипиридамола, дизопирамида, празозина гидрохлорида, преднизалона, кортизона ацетата, дексаметазона, бетаметазона, беклометазона дипропионата, будесонида, флуцинолона ацетонида, напроксена, кетопрофена, 7-(3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил-2(1H)-хинолинона, фенитоина, фенацетамида, этотоина, примидона, диазепам, нитразепам, клоназепам, дигитоксина, спиронолактона, триамтерена, хлорталидона, политиазида, бензтиазида, гризеофульвина, налидиксовой кислоты, хлорамфаникола, хлорзоксазина, фенпробамата, мехитазина, бисбентиамина, митомицина С, бикалутамида, паслитакселя, убенимекса, дакарбазина, флуконазола, рифампицина, триамцинолона ацетонида, клемастина fumarata, зафирлукаста, дигидрохолестерола,  $\beta$ -каротина, пропиленгаллата, коричной кислоты, сахараина, фолевой кислоты и мальтола.

(14) Соль предпочтительно представляет собой одно или несколько соединений, которые выбирают из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида аммония, сульфата натрия, сульфата магния, сульфата калия, сульфата кальция, малата натрия, цитрата натрия однозамещенного, цитрата натрия двузамещенного, дигидрогенцитрата натрия, дигидрогенцитрата калия, фосфорнокислого натрия однозамещенного, фосфорнокислого калия однозамещенного, фосфорнокислого натрия двузамещенного и фосфорнокислого калия двузамещенного.

(15) Полиол предпочтительно представляет собой глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль.

(16) Соль и полиол предпочтительно представляют собой хлорид натрия и глицерин, соответственно.

(17) Композитный порошок органического вещества, применяемого в медицине, в соответствии с настоящим изобретением включает композитные частицы, в которых лецитин нанесен на поверхности частиц плохо растворимого в воде органического вещества, или композитные частицы, в которых органическое вещество и лецитин образуют композит на наноуровне. Композитные частицы, образующие порошок, предпочтительно имеют средний диаметр, равный 400 нм или менее, как рассчитано в объемном выражении.

(18) Органическое вещество предпочтительно представляет собой одно или несколько соединений, которые выбирают из группы, состоящей из фенофибрата, фелбинака, пранлукаста гидрата, миконазола, флутиказона пропионата, индометацина, амфотерицина В, ацикловира, нифедипина, никардипина, нимодипина, дипиридамола, дизопирамида, празозина гидрохлорида, преднизалона, кортизона ацетата, дексаметазона, бетаметазона, беклометазона дипропионата, будесонида, флуцинолона ацетонида, напроксена, кетопрофена, 7-(3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил-2(1H)-хинолинона, фенитоина, фенацетамида, этотоина, примидона, диазепам, нитразепам, клоназепам, дигитоксина, спиронолактона, триамтерена, хлорталидона, политиазида, бензтиазида, гризеофульвина, налидиксовой кислоты, хлорамфаникола, хлорзоксазина, фенпробамата, мехитазина, бисбентиамина, митомицина С, бикалутамида, паслитакселя, убенимекса, дакарбазина, флуконазола, рифампицина, триамцинолона ацетонида, клемастина fumarata, зафирлукаста, дигидрохолестерола,  $\beta$ -каротина, пропиленгаллата, коричной кислоты, сахараина, фолевой кислоты и мальтола.

(19) Композитный порошок из органического вещества, применяемого в медицине, также предпочтительно представляет собой порошок, по меньшей мере, любого из

следующего: амфотерицин В, ацикловир и индометацин, который имеет средний диаметр частиц, равный от 50 до 250 нм.

5 (20) Настоящее изобретение предоставляет также суспензию, в которой диспергирован композитный порошок из органического вещества для применения в медицине в соответствии, по меньшей мере, с любым из вышеуказанных пунктов (17)-(19).

10 (21) Способ получения композитного порошка из органического вещества для применения в медицине в соответствии с настоящим изобретением включает: смешивание плохо растворимого в воде порошка из органического вещества, физиологически приемлемой соли и физиологически приемлемого полиола и тонкоизмельченного порошка из органического вещества и удаление, по меньшей мере, соли полиола после тонкого порошокования.

(22) Способ получения композитного порошка из органического вещества для применения в медицине в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает стадию добавления лецитина в процессе или после тонкого порошокования.

15 В соответствии с настоящим изобретением «средний диаметр частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности», рассчитывают путем преобразования величины удельной площади поверхности, измеренной с помощью проточного способа ВЕТ (по одной точке), в диаметр гипотетической сферической частицы. Следующая формула 1 представляет собой формулу для преобразования  
20 величины удельной площади поверхности в диаметр. Здесь  $D$  представляет собой средний диаметр частиц,  $\beta$  представляет собой плотность твердого вещества,  $S$  представляет собой площадь конкретной поверхности, и  $a$  представляет собой коэффициент формы частиц. Коэффициент  $a$  равен 6 для сферических частиц:

$$D = a / (\beta \cdot S) \text{ (формула 1).}$$

25 Проточный ВЕТ-способ предпочтительно представляет собой способ измерения удельной площади поверхности с помощью следующих процедур. Смесь газообразного азота и гелия поступает в ячейку, в которую помещен анализируемый образец, затем образец охлаждают жидким азотом. Затем только газообразный азот адсорбируется на поверхности образца. После этого, когда ячейка вернется к обычной температуре,  
30 происходит десорбция газа. В процессе десорбции газа часть газообразного азота в газовой смеси, протекающей через один детектор, становится больше, чем часть газообразного азота, протекающая через другой детектор. Разница между сигналами от этих детекторов представляет собой меру адсорбции, что позволяет измерить площадь конкретной поверхности.

35 «Плохо растворимое в воде органическое вещество для применения в медицине» в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно имеет температуру плавления, равную от 80 до 400°C. Температура плавления плохо растворимого в воде органического вещества в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно равна от 80 до 360°C, более предпочтительно от 80 до 320°C, наиболее предпочтительно  
40 от 80 до 280°C.

Для цели настоящего описания термин «плохо растворимое в воде» означает, что растворимость органического вещества в воде настолько низка, что оно должно быть подвержено воздействию при применении в качестве фармацевтического средства и, как описано выше, включает как свойство, присущее нерастворимому в воде веществу,  
45 так и свойство, присущее очень слабо растворимому в воде веществу. Для получения информации о плохой растворимости в воде веществ, применяемых в фармацевтике, в каждой стране существуют отсылки к фармакопейным описаниям. Например, растворимость плохо растворимых в воде органических соединений может быть равна

примерно 1 мг/мл или менее при температурах, обычно применяемых для органических соединений, применяемых в медицине, например, близко к комнатной температуре, равной 25°C; она предпочтительно равна 0,5 мг/мл или менее, более предпочтительно 0,3 мг/мл, наиболее предпочтительно 0,1 мг/мл или менее.

5 «Плохо растворимое в воде органическое вещество для применения в медицине» в соответствии с настоящим изобретением также предпочтительно представляет собой кристаллическое плохо растворимое в воде органическое вещество. Для цели настоящего описания «кристаллическое вещество» означает форму, в которой молекулы регулярно упорядочены; представляет ли собой вещество кристаллическое вещество, можно  
10 установить с помощью способов, известных специалистам в этой области техники, таких как термический анализ, дифракция рентгеновских лучей и дифракция электронов. Кристаллическое плохо растворимое в воде органическое вещество, применяемое в способе настоящего изобретения, также предпочтительно представляет собой органическое вещество, имеющее более явную кристаллическую форму. Однако «плохо  
15 растворимое в воде органическое вещество для применения в медицине» также включает аморфное органическое вещество без особых требований к его кристаллической структуре.

Для цели настоящего описания плохо растворимое в воде органическое вещество для применения в медицине может представлять собой природный продукт или  
20 синтетический продукт. Примеры природных продуктов могут включать органические вещества, полученные из животных, органические вещества, полученные из растений, или органические вещества, полученные из микроорганизмов, таких как дрожжи. Плохо растворимое в воде органическое вещество, применяемое в медицине в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой одно органическое соединение  
25 или смесь из двух или нескольких органических соединений.

Примеры плохо растворимого в воде органического соединения для применения в медицине могут включать фенофибрат, фелбинак, пранлукаста гидрат, миконазол, флутиказона пропионат, индометацин, амфотерицин В, ацикловир, нифедипин, никардипин, нимодипин, дипиридамом, дизопирамид, празозина гидрохлорид,  
30 преднизалон, кортизона ацетат, дексаметазон, бетаметазон, беклометазона дипропионат, будесонид, флуцинолона ацетонид, напроксен, кетопрофен, 7-(3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил-2(1H)-хинолинон, фенитоин, фенацетамид, этотоин, примидон, диазепам, нитразепам, клоназепам, дигитоксин, спиронолактон, триамтерен, хлорталидон, политаiazид, бензтиазид, гризеофульвин,  
35 налидиксовую кислоту, хлорамфаникол, хлорзоксазин, фенпробамат, мехитазин, бисбентиамин, митомицин С, бикалутамид, паслитаксель, убенимекс, дакарбазин, флуконазол, рифампицин, триамцинолона ацетонид, клемастина фумарат, зафирлукаст, дигидрохолестерол, β-каротин, пропилгаллат, коричную кислоту, сахарин, фолевую кислоту и мальтол; предпочтительны индометацин, нифедипин, кортизона ацетат, 7-  
40 (3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил-2(1H)-хинолинон, миконазол, пранлукаст, дексаметазон и зафирлукаст.

Для цели настоящего описания термин «композиция для применения в медицине» особым образом не ограничена, при условии, что ее применяют для лечения, предупреждения или диагностирования заболевания у людей или животных. Например,  
45 композицию для применения в медицине в соответствии с настоящим изобретением можно вводить внутрь, на поверхность или в им подобные места организма человека или животного или применять для обработки крови, мочи или им подобного, собранного от человека или животного вне организма. Примеры композиции для применения в

медицине могут включать жаропонижающее средство, обезболивающее средство,  
 противовоспалительное средство, противоподагрическое средство, терапевтическое  
 средство против гиперурикемии, снотворное средство, седативное средство, средство  
 5 против тревожности, антипсихотическое средство, антидепрессант,  
 противоманиакальное средство, психостимулятор, противоэпилептическое средство,  
 миорелаксант, терапевтическое средство против болезни Паркинсона, средство для  
 лечения заболеваний вегетативной нервной системы, средство для улучшения мозгового  
 кровообращения и метаболизма, терапевтическое средство против аллергии,  
 10 кардиотоническое средство, противостенокардическое средство, бета-блокатор, Са-  
 антагонист, противоаритмическое средство, антидиуретическое средство, мочегонное  
 средство, средство, понижающее артериальное давление, терапевтическое средство  
 против нарушения периферического кровообращения, средство против гиперлипидемии,  
 средство для понижения кровяного давления, стимулятор дыхания, бронходилататор,  
 15 терапевтическое средство против астмы, противокашлевое средство, отхаркивающее  
 средство, терапевтическое средство против хронического обструктивного заболевания  
 легких, терапевтическое средство против пептической язвы, слабительное средство,  
 противодиарейное средство/средство, поддерживающее здоровое состояние кишечника,  
 противодиабетическое средство, лекарственный препарат кортикостероидного гормона,  
 лекарственный препарат полового гормона, средство против остеопороза, средство,  
 20 улучшающее метаболизм костей, витаминный лекарственный препарат, лекарственное  
 средство, повышающее количество гемоглобина в крови, лекарственный препарат,  
 способствующий свертыванию крови, химиотерапевтическое средство, антибиотик,  
 противогрибковое средство, противовирусное средство, противораковое средство,  
 иммуносупрессор, офтальмический лекарственный препарат, оториноларингологический  
 25 лекарственный препарат, лекарственный препарат для лечения повреждений слизистой  
 оболочки полости рта, дерматологическое средство, радиофармацевтическое средство,  
 диагностическое средство, средство, улучшающее качество жизни, и лекарственное  
 средство из растительного сырья.

В соответствии с настоящим изобретением карбоксивиниловый полимер может  
 30 покрывать часть, а не всю поверхность частиц плохо растворимого в воде и  
 кристаллического органического вещества или покрывать полностью всю поверхность  
 частиц. Также, в соответствии с настоящим изобретением, лецитин может находиться  
 непосредственно на поверхности частицы органического вещества или может находиться  
 на поверхности карбоксивинилового полимера. Для цели настоящего описания, термин  
 35 «физиологически приемлемый» означает, что вещество можно принимать внутрь без  
 каких-либо особых физиологических проблем; представляет ли собой вещество  
 физиологически приемлемое вещество, надлежащим образом определяют, учитывая  
 тип поглощения, характерный для данного организма, способ поглощения и т.п.  
 Примеры физиологически приемлемого растворителя включают вещества,  
 40 апробированные в качестве добавок или растворителей фармацевтических препаратов  
 или пищевых продуктов и т.п.

#### Преимущество изобретения

В соответствии с настоящим изобретением может быть обеспечен такой  
 лекарственный препарат, который имеет низкое загрязнение средой, в которой  
 45 проводили тонкое порошкование (распыление), безопасен и обладает  
 усовершенствованной биологической доступностью.

#### Краткое описание чертежей

Фигура 1 представляет собой SEM-фотографию (увеличение: в 10000 раз)

тонкоизмельченного порошка фелбинака, полученного в условиях примера 2.

Фигура 2 представляет собой SEM-фотографию, в которой часть поля наблюдения, показанного на фигуре 1, увеличена (увеличение: в 20000 раз).

5 Фигура 3 представляет собой SEM-фотографию (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного порошка фелбинака, полученного в условиях сравнительного примера 2.

Фигура 4 представляет собой SEM-фотографию, в которой часть поля наблюдения, показанного на фигуре 3, увеличена (увеличение: в 20000 раз).

10 Фигура 5 представляет собой SEM-фотографию (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного порошка флутиказона пропионата, полученного в условиях примера 5.

Фигура 6 представляет собой SEM-фотографию, в которой часть поля наблюдения, показанного на фигуре 5, увеличена (увеличение: в 20000 раз).

15 Фигура 7 представляет собой SEM-фотографию (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного порошка флутиказона пропионата, полученного в условиях сравнительного примера 5.

Фигура 8 представляет собой SEM-фотографию, в которой часть поля наблюдения, показанного на фигуре 7, увеличена (увеличение: 20000 раз).

Осуществление изобретения

20 Ниже будут описаны воплощения композитного порошка из органического вещества для применения в медицине и способ получения и суспензия из того же в соответствии с настоящим изобретением.

1. Композитный порошок из органического вещества для применения в медицине

Композитный порошок из органического вещества в соответствии с  
25 предпочтительным воплощением, у которого поверхность частиц плохо растворимого в воде и кристаллического органического вещества, частично или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером, и средний диаметр покрытых карбоксивиниловым полимером частиц, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности, равен 400 нм или менее. Кроме того, композитный порошок из  
30 органического вещества, применяемого в медицине в соответствии с предпочтительным воплощением, дополнительно имеет лецитин на поверхности карбоксивинилового полимера или на поверхности порошка из органического вещества. Кроме того, композитный порошок из органического вещества в соответствии с этим воплощением представляет собой частицы, имеющие лецитин на поверхности частиц органического  
35 соединения, или частицы, у которых органическое вещество и лецитин образуют композит, и также включает те частицы, которые имеют средний диаметр, равный 400 нм или менее, как рассчитано в объемном выражении.

(1) Органическое вещество

Примеры органических веществ, применяемых в композитном порошке из  
40 органических соединений, применяемых в медицине, включают фенофибрат (температура плавления: от 80 до 83°C), фелбинак (температура плавления: от 163 до 166°C), пранлукаста гидрат (температура плавления: от 231 до 235°C), миконазол (температура плавления: от 84 до 87°C), флутиказона пропионат (температура плавления: от примерно 273°C (распадается)), индометацин (температура плавления: от 155 до 162°C), нифедипин  
45 (температура плавления: от 172 до 175°C), никардипин (температура плавления: от 136 до 138°C), нимодипин (температура плавления: от 123 до 126°C), дипиридамола (температура плавления: от 165 до 169°C), дизопирамид (температура плавления: от примерно 204°C), празозина гидрохлорид (температура плавления: от примерно 275°C

(распадается)), преднизалон (температура плавления: от примерно 235°C (распадается)), кортизона ацетат (температура плавления: от примерно 240°C (распадается)), дексаметазон (температура плавления: от примерно 245°C (распадается)), бетаметазон (температура плавления: от примерно 240°C (распадается)), беклометазон дипропионат (температура плавления: от примерно 208°C (распадается)), будесонид (температура плавления: от примерно 240°C (распадается)), флуцинолона ацетонид (температура плавления: от примерно 266 до 274°C (распадается)), напроксен (температура плавления: от 154 до 158°C), кетопрофен (температура плавления: от 94 до 97°C), 7-(3,5-диметокси-4-гидроксициннамоиламино)-3-октилокси-4-гидрокси-1-метил2(1H)-хинолинон (далее в этом документе называемый как производное хинолинона) (температура плавления: от 186 до 187°C), фенитоин (температура плавления: от примерно 296°C (распадается)), фенацетамид (температура плавления: от 214 до 216°C), этотоин (температура плавления: от 90 до 95°C), примидон (температура плавления: от 279 до 284°C), диазепам (температура плавления: от 130 до 134°C), нитразепам (температура плавления: от примерно 227°C (распадается)), клоназепам (температура плавления: от примерно 240°C (распадается)), дигитоксин (температура плавления: от примерно 256 до 257°C (распадается)), спиронолактон (температура плавления: от 198 до 207°C), триамтерен (температура плавления: от 316°C), хлорталидон (температура плавления: от 217°C), политиазид (температура плавления: от 202,5°C), бензтиазид (температура плавления: от 231,5°C), гризеофульвин (температура плавления: от 218 до 222°C), налидиксовую кислоту (температура плавления: от 225 до 231°C), хлорамфаникол (температура плавления: от 149 до 153°C), хлорзоксазин (температура плавления: от 188 до 192°C), фенпробамат (температура плавления: от 102 до 105,5°C), мехитазин (температура плавления: от 146 до 150°C), бисбентиамин (температура плавления: от 140 до 144°C), триамцинолона ацетонид (температура плавления: от примерно 290°C (распадается)), флуконазол (температура плавления: от 137 до 141°C), рифампицин (температура плавления: от 183 до 188°C (распадается)), дакарбазин (температура плавления: от примерно 204°C (распадается)), митомицин С (температура плавления: от 300°C или выше), бикалутамид (температура плавления: от 190 до 195°C), паслитаксель (температура плавления: от 220 до 223°C), убенимекс (температура плавления: от примерно 234°C (распадается)), клемастина фумарат (температура плавления: от 176 до 180°C (распадается)), эритромицин (температура плавления: от 133 до 138°C) амфотерицин В (температура плавления: от 170°C), цефиксим (температура плавления примерно 240°C (распадается)), салазосульфамиридин (температура плавления: от 240 до 249°C), спарфлоксацин (температура плавления: от 266°C (распадается)), тинидазол (температура плавления: от 125 до 129°C), видарабин (температура плавления: от 248 до 254°C (распадается)), ацикловир (температура плавления: от 300°C (распадается)), милринон (температура плавления: от примерно 317°C (распадается)), дигоксин (температура плавления: от примерно 230 до 265°C (распадается)), пиндолол (температура плавления: от 169 до 173°C), пропафенона гидрохлорид (температура плавления: от 172 до 175°C), амринон (температура плавления: от примерно 297°C (распадается)), гидрохлортиазид (температура плавления: от 263 до 270°C (распадается)), гидрохлортиазид (температура плавления: от 123 до 126°C), кандесартана цилексетил (температура плавления: от 163,6 до 164,1°C) (распадается)), урапидил (температура плавления: от 156 до 161°C), резерпин (температура плавления: от 264 до 265°C (распадается)), метилдопа (температура плавления: от 295 до 298°C (распадается)), норэпинефрин (температура плавления: от примерно 191°C (распадается)), симвастатин (температура плавления: от 135 до 138°C), флуоксиместерон (температура плавления:

от 270 до 278°C), станозолол (температура плавления: от 230 до 242°C), эстрадиол (температура плавления: от 175 до 180°C), хломадинона ацетат (температура плавления: от 211 до 215°C), фалекальцитриол (температура плавления: от примерно 143°C), мациндол (температура плавления: от 177 до 184°C (распадается)), силденафила цитрат (температура плавления: от примерно 200 до 201°C), миноксидил (температура плавления: от 248°C), дроперидол (температура плавления: от примерно 145 до 149°C), квазепам (температура плавления: от 148 до 151°C), пентазоцин (температура плавления: от 154°C), проперициазин (температура плавления: от 113 до 118°C), тимиперон (температура плавления: от 200 до 203°C), сульпирид (температура плавления: от 175 до 182°C (распадается)), амоксипин (температура плавления: от 178 до 182°C (распадается)), лисурида малеат (температура плавления: от примерно 195°C (распадается)), ницерголин (температура плавления: от 134 до 138°C (распадается)), бипериден (температура плавления: от 112 до 115°C), леводопа (температура плавления: от примерно 275°C (распадается)), хлорфенезина карбамат (температура плавления: от 88 до 91°C), дантролен натрия (температура плавления: от 200°C или выше (распадается)), формотерола фумарат (температура плавления: от примерно 138°C (распадается)), атенолол (температура плавления: от 153 до 156°C), рилузол (температура плавления: от примерно 118°C), флумазенил (температура плавления: от 198 до 202°C), теофиллин (температура плавления: от 271 до 275°C (распадается)), метотрексат (температура плавления: от 185 до 204°C (распадается)), амидотризойную кислоту (температура плавления: от 291 до 308°C (распадается)), цилостазол (температура плавления: от 158 до 162°C), аденин (температура плавления: от примерно 360°C (распадается)), талбутамид (температура плавления: от 126 до 132°C), фамотидин (температура плавления: от примерно 164°C (распадается)), урсодезоксихолевую кислоту (температура плавления: от 204 до 204°C), сулиндак (температура плавления: от 180 до 187°C), пиреноксин (температура плавления: от примерно 245°C (распадается)), флунизолит (температура плавления: от примерно 243°C (распадается)), даназол (температура плавления: от 223 до 227°C (распадается)) и такролимуса гидрат (температура плавления: от примерно 130 до 133°C). Эти органические могут быть получены с помощью известных способов.

### (2) Карбоксивиниловый полимер

Карбоксивиниловый полимер представляет собой акриловый кислотнo-основной способный к набуханию в воде виниловый полимер, также известный как карбомер. Выбор карбомеров практически ничем не ограничен, учитывая тот факт, что их обычно применяют в фармацевтических препаратах, и они могут быть применены как по отдельности, так и в комбинации из двух или нескольких карбомеров. Пример карбомера, который может быть применен, представляет собой множество карбомеров, различающихся по Mw (молекулярным массам), например, Карбопол (товарный знак) 934, Карбопол (товарный знак) 940, Карбопол (товарный знак) 980, Карбопол (товарный знак) 981, Карбопол (товарный знак) 2984, Карбопол (товарный знак) 5984, Карбопол (товарный знак) EDT 2050, Карбопол (товарный знак) Ultrez 10, HIVISWAKO (товарный знак) 103, HIVISWAKO (товарный знак) 104 и HIVISWAKO (товарный знак) 105.

### (3) Лецитин

Лецитин представляет собой соединение, состоящее из глицеринового скелета, к которому присоединены остатки жирных кислот и фосфатная группа, связанная с основанием или сахаром, также известный как «фосфатидилхолин». Обычно может быть применен лецитин из соевых бобов или из семян рапса или из куриных яиц. Однако его тип особым образом не ограничен. Лецитин охватывает разнообразные типы, такие

как неочищенный от масла и жира лецитин, порошкообразный высокой степени очистки лецитин, полученный с помощью обезжиривания неочищенного лецитина, фракционированный лецитин, в котором долю специфического ингредиента увеличивают с помощью растворителя, хроматографических методик и т.п., лецитин, стабильность к окислению которого увеличена с помощью полной или частичной гидрогенизации с последующей очисткой, лецитин, подвергнутый энзиматическому расщеплению, и энзиматически модифицированный лецитин, полученный с помощью энзиматической обработки этих лецитинов; все эти лецитины могут быть применены.

2. Способ получения композитного порошка из органического вещества, применяемого в медицине

Способ получения композитного порошка в соответствии с этим воплощением включает следующие стадии: смешивание плохо растворимого в воде и кристаллического порошка из органического вещества, физиологически приемлемой соли, физиологически приемлемого полиола и карбоксивинилового полимера, тонкое измельчение порошка из органического вещества; и удаление соли полиола после тонкого порошокования. Способ получения композитного порошка из органического вещества для применения в медицине в соответствии с предпочтительным воплощением дополнительно включает стадию добавления лецитина в процессе или после тонкого порошокования. Способ в соответствии с этим воплощением также включает стадии смешивания плохо растворимого в воде порошка из органического вещества, физиологически приемлемой соли физиологически приемлемого полиола и тонкое измельчение порошка из органического вещества; и удаление, по меньшей мере, соли полиола после тонкого порошокования. Кроме того, этот способ предпочтительно включает стадию добавления лецитина в процессе или после тонкого порошокования.

(1) Полиол

Полиол, применяемый в способе получения в соответствии с настоящим воплощением, особым образом не ограничен при условии, что он может быть поглощен без того чтобы, вызвать какие-либо физиологические проблемы. Физиологически приемлемый полиол предпочтительно представляет собой такой полиол, который имеет низкую растворимость в соли, который имеет высокую растворимость в воде или который имеет низкую температуру замерзания и/или высокую температуру воспламенения. Для удобства выполнения операции удаления после тонкого порошокования, физиологически приемлемый полиол предпочтительно имеет высокую растворимость в воде.

Примеры полиола могут включать глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, дипропиленгликоль и диэтиленгликоль; предпочтительно пропиленгликоль или глицерин. Полиол предпочтительно имеет вязкость, равную от 50 до 200000 (dPa·S), более предпочтительно от 1000 до 50000 (dPa·S), еще более предпочтительно от 5000 до 30000 (dPa·S).

Применяемое количество полиола предпочтительно представляет собой от 0,7 до 50-ти частей по массе, более предпочтительно от 2-х до 15-ти частей по массе, еще более предпочтительно от 3-х до 10-ти частей по массе по отношению к 1 части по массе органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок. Тип примененного полиола может быть соответствующим образом установлен, исходя из растворимости органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок. Кроме того, полиолы могут быть применены по отдельности или в смеси из двух или нескольких полиолов.

(2) Соль



Соль, примененная в способе получения в соответствии с настоящим воплощением, особым образом не ограничена при условии, что она может быть поглощена без того, чтобы вызвать какие-либо особые физиологические проблемы. Физиологически приемлемая соль предпочтительно представляет собой соль, имеющую низкую растворимость в полиоле, соль, имеющую высокую растворимость в воде, и/или соль, имеющую низкую гигроскопичность и твердость, подходящую для тонкого порошkovания органического соединения. Более предпочтительно соль представляет собой такую соль, в которой объединены два или несколько из этих свойств.

Растворимость соли в полиоле предпочтительно равна 10% (масса/объем) или менее. Для удобства выполнения операции удаления соли после тонкого порошkovания соль предпочтительно представляет собой соль, имеющую высокую растворимость в воде.

Примеры предпочтительной соли включают хлорид натрия, хлорид калия, хлорид аммония, сульфат натрия, сульфат магния, сульфат калия, сульфат кальция, малат натрия, цитрат натрия однозамещенный, цитрат натрия двузамещенный, дигидрогенцитрат натрия, дигидрогенцитрат калия, фосфорнокислый натрий однозамещенный, фосфорнокислый калия однозамещенный, фосфорнокислый натрий двузамещенный и фосфорнокислый калий двузамещенный. Могут быть указаны хлорид натрия, хлорид калия, сульфат магния, сульфат кальция, цитрат натрия, фосфорнокислый натрий однозамещенный, фосфорнокислый калий однозамещенный, фосфорнокислый натрий двузамещенный, двузамещенный калий фосфорнокислый и им подобные, и предпочтительная соль представляет собой хлорид натрия.

Соль также может быть выравнена в отношении диаметра ее частиц путем проведения тонкого порошkovания или ему подобного перед смешиванием с плохо растворимым в воде органическим веществом для применения в медицине. Если диаметр частиц соли уже выравнен заранее, то объемный средний диаметр частиц может быть равен, например, от 5 до 300 мкм или от 10 до 200 мкм; однако предпочтительно он равен от 0,01 до 300 мкм, более предпочтительно от 0,1 до 100 мкм, еще более предпочтительно от 0,5 до 50 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мкм. Применяемое количество соли предпочтительно равно от 1 до 100 частей по массе, более предпочтительно от 5 до 50 частей по массе, еще более предпочтительно от 10 до 30 частей по массе по отношению к 1 части по массе органического вещества. Кроме того, соли могут быть применены по отдельности или в смеси из двух или нескольких солей.

### (3) Способ получения

Композитный порошок из органического вещества, применяемого в медицине в соответствии с настоящим воплощением предпочтительно представляет собой порошок, полученный с помощью «стадии тонкого порошkovания», «стадии замешивания лецитина», «стадии фильтрации-промыывания» и «стадии высушивания» в таком порядке. Однако «стадия тонкого порошkovания» и «стадия замешивания лецитина» могут быть также выполнены как одна объединенная стадия замешивания лецитина с тонкоизмельченными в порошок частицами в процессе тонкого порошkovания. Если получают суспензию, содержащую композитный порошок из органического вещества, применяемого в медицине, то воду смешивают с композитным порошком из органического вещества для применения в медицине, полученным посредством описанных выше стадий, необязательно после добавления диспергирующего средства. Ниже описаны «стадия тонкого порошkovания», «стадия замешивания лецитина», «стадия фильтрации (отделения)-промыывания» и «стадия высушивания».

### (4) Стадия тонкого порошkovания

В способе получения в соответствии с настоящим воплощением устройства для

тонкого порошкования, применяемые для влажного тонкого порошкования органического вещества, могут быть применены без какого-либо специального ограничения при условии, что они способны превратить органическое вещество в тонкий порошок с помощью механических способов. Примеры устройства для тонкого порошкования могут включать обычно применяемые устройства для тонкого порошкования, такие как смесительная машина, двухвалковая смесительная машина, трехвалковая смесительная машина, перетирающая мельница, дробильные механизмы Гувера, смесительная машина с дисковым ножом и экструдер с двойным шнеком.

Для того чтобы превратить органическое вещество в тонкоизмельченный порошок, органическое вещество, соль и карбоксивиниловый полимер предпочтительно загружают в устройство для тонкого порошкования и замешивают, медленно добавляя полиол. Вязкость в процессе замешивания может быть соответствующим образом определена в зависимости от типа органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок, соли полиола. Температура в процессе тонкого порошкования может быть соответствующим образом определена в зависимости от органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок, устройства для тонкого порошкования и т.п. Температура в процессе тонкого порошкования особым образом не ограничена при условии, что она представляет собой температуру способную снижать плавление или разрушение органического вещества; однако предпочтительно она равна от -50 до 50°C, более предпочтительно от -20 до 30°C, наиболее предпочтительно от -10 до 25°C. Время тонкого порошкования может быть соответствующим образом определено в зависимости от органического вещества, которое предполагается превратить в тонкий порошок, устройством для тонкого порошкования и т.п. Время тонкого порошкования может быть равно, например, от 1-го до 50-ти часов и предпочтительно равно от 3-х до 30-ти часов, более предпочтительно от 5-ти до 20-ти часов, наиболее предпочтительно от 6-ти до 18-ти часов.

Применяемое количество карбоксивинилового полимера предпочтительно равно от 0,002 до 0,9 части по массе, более предпочтительно от 0,005 до 0,4 частей по массе, еще более предпочтительно от 0,03 до 0,07 части по массе по отношению к 1-й части по массе органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок. Тип применяемого карбоксивинилового полимера может быть соответствующим образом определен в зависимости от типа органического вещества, которое будет тонко измельчено в порошок. Кроме того, карбоксивиниловые полимеры могут быть применены по отдельности или в смеси из двух или нескольких карбоксивиниловых полимеров, имеющих различные Mw.

#### (5) Стадия смешивания лецитина

Лецитин смешивают с замешанными веществами, тонко измельчаемыми в порошок или тонкоизмельченными в порошок. Перемешанное вещество может не содержать карбоксивиниловый полимер. Стадия смешивания может быть выполнена путем замешивания лецитина после или в процессе тонкого порошкования в устройстве для тонкого порошкования и при продолжении замешивания в том же устройстве для тонкого порошкования. Кроме того, другое устройство для смешивания (замесочное устройство) также может быть обеспечено для переноса перемешанного вещества после тонкого порошкования в устройство для смешивания с последующим добавлением к нему лецитина для проведения стадии смешивания. Применяемое количество лецитина предпочтительно равно от 0,01 до 10-ти частей по массе, более предпочтительно от 0,05 до 2-х частей по массе, еще более предпочтительно от 0,1 до 1,4 части по массе по отношению к 1-й части по массе органического вещества, которое будет тонко

измельчено в порошок. Лецитин может быть добавлен отдельно; однако также может быть добавлена смесь лецитина и полиола. В последнем случае, применяют следующее соотношение для смешивания (массовое отношение) лецитина и полиола, количество полиола равно от 1-й до 10-ти частей по массе, более предпочтительно от 1,5 до 5-ти частей по массе, еще более предпочтительно от 2-х до 4-х частей по массе по отношению к 1-й части по массе лецитина.

(б) Стадия фильтрации (отделения)-промывания

После замешивания лецитина проводят фильтрацию и промывание для удаления, по меньшей мере, соли полиола и для обеспечения композитного порошка из органического вещества, применимого в медицине, тонко измельченного до желаемого размера. В частности, перемешанное вещество после замешивания лецитина может быть помещено в растворитель, который затем перемешивают до однородного состояния, применяя гомогенизаторы или им подобные устройства, фильтруют и промывают водой для удаления соли полиола. Тип растворителя, применяемого при однородном смешивании перемешанного вещества, особым образом не ограничен, при условии, что он представляет собой растворитель, в котором полиол и соль легко растворимы, а измельченное в тонкий порошок органическое вещество трудно растворимо и который представляет собой физиологически приемлемый растворитель. Растворитель предпочтительно представляет собой воду; однако также могут быть применены растворители, отличные от воды. Примеры растворителя, отличного от воды, включают смешанные растворы органических растворителей, такие как уксусная кислота, метанол и этанол и вода. Способ фильтрации особым образом не ограничен и может представлять собой хорошо известный способ, применяемый для фильтрования материала, содержащего органическое вещество. Примеры способа фильтрации включают способ фильтрации при пониженном давлении, способ фильтрации под давлением и способ ультрафильтрации через мембраны. Поскольку способ удаления соли полиола представляет собой фильтрацию, можно применять способ центрифугирования. Конкретный способ центрифугирования включает помещение смешанного с лецитином перемешанного вещества в растворитель, который затем перемешивают до однородного состояния с помощью гомогенизатора или ему подобного устройства с последующим осаждением органического тонкоизмельченного в порошок вещества с помощью центрифугирования и удалением супернатанта. Эта операция может быть повторена для удаления соли полиола. Для определения конечной точки промывания может быть измерена электропроводность супернатанта. А именно, например, если электропроводность супернатанта равна 10 мкС/см, то концентрация хлорида натрия может быть определена как равная примерно 5 ч/млн; следовательно, электропроводность в конечной точке может быть определена для адаптации к характеристикам вещества.

Тонкоизмельченные частицы композитного порошка из органического вещества, применимого в медицине, имеют тенденцию к агрегированию, так как они обычно имеют высокую поверхностную энергию. Следовательно, после удаления соли т.п. может быть введена добавка для предупреждения их вторичной агрегации. Примеры средства, предупреждающего вторичную агрегацию, включают алкилсульфаты, соли N-алкилоилметилтаурина, этанол, глицерин, пропиленгликоль, цитрат натрия, очищенный лецитин соевых бобов, фосфолипиды, D-сорбитол, лактозу, ксилитол, аравийскую камедь, сложные эфиры жирных кислот и сахарозы, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилена, полиоксиэтиленгликоль, сложные эфиры жирных кислот и

полиоксиэтиленсорбитана, алкилбензолсульфонаты, соли сложных эфиров сульфоянтарной кислоты, полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, кармеллозу  
натрия, карбоксивиниловые полимеры, N-ацилглутаминаты, сополимеры акрилатов, сополимеры метакрилатов, казеин натрия, L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, бензалкония хлорид и бензетония хлорид. Алкилсульфаты и соли N-алкилоил-метилтаурина особенно предпочтительны; среди прочих додецилсульфат натрия и N-миристоилметилтаурин натрия предпочтительны. Эти средства для предупреждения вторичной агрегации могут  
быть применены по отдельности или в смеси из двух или нескольких средств.

#### (7) Способ высушивания

После удаления соли полиола (обозначаемое как «удаление», если их количество снижается, даже если они не удаляются полностью), высушивание может быть проведено для удаления растворителя, применяемого для удаления соли т.п. из полученного композитного порошка из органического вещества для применения в медицине. Способ высушивания особым образом не ограничен, и способ может быть применен обычным путем для высушивания органических веществ. Примеры способа высушивания включают способ высушивания при пониженном давлении, способ лиофильной сушки, способ высушивания распылением и способ распылительного сублимационного высушивания. Температура высушивания или время высушивания для процесса высушивания особым образом не ограничены; однако высушивание предпочтительно проводят при низкой температуре и предпочтительно выполняют с помощью высушивания при пониженном давлении, способа лиофильной сушки, способа высушивания распылением и способа распылительного сублимационного высушивания для поддержания химической стабильности композитных частиц органического вещества, применимого в медицине, и для предупреждения вторичной агрегации частиц.

#### 3. Лекарственная форма

Тонкоизмельченные частицы, образующие композитный порошок из органического вещества для применения в медицине, полученные с помощью способа получения в соответствии с настоящим воплощением, имеют средний диаметр частиц, варьирующий, предпочтительно, от 20 до 400 нм, более предпочтительно, от 20 до 300 нм или менее, еще более предпочтительно, от 50 до 150 нм, рассчитанный из полученной ВЕТ-способом удельной площади поверхности.

Композитный порошок из органического вещества применимого в медицине, полученный с помощью способа получения в соответствии с настоящим воплощением, также имеет превосходные характеристики в отношении композиции и может быть применен в качестве лекарственного препарата в различных лекарственных формах.

Например, если порошок применяют в качестве лекарственной формы для ингаляции, то твердое вещество, содержащее растворитель (далее в этом документе обозначаемое как влажная лепешка), композитного порошка органического вещества, применимого в медицине, полученное с помощью удаления соли полиола после тонкого порошкования, может быть суспендировано в воде и доведено до состояния пористых частиц, размером примерно от 1 до 30 мкм, с помощью способа распылительной сублимационной сушки. Для улучшения способности частиц к диспергированию к воде может быть добавлено поверхностно-активное вещество в небольшом количестве. Для такого же улучшения способности к диспергированию может быть добавлена легко испаряющаяся добавка, такая как этанол, также в небольшом количестве. Если добавляют легко испаряемую добавку, то по сравнению с ситуацией, когда добавляют

поверхностно-активное вещество, может быть усовершенствовано раздражение, поскольку этанол может быть отогнан в процессе высушивания.

Если композитный порошок органического вещества для применения в медицине применяют в виде инъекции, глазных капель, мази, средства для введения через кожу или т.п., то он может быть применен путем добавления средства для предупреждения вторичной агрегации к влажной лепешке для получения водной дисперсии. Примеры средства для предупреждения вторичной агрегации включают хорошо известное поверхностно-активное вещество. В особенности могут быть применены соединения, которые перечислены в месте перечисления средств для предупреждения вторичной агрегации, те, которые можно удалить после удаления соли полиола. Водная дисперсия с применением такого полимера, как акриловый сополимер или метакриловый сополимер, в качестве средства для предупреждения вторичной агрегации, может быть применен DDS-препарат. Водная дисперсия также может быть получена с помощью обычно применяемых устройств. Примеры устройств включают гомогенизатор, смеситель-гомогенизатор, ультразвуковое диспергирующее устройство и гомогенизатор высокого давления.

Водная дисперсия также может быть превращена в порошок с помощью высушивания при низком давлении, высушивания распылением, лиофильного высушивания, распылительного сублимационного высушивания или т.п. Порошок, полученный таким образом, отлично ведет себя при восстановлении дисперсности в воде; следовательно, он обладает отличными характеристиками в качестве инъекции глазных капель, приготовленных непосредственно перед употреблением, и в качестве перорального средства.

Композитный порошок органического вещества, применимого в медицине, может также быть диспергирован в маслянистом веществе для применения дисперсии в мазях, капсулах, препаратах для введения через кожу и т.п. Маслянистое вещество особым образом не ограничено при условии, что его обычно применяют в композиции. Примеры маслянистого вещества включают жидкий парафин, вазелиновое масло, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль и растительное масло. Эти маслянистые вещества могут быть применены по отдельности или в смеси из двух или нескольких веществ. Дисперсии в маслянистом веществе могут быть получены с помощью обычно применяемых устройств. Примеры устройств включают гомогенизатор, смеситель-гомогенизатор, ультразвуковое диспергирующее устройство, гомогенизатор высокого давления, двухвалковая смесительная машина, трехвалковая смесительная машина, смесительная машина с дисковым ножом и экструдер с двойным шнеком.

#### Примеры

Ниже будут описаны примеры настоящего изобретения в сравнении со сравнительными примерами.

#### 1. Тонкое порошкование путем добавления карбоксивинилового полимера

Сначала будут описаны эксперименты по тонкому порошкованию, в каждом из которых добавляют карбоксивиниловый полимер. Средний диаметр частиц до и после тонкого порошкования для высушенного порошка рассчитывают путем преобразования, с помощью описанной выше формулы 1, удельной площади поверхности, определенной ВЕТ-способом с помощью анализатора удельной площади поверхности ВЕТ-типа («Macsorb», модель МН-1201, от компании «Mountech Co., Ltd.»). Визуальный анализ порошка до и после тонкого порошкования проводят, применяя сканирующую электронную микроскопию (модель «SEM VE-7800», от компании «Keyence Corporation»).

Пример 1. Эксперимент по тонкому порошкованию фенофибрата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г фенофибрата со средним диаметром частиц, равным 6,640 нм (температура плавления: от 80 до 83°C), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, однородно диспергируют, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,073 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 338 нм.

Сравнительный пример 1. Эксперимент по тонкому порошокванию фенофибрата Фенофибрат тонко измельчают в порошок в тех же условиях, как в примере 1, за исключением того, что карбоксивиниловый полимер не добавляют. В результате получают 0,075 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 672 нм.

Пример 2. Эксперимент по тонкому порошокванию фелбинака

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г фелбинака со средним диаметром частиц, равным 34,000 нм (температура плавления: от 163 до 166°C), 1,6 г измельченного в тонкий порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,33 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,081 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 207 нм.

Сравнительный пример 2. Эксперимент по тонкому порошокванию фелбинака

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г фелбинака со средним диаметром частиц, равным 34,000 нм (температура плавления: от 163 до 166°C), и 1,6 г измельченного в тонкий порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,085 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 535 нм.

Пример 3. Эксперимент по тонкому порошкованию пранлукаста гидрата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г пранлукаста гидрата со средним диаметром частиц, равным 1,088 нм (температура плавления: от примерно 231 до 235°C (распадается)), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,42 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,090 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 62 нм.

Сравнительный пример 3. Эксперимент по тонкому порошкованию пранлукаста гидрата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г пранлукаста гидрата со средним диаметром частиц, равным 1,088 нм (температура плавления: от примерно 231 до 235°C (распадается)), и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,098 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 73 нм.

Пример 4. Эксперимент по тонкому порошкованию миконазола В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г миконазола со средним диаметром частиц, равным 10,900 нм (температура плавления: от 84 до 87°C), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,345 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого, содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation») и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,058 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 142 нм.

Сравнительный пример 4. Эксперимент по тонкому порошкованию миконазола

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г

миконазола со средним диаметром частиц, равным 10,900 нм (температура плавления: от 84 до 87°C), и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,33 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,060 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 358 нм.

Пример 5. Эксперимент по тонкому порошокванию флутиказона пропионата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г флутиказона пропионата со средним диаметром частиц, равным 7,850 нм (температура плавления: от примерно 273°C (распадается)), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,375 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,071 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 71 нм.

Сравнительный пример 5. Эксперимент по тонкому порошокванию флутиказона пропионата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г флутиказона пропионата со средним диаметром частиц, равным 7,850 нм (температура плавления: от примерно 273°C (распадается)) и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,33 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,075 г тонкоизмельченного порошка со средним диаметром частиц, равным 114 нм.

Пример 6. Эксперимент по тонкому порошокванию индометацина

В смеситель объемом 0,2 л (смеситель разрушающего типа, от фирмы «Yoshida Seisakusho Co., Ltd.») загружают и перемешивают до однородного состояния 8 г индометацина со средним диаметром частиц, равным 3,960 нм (температура плавления: от 155 до 162°C), 170 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,5 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем



медленного добавления по каплям 36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок при 5°C в течение 10-ти часов. После этого содержимое помещают в 1 л 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, однородно диспергируют с помощью гомогенизатора, затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 7 г тонкоизмельченного в порошок индометацина со средним диаметром частиц, равным 58,5 нм.

Сравнительный пример 6. Эксперимент по тонкому порошокванию индометацина

В смеситель объемом 0,2 л (смеситель разрушающего типа, от фирмы «Yoshida Seisakusho Co., Ltd.») загружают и перемешивают до однородного состояния 8 г индометацина со средним диаметром частиц, равным 3,960 нм (температура плавления: от 155 до 162°C), и 170 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 35,5 г глицерина, и тонко измельчают в порошок при 5°C в течение 8-ми часов. После этого содержимое помещают в 1 л 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, однородно диспергируют с помощью гомогенизатора, затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 7 г тонкоизмельченного порошка индометацина со средним диаметром частиц, равным 141 нм.

Таблица 1 показывает результаты экспериментов по примерам 1-6 и сравнительным примерам 1-6. На фигурах 1 и 2 приведены SEM-фотографии (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного в порошок фелбинака, полученного в примере 2, и увеличенные части (увеличение: в 20000 раз) SEM-фотографий, соответственно; на фигурах 3 и 4 показаны SEM-фотографии (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного в порошок фелбинака, полученного в сравнительном примере 2, и увеличенные части (увеличение: в 20000 раз) SEM-фотографий, соответственно; на фигурах 5 и 6 показаны SEM-фотографии (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного в порошок флутиказона пропионата, полученного в примере 5, и увеличенные части (увеличение: в 20000 раз) SEM-фотографий, соответственно; и на фигурах 7 и 8 показаны SEM-фотографии (увеличение: в 10000 раз) тонкоизмельченного в порошок флутиказона пропионата, полученного в сравнительном примере 5, и увеличенные части (увеличение: в 20000 раз) SEM-фотографий, соответственно.

Как показано в таблице 1, тонкое порошоквание каждого из фармацевтических органических веществ при добавлении карбоксивинилового полимера, несомненно, снижает средний диаметр частиц соединения. Сравнение между фигурами 1 и 3 (или фигурами 2 и 4) и между фигурами 5 и 7 (или фигурами 6 и 8) показывает, что порошки тонкоизмельченные при добавлении карбоксивинилового полимера имели меньшие диаметры по сравнению с порошками тонкоизмельченными без добавления карбоксивинилового полимера. Эти результаты сравнительного исследования по SEM-фотографиям также согласуются с данными, приведенными в таблице 1.

Таблица 1

	Органическое соединение	Средний диаметр частиц перед тонким порошокванием (нм)	Средний диаметр частиц после тонкого порошоквания (нм)
Пример 1	Фенофибрат	6,640	338
Пример 2	Фелбинак	34,000	207
Пример 3	Пранлукаста гидрат	1,088	62
Пример 4	Миконазол	10,900	142
Пример 5	Флутиказона пропионат	7,850	71
Пример 6	Индометацин	3,960	59
Сравн. пример 1	Фенофибрат	6,640	672

Сравн. пример 2	Фелбинак	34,000	535
Сравн. пример 3	Пранлукаста гидрат	1,088	73
Сравн. пример 4	Миконазол	10,900	358
Сравн. пример 5	Флутиказона пропионат	7,850	114
Сравн. пример 6	Индометацин	3,960	141

2. Тонкое порошкование путем добавления карбоксивинилового полимера и лецитина

Далее будут описаны эксперименты по тонкому порошкованию, в каждом из которых добавляют карбоксивиниловый полимер и лецитин. Средний диаметр частиц до и после тонкого порошкования для порошка был измерен с помощью анализатора удельной площади поверхности ВЕТ-типа (модель «Macsorb» НМ-1201, от компании «Mountech Co., Ltd.»). Диаметр частиц в суспензии измеряют, применяя анализатор распределения частиц по размерам (модель «Модель «Delsa Nano S»», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). «D<sub>50</sub>» представляет собой диаметр частицы, имеющей интегральный показатель, равный 50%, как было рассчитано в порядке убывания размера частиц (или в порядке возрастания размера частиц) (называемый «средний диаметр частиц») в распределении по размеру. «D<sub>90</sub>» представляет собой диаметр частиц, имеющих интегральный показатель, равный 90%, как было рассчитано в порядке возрастания размера частиц (называемый «90% средний диаметр») в распределении по размеру. «D<sub>v</sub>» представляет собой средний объемный диаметр (называемый «средний диаметр частиц»).

Пример 7. Эксперимент по тонкому порошкованию фенофибрата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho К.К.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г фенофибрата со средним диаметром частиц, равным 6,640 нм (температура плавления: от 80 до 83°C), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. Кроме того, 0,1 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, которое затем перемешивают в течение 50-ти циклов при 20°C. После этого, содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,094 г порошка. После этого 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г полученного порошка, содержащего фенофибрат, и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «DelsaNano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц (D<sub>v</sub>) равен 159,2 нм, средний диаметр частиц (D<sub>50</sub>) равен 135,1 нм и 90% средний диаметр (D<sub>90</sub>) равен 199,6 нм.

Сравнительный пример 7. Эксперимент по тонкому порошкованию фенофибрата К 0,05 г порошка, полученного в примере 1, добавляют 5 г 1%-ного додецилсульфата

натрия в качестве диспергирующего средства, порошок затем диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 556,5 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 457,2 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 742,6 нм.

Сравнительный пример 8. Эксперимент по тонкому порошкованию фенофибрата К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 1, добавляют 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 629,5 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 893,6 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 1,867 нм.

Пример 8. Эксперимент по тонкому порошкованию фелбинака

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho, K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г фелбинака со средним диаметром частиц, равным 34,000 нм (температура плавления: от 163 до 166°C), 1,6 г измельченного в тонкий порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,33 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. Кроме того, 0,1 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, затем полученное перемешивают в течение 50-ти циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,106 г порошка. После этого, 5 г 1%-ного N-миристоилметилтаурина натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г полученному порошку, содержащему фелбинак, и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к смеси добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 147,1 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 121,5 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 192,3 нм.

Сравнительный пример 9. Эксперимент по тонкому порошкованию фелбинака

К 0,05 г порошка, полученного в примере 2, добавляют 5 г N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 5,618 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 273,0 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 10,321 нм.

Сравнительный пример 10. Эксперимент по тонкому порошкованию фелбинака

К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 2, добавляют 5 г N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 610,8 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 498,2 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 842,8 нм.

Пример 9. Эксперимент по тонкому порошкованию пранлукаста гидрата

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г пранлукаста гидрата со средним диаметром частиц, равным 1,088 нм (температура плавления: от примерно 231 до 235°C (распадается)), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,42 г глицерина и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. Кроме того, 0,2 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, затем полученное перемешивают в течение 50-ти циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation») и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,119 г порошка. После этого 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г полученного содержащего пранлукаста гидрат порошка и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»).

В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 105,3 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 89,9 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 131,7 нм.

5 Сравнительный пример 11. Эксперимент по тонкому порошкованию пранлукаста гидрата

К 0,05 г порошка, полученного в примере 3, добавляют 5 г додецилсульфата натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 43,804 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 38,306 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 39,845 нм.

15 Сравнительный пример 12. Эксперимент по тонкому порошкованию пранлукаста гидрата

К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 3, добавляют 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 50,510 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 46,227 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 59,856 нм.

Пример 10. Эксперимент по тонкому порошкованию миконазола

30 В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г миконазола со средним диаметром частиц, равным 10,900 нм (температура плавления: от 84 до 87°C), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,345 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. Кроме того, 0,1 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, затем полученное перемешивают в течение 50-ти циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,075 г порошка. После этого 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г полученного порошка, содержащего миконазол, и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp

Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру  
5 показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 144,9 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 126,5 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 182 нм.

Сравнительный пример 13. Эксперимент по тонкому порошкованию миконазола  
К 0,05 г порошка, полученного в примере 4, добавляют 5 г 1%-ного додецилсульфата  
10 натрия в качестве диспергирующего средства, полученное затем диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии.

Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с  
15 помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 155,5 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 136 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 193,6 нм.

Сравнительный пример 14. Эксперимент по тонкому порошкованию миконазола  
20 К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 4, добавляют 5 г 1%-ного додецилсульфата натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии.

25 Распределение частиц полученной суспензии по размеру было измерено с помощью анализатора распределения частиц по размеру (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 20,059 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 17,562 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 22,729 нм.

30 Пример 11. Эксперимент по тонкому порошкованию флутиказона пропионата  
В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г флутиказона пропионата со средним диаметром частиц, равным 7,850 нм (температура  
35 плавления: от примерно 273°C (распадается)), 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,005 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,375 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C.  
40 Кроме того, 0,15 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, затем полученное перемешивают в течение 50-ти циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до  
45 однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем фильтруют и промывают водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,092 г порошка. После этого 5 г 1%-ного N-миристоилметилтаурина натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к

0,05 г полученного порошка, содержащего флутиказона пропионат, и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии.

5 Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 96 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 79 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 127,2 нм.

10 Сравнительный пример 15. Эксперимент по тонкому порошокванию флутиказона пропионата

К 0,05 г порошка, полученного в примере 5, добавляют 5 г 1%-ного N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью  
15 ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman  
20 Coulter, Inc.»). В результате, распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 902,3 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 126,2 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 2,129 нм.

Сравнительный пример 16. Эксперимент по тонкому порошокванию флутиказона пропионата

25 К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 5, добавляют 5 г N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии.  
30 Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 3,508 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 3,315 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 4,406 нм.

35 Пример 12. Эксперимент по тонкому порошокванию индометацина

В смеситель объемом 0,2 л (смеситель разрушающего типа, от фирмы «Yoshida Seisakusho Co., Ltd.») загружают и перемешивают до однородного состояния 8 г индометацина со средним диаметром частиц, равным 3,960 нм (температура плавления:  
40 от 155 до 162°C), 170 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 0,5 г карбоксивинилового полимера, содержащее поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 39 г глицерина, и тонко измельчают в порошок при 5°C в течение 10-ти часов. После этого 16 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое  
45 отношение: 1:3) и 23 г глицерина примешивают до однородного состояния к полученному тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, затем полученное перетирают при 10°C в течение одного часа. После этого содержимое помещают в 1 л 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя гомогенизатор, и затем фильтруют и промывают

водой; полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 11,1 г порошка. Затем 5 г 1%-ного N-миристоилметилтаурина натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г полученного порошка, содержащего индометацин, и диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 103 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 83,9 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 139,2 нм.

Сравнительный пример 17: Эксперимент по тонкому порошкованию индометацина К 0,05 г порошка, полученного в примере 6, добавляют 5 г N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 123,7 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 99,7 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 166,3 нм.

Сравнительный пример 18: Эксперимент по тонкому порошкованию индометацина К 0,05 г порошка, полученного в сравнительном примере 6, добавляют 5 г 1%-ного N-миристоилметилтаурина натрия в качестве диспергирующего средства, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»). К дисперсии добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было измерено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 319,9 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 238,3 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 461,5 нм.

Таблица 2 показывает результаты по примерам 7-12 и сравнительным примерам 7-8. Как показано в таблице 2, порошки, полученные путем добавления карбоксивинилового полимера и лецитина, имели высокий уровень восстановления дисперсности в воде и меньший средний диаметр частиц в их суспензиях. Напротив, было подтверждено, что порошки, полученные без добавления лецитина, с трудом в достаточной мере подвергались диспергированию в своих суспензиях.

	Органическое соединение	Средний диаметр частиц перед тонким порошкованием (нм)	Диаметр частиц в суспензии (нм)		
			$D_v$	$D_{50}$	$D_{90}$
Пример 7	Фенофибрат	6,640	159	135	200
Пример 8	Фелбинак	34,000	147	122	192
Пример 9	Пранлукаста гидрат	1,088	105	90	132
Пример 10	Миконазол	10,900	145	127	182
Пример 11	Флутиказона пропионат	7,850	96	79	127



	Пример 12	Индометацин	3,960	103	84	139
	Сравн. пример 7	Фенофибрат	6,640	557	457	743
	Сравн. пример 8	Фенофибрат	6,640	630	894	1,867
	Сравн. пример 9	Фелбинак	34,000	5,618	273	10,321
5	Сравн. пример 10	Фелбинак	34,000	611	498	843
	Сравн. пример 11	Пранлукаста гидрат	1,088	43,804	38,306	39,845
	Сравн. пример 12	Пранлукаста гидрат	1,088	50,510	46,227	59,856
	Сравн. пример 13	Миконазол	10,900	156	136	194
	Сравн. пример 14	Миконазол	10,900	20,059	17,562	22,729
	Сравн. пример 15	Флутиказона пропионат	7,850	902	126	2,129
	Сравн. пример 16	Флутиказона пропионат	7,850	3,508	3,315	4,406
10	Сравн. пример 17	Индометацин	3,960	124	100	166
	Сравн. пример 18	Индометацин	3,960	320	238	462

### 3. Усовершенствование эффективности сбора путем добавления лецитина

Далее будет описан эксперимент по усовершенствованию эффективности сбора путем добавления лецитина к тонкоизмельченным в порошок частицам. Если не указано  
 15 иначе, средний диаметр частиц был измерен с помощью анализатора удельной площади поверхности ВЕТ-типа (модель «Macsorb NM-1201», от компании «Mountech Co., Ltd.»). Диаметр частиц в суспензии был измерен с помощью анализатора распределения частиц по размеру (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). «D<sub>50</sub>»  
 20 представляет собой диаметр частиц, имеющих интегральный показатель, равный 50%, как было рассчитано в порядке убывания размера частиц (или в порядке возрастания размера частиц) (называемый «средний диаметр частиц») в распределении по размеру. «D<sub>90</sub>» представляет собой диаметр частиц, имеющих интегральный показатель, равный 90%, как было рассчитано в порядке возрастания размера частиц (называемый «90%  
 25 средний диаметр») в распределении по размеру. «D<sub>v</sub>» представляет собой средний объемный диаметр (называемый «средний диаметр частиц»).

Пример 13. Эксперимент по тонкому порошокванию и сбору амфотерицина В

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г  
 30 амфотерицина В со средним диаметром частиц, равным 13,423 нм (температура плавления: распадается при 170°C или выше), и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестобразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C.

Здесь средний диаметр частиц амфотерицина В, равный 13,423 нм, перед тонким порошокванием представляет собой величину, измеренную следующим способом. Пять граммов 0,03% лаурилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г амфотерицина В и диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp  
 40 Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц (D<sub>v</sub>) равен 13,423 нм, средний диаметр частиц  
 45 (D<sub>50</sub>) равен 11,843 нм и 90% средний диаметр (D<sub>90</sub>) равен 15,181 нм.

К тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществу, полученному с помощью тонкого порошоквания, с помощью дробильного механизма Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.»), примешивают до однородного

состояния 0,1 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3), затем полученное перетирают в агатовой ступке. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты, диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем центрифугируют (при 6000 rpm в течение 10 минут, применяя модель «CN-2060» от компании «AS ONE Corporation») с последующим удалением супернатанта. Эту операцию выполняют четыре раза и затем получают влажную лепешку. К 512 мг влажной лепешки добавляют 3 г очищенной воды, затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя устройство для ультразвуковой обработки (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), обеспечивая 3,5 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 122 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 96 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 174 нм.

Сравнительный пример 19. Эксперимент по тонкому порошкованию и сбору амфотерицина В

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г амфотерицина В со средним диаметром частиц, равным 13,423 нм (температура плавления: распадается при 170°C или выше), примененного в примере 13, и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,36 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После этого содержимое помещают в 50 мл 0,1 моль/л водного раствора уксусной кислоты и диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), но тонкоизмельченные в порошок частицы всплывают после центрифугирования и не могут быть извлечены. Даже если проводят фильтрацию, то частицы не могут быть извлечены, потому что они проходят через фильтр.

Пример 14. Эксперимент по тонкому порошкованию ацикловира

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г ацикловира со средним диаметром частиц, равным 60,371 нм (температура плавления: распадается при примерно 300°C), и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,1 г глицерина, и тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C.

Здесь средний диаметр частиц ацикловира, равный перед тонким порошкованием 60,371 нм, представляет собой величину, измеренную следующим способом. Пять граммов 0,03%-ного лаурилсульфата натрия сначала добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г ацикловира и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц

(модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 60,371 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 52,997 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 69,371 нм.

5 К тонкоизмельченному в порошок и замешанному веществам, полученным с помощью тонкого порошкования, с помощью дробильного механизма Hoover с водным  
охлаждением (от компании «Imoto Seisakusho K.K.» перемешивают до однородного  
состояния 0,2 г смеси очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и  
глицерин (массовое отношение: 1:3), затем полученное перетирают в агатовой ступке.  
10 После этого содержимое помещают в 50 мл водного раствора и диспергируют до  
однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука  
(модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем  
центрифугируют (при 6000 об/мин, в течение 10 минут, применяя модель «CN-2060» от  
компании «AS ONE Corporation»), с последующим удалением супернатанта. Эту операцию  
15 выполняют три раза и полученную влажную лепешку затем высушивают при  
пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,085 г тонкоизмельченного порошка. К  
0,01 г этого порошка добавляют 1 мл 0,1%-ного водного раствора лаурилсульфата  
натрия, а затем полученное диспергируют до однородного состояния, применяя  
устройство для ультразвуковой обработки (модель «UT-105», от компании «Sharp  
20 Manufacturing System Corporation»), и затем добавляют очищенной воды 44,99 г к  
дисперсии, обеспечивая 46,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной  
суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель  
«Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по  
размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 153 нм, средний диаметр  
25 частиц ( $D_{50}$ ) равен 124 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 225 нм.

Сравнительный пример 20. Эксперимент по тонкому порошкованию ацикловира

В дробильное устройство Hoover с водным охлаждением (от компании «Imoto  
Seisakusho K.K.») загружают и перемешивают до однородного состояния 0,1 г ацикловира  
со средним диаметром частиц, равным 60,371 нм (температура плавления: распадается  
30 при примерно 300°C), примененного в примере 14, и 1,6 г тонкоизмельченного в порошок  
хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают в  
тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 0,1 г глицерина, и  
тонко измельчают в порошок путем замешивания в течение 100 циклов при 20°C. После  
этого, содержимое помещают в 50 мл водного раствора и диспергируют до однородного  
35 состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105»,  
от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), и затем центрифугируют (при  
6000 об/мин, в течение 10 минут, применяя модель «CN-2060» от компании «AS ONE  
Corporation») с последующим удалением супернатанта. Количество осадка постепенно  
убывает при повторных проведениях операции; никакого осадка не наблюдают после  
40 трехкратного повторения операции.

Пример 15. Эксперимент по тонкому порошкованию и извлечению индометацина

В смеситель объемом 2 л (от компании «Inoue Mfg., Inc.») загружают и перемешивают  
до однородного состояния 38 г индометацина со средним диаметром частиц, равным  
3,960 нм (температура плавления: от 155 до 162°C), и 608 г тонкоизмельченного в  
45 порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм), содержимое поддерживают  
в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 78 г глицерина,  
и тонко измельчают в порошок при 5°C в течение 2 часов. Это замешанное вещество  
содержит индометацин, имеющий средний диаметр частиц, равный 154 нм.

Здесь средний диаметр частиц индометацина в замешанном веществе, равный 154 нм, представляет собой величину, измеренную следующим способом. Пять граммов смеси 0,1% лецитин/0,03% лаурилсульфат натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г замешанного содержащего индометацин вещества и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), к этому затем добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 154 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 118 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 213 нм.

Часть (628 г (включая 33 г индометацина)) перемешанного вещества, полученного с помощью тонкого порошкования в 2-литровом смесителе (от компании «Inoue Mfg., Inc.»), и очищенную смесь гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) (66 г) загружают и перемешивают до однородного состояния. После этого часть (примерно 10 г (включая 0,49 г индометацина)) содержимого помещают в 50 мл очищенной воды, диспергируют до однородного состояния, применяя гомогенизатор, и затем центрифугируют с последующим удалением соли глицерина. Эту операцию повторяют для промывания супернатанта до тех пор, пока его электропроводность не станет равной 10 мкС/см или менее после центрифугирования. Промывание с помощью центрифугирования выполняют семь раз (8 мкС/см). Полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,69 г (включая 0,45 г индометацина) тонкоизмельченного порошка. Степень извлечения была равна 92%. Кроме того, 5 г 0,1%-ного лаурилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г полученного содержащего индометацин тонкоизмельченного порошка и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к этому добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 137 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 122 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 164 нм.

Сравнительный пример 21. Эксперимент по тонкому порошкованию и извлечению индометацина

Часть (примерно 10 г (включая 0,51 г индометацина)) тонкоизмельченного в порошок и перемешанного вещества, полученного в примере 15, помещают в 50 мл очищенной воды, однородно диспергируют с помощью гомогенизатора и затем центрифугируют с последующим удалением соли глицерина. Эту операцию повторяют для промывания супернатанта до тех пор, пока его электропроводность после центрифугирования не станет равной 10 мкС/см или менее. Промывание с помощью центрифугирования выполняют шесть раз (4 мкС/см). Полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,35 г тонкоизмельченного порошка (0,35 г индометацина). Степень извлечения была равна 69%.

Кроме того, 5 г 0,1%-ного лаурилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г полученного содержащего индометацин тонкоизмельченного порошка и смесь диспергируют до однородного состояния,

применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к этому добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 1,484 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 201 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 4,012 нм. Некоторые частицы агрегировали, что, по-видимому, и привело к большим различиям в величинах  $D_v$ ,  $D_{50}$  и  $D_{90}$ .

Пример 16. Эксперимент по тонкому порошкованию и извлечению индометацина в 2-литровый смеситель (от компании «Inoue Mfg., Inc.») загружают и перемешивают до однородного состояния 38 г индометацина со средним диаметром частиц, равным 3,960 нм (температура плавления: от 155 до 162°C), 608 г тонкоизмельченного в порошок хлорида натрия (средний диаметр частиц: 5 мкм) и 1,9 г карбоксивинилового полимера (Карбопол 980, от компании «Nikko Chemicals Co., Ltd.»), содержимое поддерживают в тестообразном состоянии, путем медленного добавления по каплям 78 г глицерина, и тонко измельчают в порошок при 5°C в течение 2 часов. Это замешанное вещество содержит индометацин, имеющий средний диаметр частиц, равный 96 нм.

Здесь средний диаметр частиц индометацина в замешанном веществе, равный 96 нм, представляет собой величину, измеренную следующим способом. Пять граммов смеси 0,1% лецитин/0,03% лаурилсульфат натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,05 г содержащего индометацин перемешанного вещества и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к этому добавляют 44,95 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было измерено с помощью анализатора распределения частиц по размеру (Delsa Nano от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 72 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 142 нм.

Часть (532 г (включая 28 г индометацина) перемешанного вещества, полученного с помощью тонкого порошкования в 2-литровом смесителе (от компании «Inoue Mfg., Inc.»), и смесь очищенного гидрогенизированного лецитина соевых бобов и глицерина (массовое отношение: 1:3) (57 г) загружают и перемешивают до однородного состояния. После этого часть (примерно 10 г (включая 0,48 г индометацина) содержимого помещают в 50 мл очищенной воды, диспергируют до однородного состояния, применяя гомогенизатор, и затем центрифугируют с последующим удалением соли глицерина. Эту операцию повторяют для промывания супернатанта до тех пор, пока его электропроводность после центрифугирования не станет равной 10 мкС/см или менее. Промывание с помощью центрифугирования выполняют семь раз (4 мкС/см). Полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,65 г (включая 0,42 г индометацина) тонкоизмельченного порошка. Степень извлечения была равна 87%. Кроме того, 5 г 0,1%-ного лаурилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г полученного содержащего индометацин тонкоизмельченного порошка и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «УТ-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к этому добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии. Распределение частиц по размеру в

полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 94 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 79 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 125 нм.

5 Сравнительный пример 22. Эксперимент по тонкому порошкованию и извлечению индометацина

Часть (примерно 10 г (включая 0,54 г индометацина)) тонкоизмельченного в порошок и перемешанного вещества по примеру 16 помещают в 50 мл очищенной воды, однородно диспергируют с помощью гомогенизатора, и затем центрифугируют с последующим удалением соли глицерина. Эту операцию повторяют для промывания супернатанта до тех пор, пока его электропроводность после центрифугирования не станет равной 10 мкС/см или менее. Промывание с помощью центрифугирования выполняют шесть раз (7 мкС/см). Полученную влажную лепешку высушивают при пониженном давлении при 30°C, обеспечивая 0,36 г (включая 0,36 г индометацина) тонкоизмельченного порошка. Степень извлечения была равна 67%. Кроме того, 5 г 0,1%-ного лаурилсульфата натрия добавляют в качестве диспергирующего средства к 0,01 г полученного тонкоизмельченного порошка, содержащего индометацин, и смесь диспергируют до однородного состояния, применяя аппарат для обработки с помощью ультразвука (модель «UT-105», от компании «Sharp Manufacturing System Corporation»), затем к этому добавляют 44,99 г очищенной воды, обеспечивая 50,0 г суспензии.

Распределение частиц по размеру в полученной суспензии было определено с помощью анализатора распределения частиц (модель «Delsa Nano S», от компании «Beckman Coulter, Inc.»). В результате распределение по размеру показало, что средний диаметр частиц ( $D_v$ ) равен 202 нм, средний диаметр частиц ( $D_{50}$ ) равен 163 нм и 90% средний диаметр ( $D_{90}$ ) равен 269 нм.

Как показано в примерах 13 и 14 и в сравнительных примерах 19 и 20, соединения, к которым после тонкого порошкования добавляют лецитин, могут быть извлечены как частицы, тогда как частицы без добавления лецитина не могут быть извлечены таким же способом. В случае сравнительного примера 19 возможно, что это происходит потому, что присутствующие частицы имеют очень маленький размер и стабильны и, следовательно, не осаждаются с помощью центрифугирования и проходят через мембранный фильтр. В случае сравнительного примера 20 считается, что частицы имеют большую удельную площадь поверхности для увеличения скорости их растворения и растворяются на стадии промывания. В случае примеров 13 и 14, с другой стороны, ожидают, что лецитин оказывает такие действия, как адсорбция на поверхности тонкоизмельченных частиц, снижение скорости растворения и увеличение удельной плотности, что позволяет центрифугировать частицы.

Результаты по примерам 15 и 16 и сравнительным примерам 21 и 22 показали, что вне зависимости от присутствия или отсутствия карбоксивинилового полимера, добавление лецитина улучшает степень извлечения. Доказано также, что добавление лецитина усиливает способность к диспергированию частиц. Эти результаты и результаты примера 12 и сравнительных примеров 17 и 18 показывают, что взаимно противоречащие друг другу требования, такие как эффективность сверхтонкого порошкования, высокое восстановление дисперсности и высокая эффективность сбора, могут быть удовлетворены.

Промышленная применимость

Способ получения композитного порошка из органического вещества, применимого

в медицине в соответствии с настоящим изобретением, может быть применен в области получения лекарственных препаратов и диагностических средств, поскольку он способен более сохранно и просто, чем прежде, превратить плохо растворимое в воде органическое вещество в тонкоизмельченные гранулы и, дополнительно, может  
5 улучшить эффективность производства (степень извлечения частиц).

#### Формула изобретения

1. Композитный порошок из органического вещества для применения в медицине, в котором поверхность частиц плохо растворимого в воде и кристаллического  
10 органического вещества частично или полностью покрыта карбоксивиниловым полимером и у которого средний диаметр покрытых карбоксивиниловым полимером частиц, полученный путем расчета удельной площади поверхности ВЕТ-способом, находится в интервале 50-400 нм.

2. Композитный порошок по п.1, который дополнительно имеет лецитин на  
15 поверхности карбоксивинилового полимера или частиц органического вещества.

3. Суспензия для применения в медицине, в которой в воде диспергирован композитный порошок из органического вещества по п.2.

4. Способ получения композитного порошка из органического вещества для применения в медицине по п.1, включающий:

20 смешивание плохо растворимого в воде и кристаллического порошка из органического вещества, физиологически приемлемой соли, которая представляет собой одну или более выбираемую из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, сульфата натрия, сульфата магния, физиологически приемлемого полиола, который представляет собой один или более, выбираемый из группы, состоящей из  
25 глицерина, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля и карбоксивинилового полимера,  
и

тонкое измельчение порошка органического вещества; и

удаление, по меньшей мере, соли и полиола после тонкого порошокования.

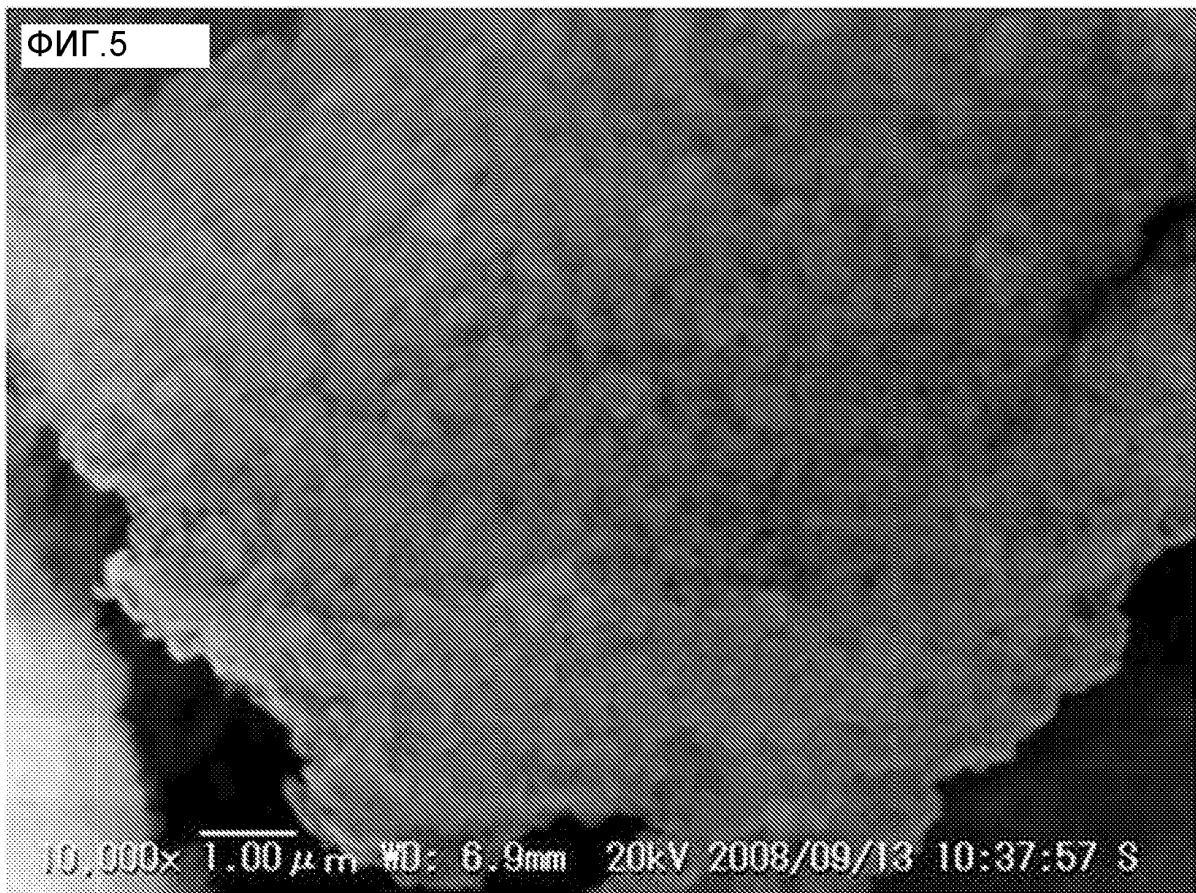
5. Способ получения композитного порошка по п.4, дополнительно включающий  
30 стадию добавления лецитина в процессе или после тонкого порошокования.

6. Способ по п.4 или 5, в котором соль представляет собой хлорид натрия и полиол представляет собой глицерин.

35

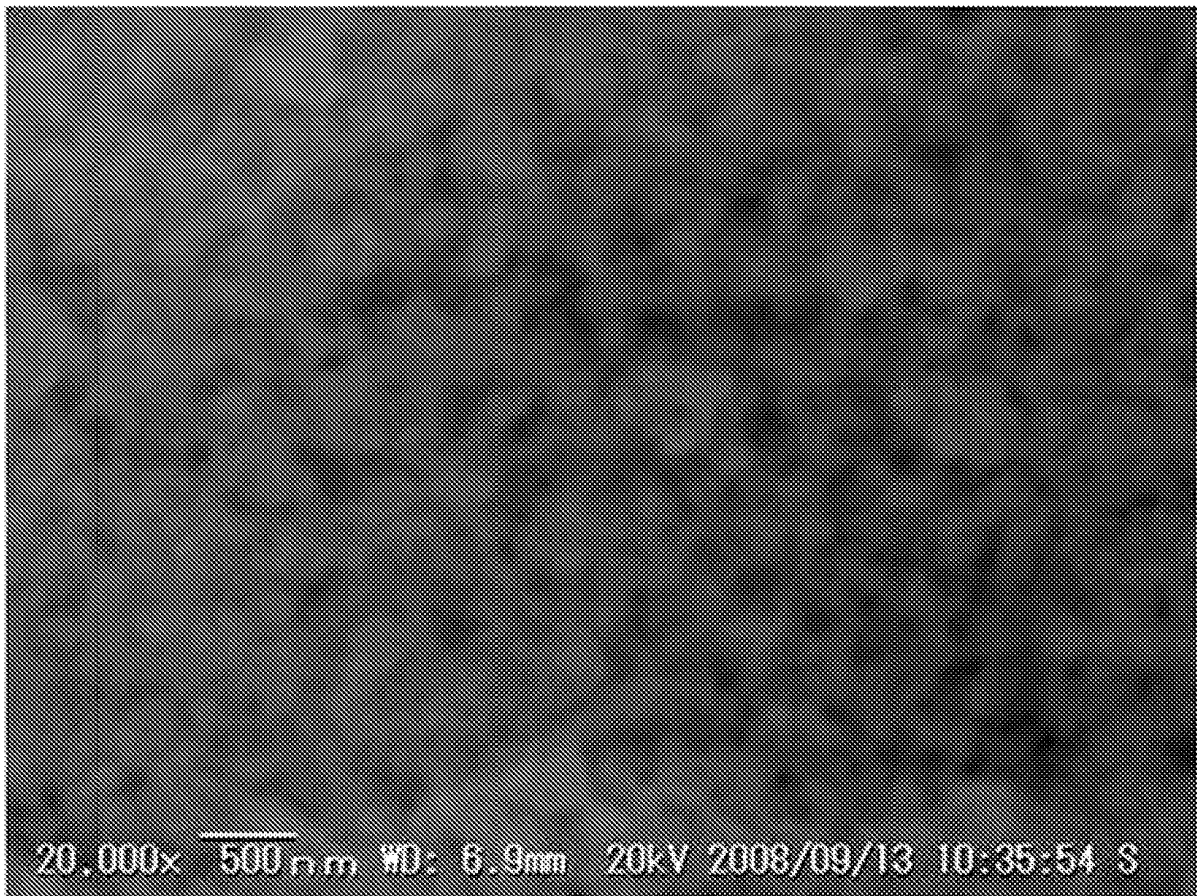
40

45

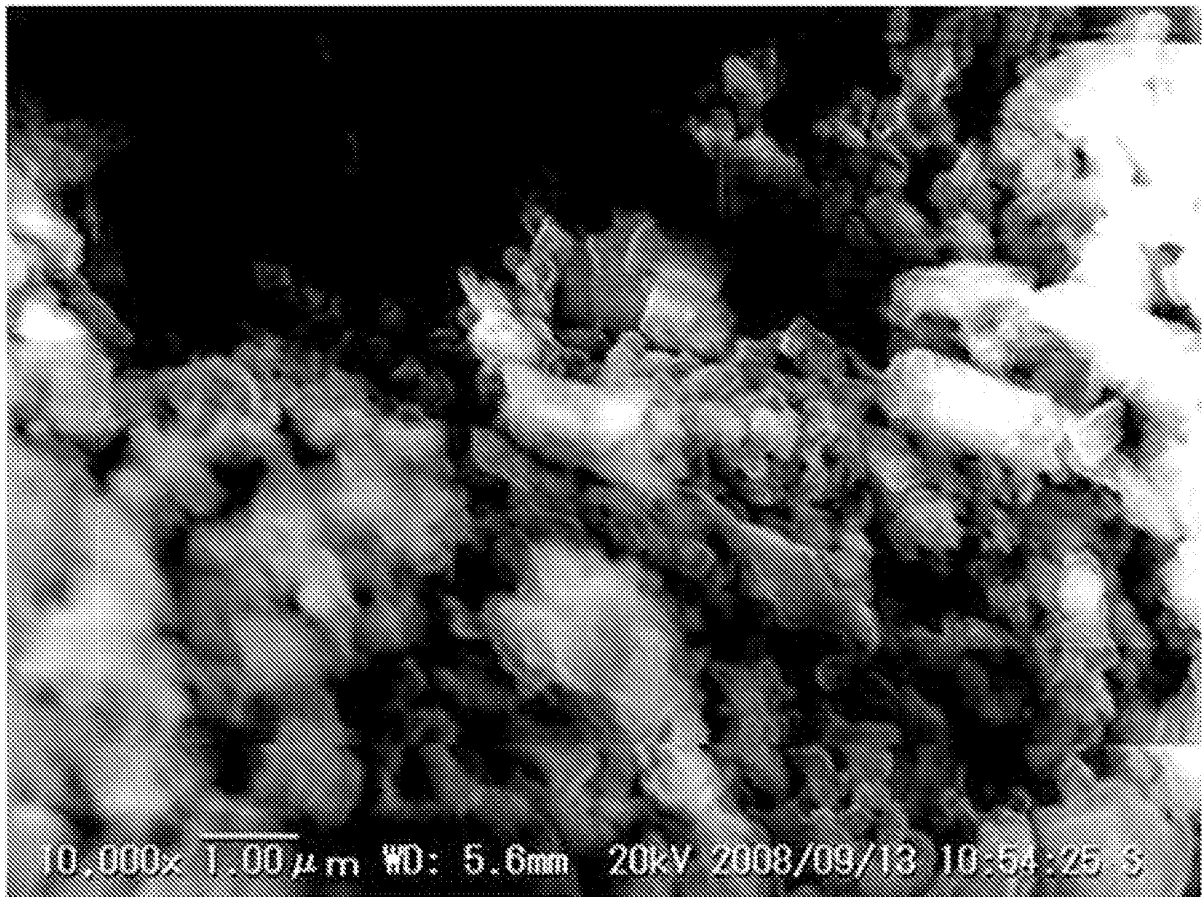


Фиг.1

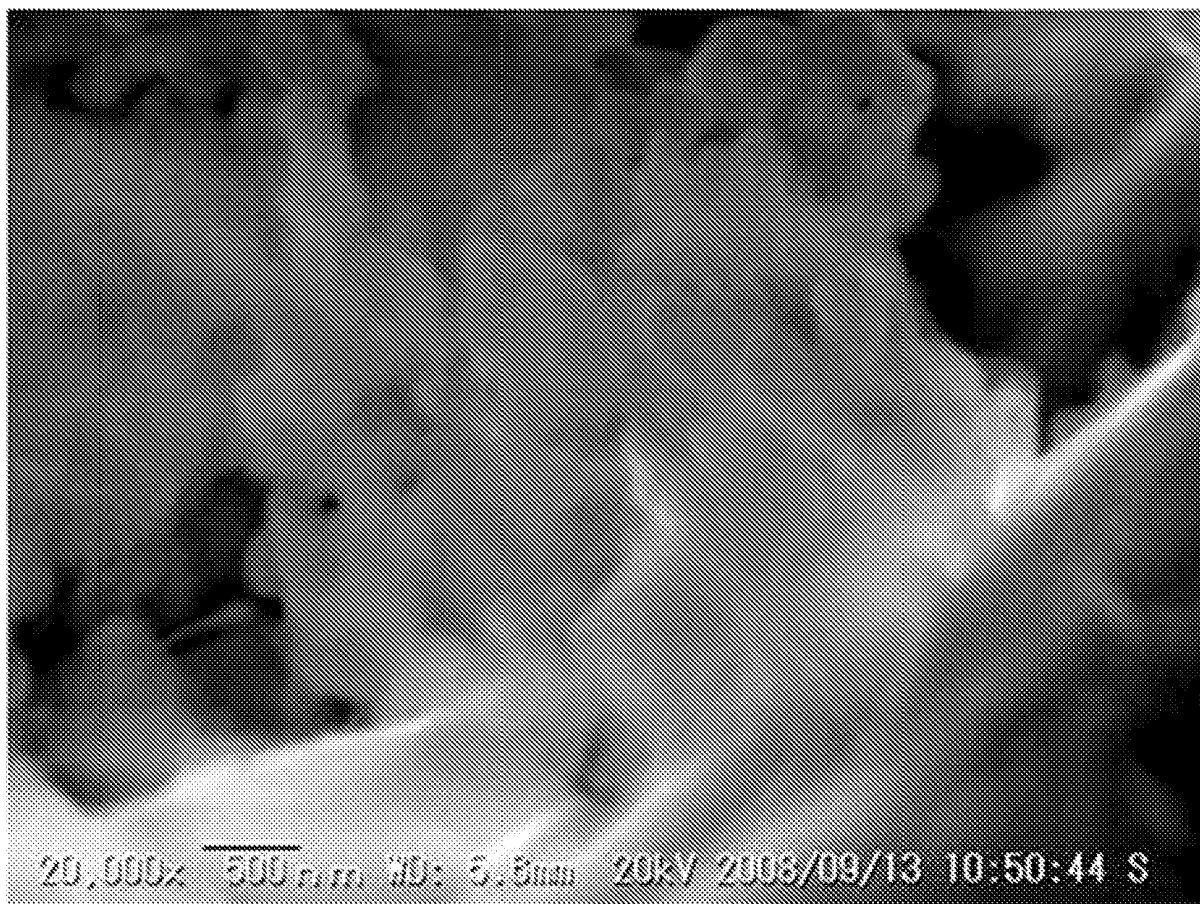




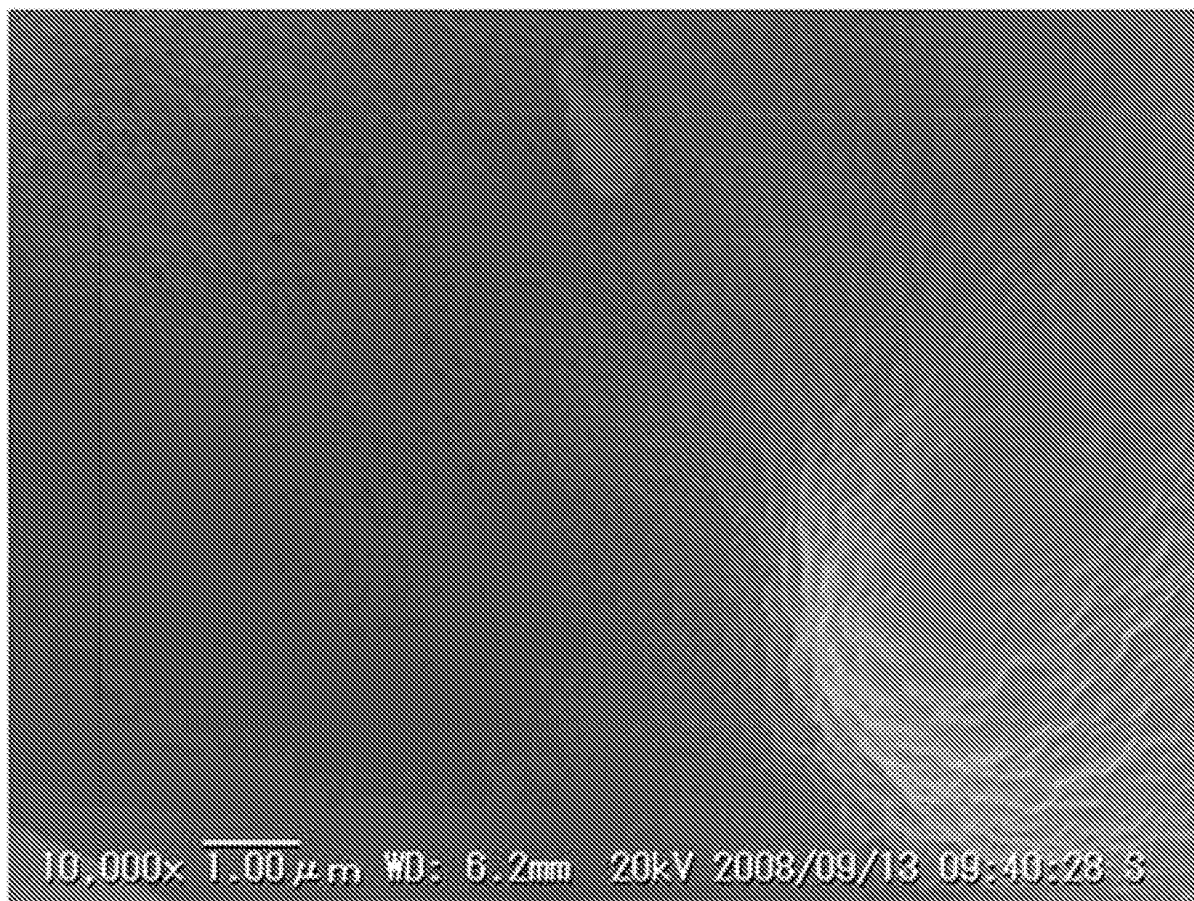
Фиг.2



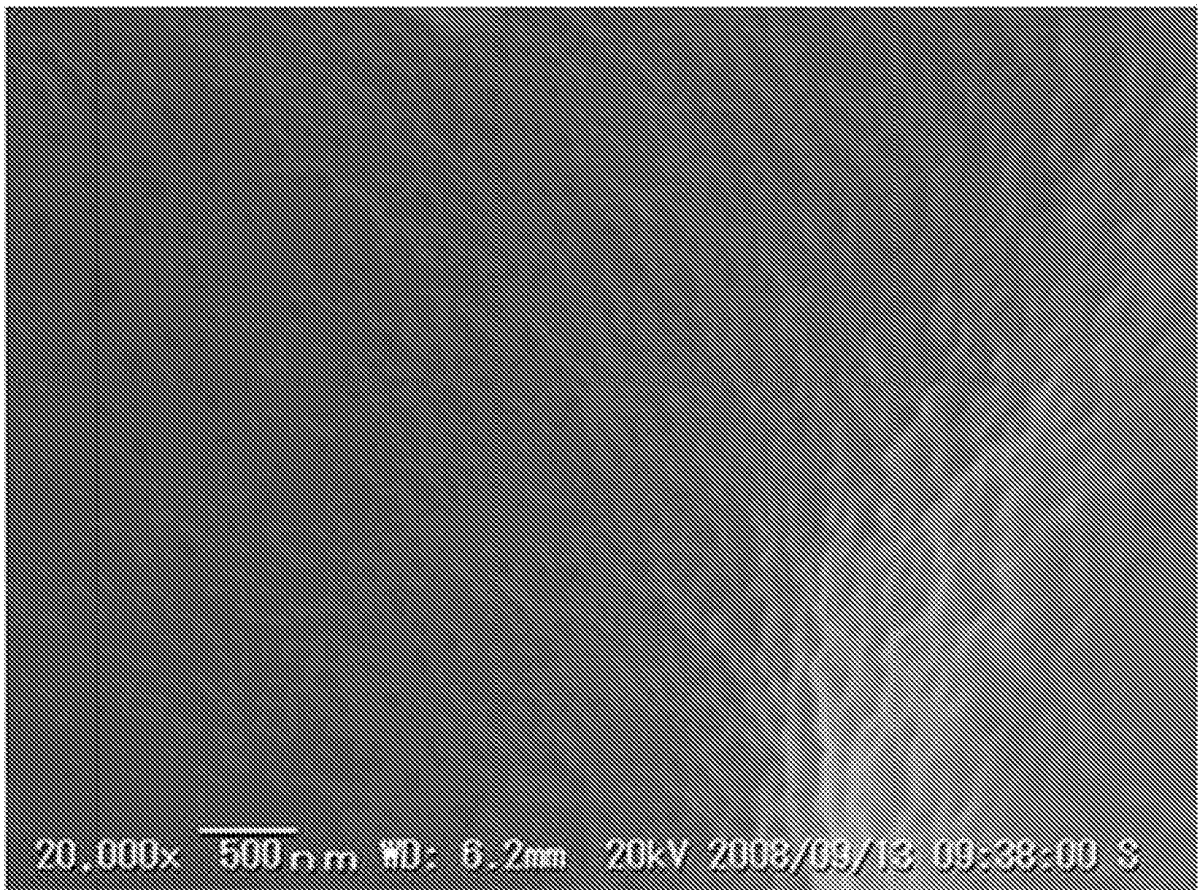
Фиг.3



Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6



Фиг.7



Фиг.8