



No. 11-160575-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:46:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 226



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS
EN FRACCIONES DE ALTO VOLUMEN.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/14

1. SOLICITANTE ICEUTICA PTY LTD

DOMICILIO Mount Hawthorn, Western Australia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ICEUTICA PTY LTD**

Dirección: 52 Fairfield Street, Mount
Hawthorn, Western Australia 6016, Australia.

Nacionalidad o domicilio: Western, Australia

Lugar de Constitución: Australia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/AU2010/000464 Fecha 23 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121320 A1 Fecha 28 de octubre de 2010

6 **TÍTULO (54)** PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS EN
FRACCIONES DE ALTO VOLUMEN.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/14

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Australia

Estados Unidos de América

(32) Fecha

24 de abril de 2009

24 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

2009901744

61/172.278

9 **Comprobante de pago** No. 11-102359 // 11-97735 // 11-97736 // 11-97820

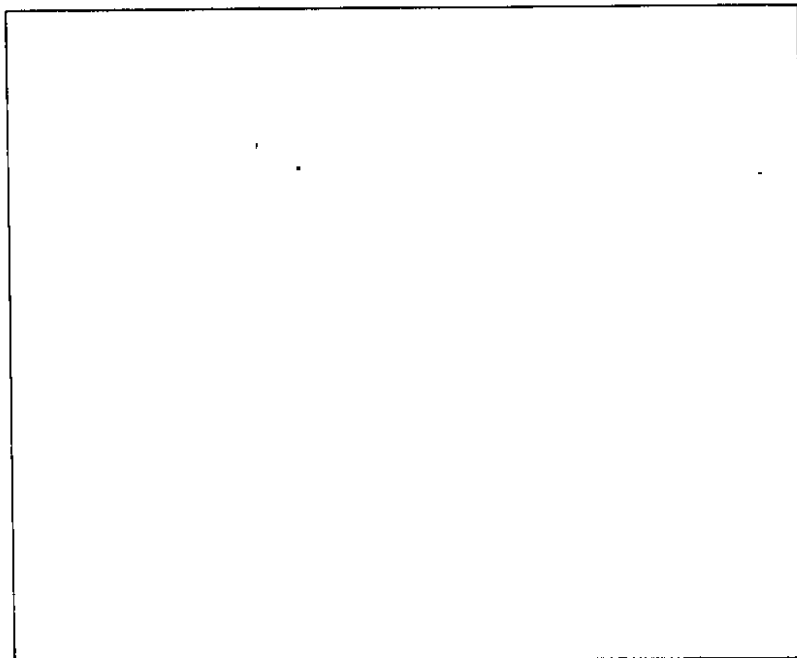
Fecha 19 de octubre de 2011 // 05 de octubre de 2011

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

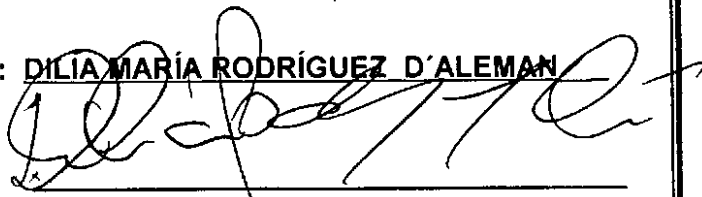
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) DODD, Aaron

(The University of Western Australia Stirling Highway Nedlands, Australia 6907, Australia);

2.) MEISER, Felix

(Unit 2/16 Grace Court Kew, Australia 3101, Australia);

3.) RUSSELL, Adrian

(139 Gladstone Road Rivervale, Western Australia 6103, Australia);

4.) NORRET, Marck

(26 Stone Crescent Darlington, Western Australia 6070, Australia);

5.) BOSCH, H. William

(237 Rodney Circle Bryn Mawr, Pennsylvania 19010, Estados Unidos de América).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102359

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160575- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

000003 :

P 3221

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 19 de 2011 - 16:52:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097735

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160575- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

000000!

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 5 de 2011 - 16:45:09

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097736

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

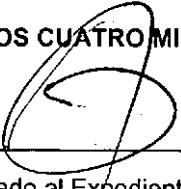
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160575- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Octubre 5 de 2011 - 16:45:09

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0097820
		Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 16:44:47

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325084605	05/10/2011	77.805.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LINDITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
			\$14.000.00
		=====	

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160575- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

000006

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para la producción de partículas de un material biológicamente activo al usar procesos de molienda en seco así como a composiciones
5 que comprenden tales materiales, medicamentos producidos al usar dichos materiales biológicamente activos en forma particulada y/o composiciones, y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, al usar una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos materiales biológicamente
10 activos administrados por medio de dichos medicamentos.

000007

**PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS EN FRACCIONES DE
ALTO VOLUMEN**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a métodos para
producir partículas de un material biológicamente activo
usando procesos de molienda en seco, así como también
composiciones que comprenden tales materiales, medicamentos
producidos usando los materiales biológicamente activos en
10 forma particulada y/o composiciones, y a métodos de
tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una
cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales
biológicamente activos administrados por vía de los
medicamentos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La pobre biodisponibilidad es un problema
significativo encontrado en el desarrollo de composiciones en
las industrias terapéuticas, cosméticas, agrícolas y
20 alimenticias, particularmente aquellos materiales que
contienen un material biológicamente activo que es pobremente
soluble en agua a pH fisiológico. Una biodisponibilidad del
material activo es el grado al cual el material activo llega
a estar disponible para el tejido objetivo en el cuerpo u
25 otro medio después de la administración sistémica a través

000008

de, por ejemplo, medio oral o intravenoso. Muchos factores afectan la biodisponibilidad, incluyendo la forma farmacéutica y la solubilidad y velocidad de disolución del material activo.

5 En aplicaciones terapéuticas, los materiales pobremente y lentamente solubles en agua tienden a ser eliminados del tracto gastrointestinal antes de ser absorbidos en la circulación. Además, los agentes activos pobremente solubles tienden a ser desfavorecidos o aún no
10 seguros para la administración intravenosa debido al riesgo de que las partículas de agente bloqueen el flujo sanguíneo a través de los capilares.

 Es conocido que la velocidad de disolución de un fármaco particulado incrementará con el incremento del área
15 de superficie. Una manera de incrementar el área de superficie es disminuyendo el tamaño de partícula. En consecuencia, los métodos para hacer fármacos finamente divididos o dimensionados se han estudiado con una visión de controlar el tamaño e intervalo de tamaño de las partículas
20 de fármaco para composiciones farmacéuticas.

 Por ejemplo, se han usado técnicas de molienda en seco para reducir el tamaño de partícula y por lo tanto influir en la absorción del fármaco. Sin embargo, en la molienda en seco convencional el límite de finura se alcanza
25 generalmente en la región de aproximadamente 100 micras

000009

(100,000 nm), en este punto el material se apelmaza en la cámara de molienda y previene cualquier disminución adicional del tamaño de partícula. Alternativamente, la trituración húmeda se puede emplear para reducir el tamaño de partícula, pero la floculación restringe el límite inferior de tamaño de partícula a aproximadamente 10 micras (10,000 nm). El proceso de molienda húmeda, sin embargo, es propenso a la contaminación, conduciendo a una desviación en el arte farmacéutico contra la molienda húmeda. Otra técnica de molienda alternativa, molienda por chorro de aire comercial, ha proporcionado partículas que varían de tamaño promedio de tan bajo como aproximadamente 1 a aproximadamente 50 micras (1,000-50,000 nm).

Existen varios procedimientos actualmente usados para formular agentes activos pobremente solubles. Un procedimiento es preparar el agente activo como una sal soluble. Donde este procedimiento no se puede emplear, se emplean procedimientos alternos (usualmente físicos) para mejorar la solubilidad del agente activo. Los procedimientos alternos generalmente someten el agente activo a condiciones físicas que cambian las propiedades físicas o químicas del agente para mejorar su solubilidad. Estos procesos incluyen tecnologías tales como micro-ionización, modificación de la estructura cristalina o polimórfica, desarrollo de soluciones a base de aceite, uso de co-solventes, estabilizadores de

000010

superficie o agentes complejantes, micro-emulsiones, fluido supercrítico y producción de soluciones o dispersiones sólidas. Más de uno de estos procesos se puede usar en combinación para mejorar la formulación de un material terapéutico particular. Muchos de estos procedimientos comúnmente convierten un fármaco en un estado amorfo, lo cual generalmente conduce a una velocidad de disolución mayor. Sin embargo, los procedimientos de formulación que resultan en la producción de material amorfo no son comunes en formulaciones comerciales debido a las preocupaciones relacionadas con la estabilidad y el potencial para que el material sea recristalizado.

Estas técnicas para preparar tales composiciones farmacéuticas tienden a ser complejas. Por vía de ejemplo, una dificultad técnica principal encontrada con la polimerización en emulsión es la remoción de contaminantes, tales como monómeros o iniciadores sin reaccionar (los cuales pueden tener niveles de toxicidad indeseables), al final del proceso de manufactura.

Otro método para proporcionar tamaño de partícula reducido es la formación de microcápsulas de fármaco farmacéuticas, las técnicas incluyen micronización, polimerización y co-dispersión. Sin embargo, estas técnicas sufren de un número de desventajas incluyendo al menos la incapacidad de producir partículas suficientemente pequeñas

000011

tales como aquellas obtenidas por molienda, y la presencia de co-solventes y/o contaminantes tales como monómeros tóxicos los cuales son difíciles de remover, conduciendo a procesos de manufactura costosos.

5 Durante la última década, se ha realizado intensa investigación científica para mejorar la solubilidad de agentes activos convirtiendo los agentes a polvos ultra finos por métodos tales como molienda y trituración. Estas técnicas se pueden usar para incrementar la velocidad de disolución de
10 un sólido particulado incrementando el área de superficie completa y disminuyendo el tamaño de partícula medio.

La Patente de Estados Unidos 6,634,576 describe ejemplos de molienda húmeda de un sustrato sólido, tal como un compuesto farmacéuticamente activo, para producir una "co-
15 mezcla sinérgica".

La Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977 (Composiciones de Nanopartículas y Método de Síntesis de las Mismas) describe, *inter alia*, un método que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto
20 precursor con un co-reactivo bajo condiciones de síntesis mecanoquímica en donde una reacción química en estado sólido entre el compuesto precursor y el co-reactivo produce nanopartículas terapéuticamente activas dispersadas en una matriz portadora. La síntesis mecanoquímica, como se discute
25 en la Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977,

000012

se refiere al uso de energía mecánica para activar, iniciar o promover una reacción química, una transformación de estructura cristalina o un cambio de fase en un material o una mezcla de materiales, por ejemplo agitando una mezcla de reacción en la presencia de un medio de molienda para transferir energía mecánica a la mezcla de reacción, e incluye sin limitación "activación mecanoquímica", "procesamiento mecanoquímico", "molienda reactiva", y procesos relacionados.

10 La Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2007/000910 (Métodos para la preparación de compuestos biológicamente activos en forma nanoparticulada) describe, *inter alia*, un método para molienda en seco de raloxifeno con lactosa y NaCl que produce raloxifeno nanoparticulado sin
15 problemas de agregación significativos. Los métodos descritos por la técnica previa producen nanopartículas a fracciones de volumen de 15% o menos y sugieren que 25% es el límite superior para la fracción de volumen del material biológicamente activo que se podría convertir exitosamente a
20 partículas más pequeñas.

La presente invención proporciona métodos para un proceso de molienda mejorado que produce partículas de compuesto activo con área de superficie incrementada, sin embargo permite fracciones de volumen superiores del material
25 biológicamente activo.

000013

Un ejemplo de un área terapéutica donde esta tecnología podrá ser aplicada es el área de manejo de dolor agudo. Muchos medicamentos para el dolor tal como naproxeno proporcionan alivio de dolor para dolor crónico. Como un
5 resultado, los mismos son tomados comúnmente en una base diaria para mantener un nivel terapéutico efectivo. A causa de que naproxeno es un fármaco pobremente soluble en agua la disolución y la absorción para el cuerpo es lenta con el Tmax de formulaciones comerciales actuales en el intervalo de 1-4
10 horas. De modo que un método tal como la presente invención el cual proporciona disolución mejorada, probablemente proporcionará absorción mucho más rápida resultando en un comienzo más rápido del efecto terapéutico. Usando un método tal como la presente invención, el cual proporciona absorción
15 más rápida, un fármaco tal como naproxeno, podrá ser usado más fácilmente para tratar dolor agudo así como también dolor crónico.

Las dosis de naproxeno típicamente varían de 200-500 mg de activo. Debido a este requerimiento para altas
20 cantidades del ingrediente activo la técnica permeable que produce nanopartículas al 15% sería difícil de usar para producir una formulación comercial. Como la presente invención proporciona la producción de partículas a fracciones de volumen más altas, es más adecuada para
25 medicamentos tales como naproxeno.

000014

Otro ejemplo es el fármaco metaxalona el cual es vendido comercialmente bajo el nombre Skelaxin®. Skelaxin® está indicado como un adyuvante para descansar, terapia física, y otras medidas para el alivio de malestares asociados con las condiciones musculoesqueléticas dolorosas, agudas, y es tomado como una tableta de 800 g tres a cuatro veces al día. Los estudios en animales previos han mostrado que reduciendo el tamaño de metaxalona se pueden alcanzar velocidades de absorción mucho más altas y biodisponibilidad total (como se mide por AUC). La presente invención es capaz de producir partículas pequeñas (con área de superficie incrementada) a fracciones de volumen de alto volumen, por consiguiente es muy adecuado para un fármaco tal como metaxalona. Por lo tanto, un método tal como la presente invención que proporciona disolución mejorada y biodisponibilidad potencialmente superior puede resultar en una formulación de metaxalona donde es requerido mucho menos activo para suministrar el mismo efecto terapéutico.

Aunque los antecedentes de la presente invención se discuten en el contexto de mejorar la biodisponibilidad de materiales que son pobremente o lentamente solubles en agua, las aplicaciones de los métodos de la presente invención no se limitan a tales, como es evidente a partir de la siguiente descripción de la invención.

Además, aunque los antecedentes de la presente

000015

invención se discuten grandemente en el contexto de mejorar la biodisponibilidad de los compuestos terapéuticos o farmacéuticos, las aplicaciones de los métodos de la presente invención son claramente no limitadas a tales. Por ejemplo, como es evidente de la siguiente descripción, las aplicaciones de los métodos de la presente invención incluyen pero no se limitan a: compuestos neutracéuticos y nutricionales, compuestos medicinales complementarios, aplicaciones terapéuticas veterinarias y aplicaciones químicas agrícolas, tales como plaguicidas, fungicidas o herbicidas.

Además una aplicación de la invención actual podría ser a materiales los cuales contienen un compuesto biológicamente activo tal como, pero no limitado a un compuesto terapéutico o farmacéutico, un neutracéutico o nutriente, un producto complementario medicinal tales como componentes activos en material de planta u otro que se presenta naturalmente, un compuesto terapéutico veterinario o un compuesto agrícola tal como un plaguicida, fungicida o herbicida. Los ejemplos específicos podrían ser la especia cúrcuma que contiene el compuesto activo curcumina, o semilla de lino que contiene el nutriente ALA un ácido graso omega 3. Como estos ejemplos específicos lo indican esta invención podrá ser aplicada a, pero no se limita a, un intervalo de productos naturales tales como semillas, cacao ~~000018~~ de

cacao, café, hierbas, especias, otros materiales de planta o materiales alimenticios que contienen un compuesto biológicamente activo. La aplicación de esta invención a estos tipos de materiales podría habilitar mayor
5 disponibilidad del compuesto activo en los materiales cuando se usan en la aplicación relevante. Por ejemplo donde el material sometido a esta invención se ingiere oralmente, el activo podría ser más biodisponible.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se dirige al descubrimiento inesperado de que las partículas de un material biológicamente activo se pueden producir por procesos de molienda en seco en donde la composición
15 producida por el método comprende partículas del material biológicamente activo a o superior a una fracción de volumen de 25% v/v. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula
20 producido por el proceso es igual a o menor que 1000 nm. En otro aspecto sorprendente, la cristalinidad del material activo no se cambia o no se cambia sustancialmente.

Preferiblemente el método comprende partículas del material biológicamente activo a o superior a una fracción de
25 volumen seleccionada del grupo que consiste de 25% v/v; 30%

000017

v/v; 35% v/v; 40% v/v; 45% v/v; 50% v/v; 55% v/v y 60% v/v. Preferiblemente el método comprende partículas del material biológicamente activo a o inferior a una fracción de volumen seleccionada del grupo que consiste de 60% v/v, 55% v/v, 50%
5 v/v; 45% v/v; 40% v/v; y 35% v/v.

Por consiguiente en un primer aspecto, la invención comprende un método para producir una composición, que comprende las etapas de molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración
10 molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en un material de trituración al menos parcialmente molido, en donde la composición producida por el
15 método comprende partículas del material biológicamente activo a o por arriba de una fracción de volumen de 25% v/v.

En otra modalidad preferida, el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que
20 consiste de, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o
25 mayor que 25 nm.

000018

En otra modalidad preferida, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%,

000019

20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200 nm (% <200 nm). Preferiblemente, el Dx de la distribución de tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor
5 que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

10 En otra modalidad preferida, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos
15 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 90% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95% del material biológicamente
20 activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es cristalino. Más preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido al
25 método como se describe en la presente.

000020

En otra modalidad preferida, el contenido amorfo del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: menos de 50% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 40% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 30% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 25% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 15% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 10% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 5% del material biológicamente activo es amorfo y menos de 2% del material biológicamente activo es amorfo. Preferiblemente, el material biológicamente activo no tiene incremento significativo de contenido amorfo antes de someter el material al método como se describe en la presente.

En otra modalidad preferida, el período de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 90 minutos, entre 10 minutos y 1 hora, entre 10 minutos y 45 minutos, entre 10 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 20 minutos, entre 2 minutos y 10 minutos, entre 2 minutos y 5 minutos, entre 1 minuto y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, y entre 1 minuto y 5 minutos.

En otra modalidad preferida, el medio de molienda se selecciona del grupo que consiste de: cerámicas, vidrios,

000021

polímeros, ferromagnéticos y metales. Preferiblemente, el medio de molienda es bolas de acero que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. Preferiblemente, el
5 aparato de molienda en seco es un molino seleccionado del grupo que consiste de: molinos de atrición (horizontales o verticales), molinos nutantes, molinos de torre, molinos de perlas, molinos planetarios, molinos vibratorios, molinos vibratorios excéntricos, molinos de bola tipo dependientes de
10 la gravedad, molinos de barra, molinos de rodillos y molinos trituradores. Preferiblemente, el medio de molienda dentro del aparato de molienda es agitado mecánicamente por 1, 2 o 3 ejes giratorios. Preferiblemente, el método se configura para producir el material biológicamente activo en una forma
15 continua.

Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración en el molino en cualquier momento dado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500
20 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración es menor que 2000 kg.

En otra modalidad preferida, el material
25 biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste

000022

de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de
semillas, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas
complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes,
neutraceuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos,
5 aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos
nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y
análogos, homólogos y derivados de primer orden de los
mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se
selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad,
10 estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides,
corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos,
terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes
cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como
NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-
15 arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas),
anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos,
antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos,
agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos,
agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes
20 antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes
(hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes
bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes
bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y
sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de
25 contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos),

000023

agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

En otra modalidad preferida, la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o más materiales en cualquier proporción. Preferiblemente, el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa,

000024

maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, 5 leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, 10 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato 15 de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de 20 amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido 25 de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita,

000025

trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o
silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil
sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil
sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio,
5 sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo,
diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,
behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida,
cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro
10 de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100,
poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, poloxámero
407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter,
polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter,
polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40,
15 polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato
80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil
40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil
100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino
hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado
20 polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100,
aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol
cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato
de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de
sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa,
25 Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido

000026

Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de
 Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato
 de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio,
 ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina,
 5 fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol,
 PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de
 condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato,
 Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de
 Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de
 10 eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído,
 etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de
 Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15),
 alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio,
 15 isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen
 Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato
 de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18),
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato
 éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de
 20 Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
 Preferiblemente, la concentración del material único (o
 primero) se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 %
 p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 %
 p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p. Preferiblemente, la
 25 concentración del segundo material o material subsiguiente, se

000027

selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de

5 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

10 Preferiblemente, la matriz de trituración se selecciona del grupo que consiste de:

(a) lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol;

15 celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;

20 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;

25 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen

000028

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 5 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 10 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 15 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 25 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

000029

tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- (b) manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de:
- 5 lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de
- 10 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
- 15 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
- 20 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
- 25 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407.

000030

Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 5 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 10 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquibencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 15 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 20 hidroxietil)tallowalquilaminas.

(c) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un
 material seleccionado del grupo que consiste de:
 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol;
 celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de
 25 sodio; talco; caolín, carbonato de calcio, ácido

000031

málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 5 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 10 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 15 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 20 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 25 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de

000032

- 5 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; 10 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (d) Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: 15 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol, celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de 20 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de 25 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;

000033

lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 5 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 10 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 15 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 25 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

000034

isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- 5 (e) Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido
- 10 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
- 15 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
- 20 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
- 25 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril

000035

- sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (f) Xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;

000036

cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de
 citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan
 sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
 5 Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil
 10 pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
 15 sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
 sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338,
 20 Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato
 de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen
 Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato
 de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 25 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído,

000037

- etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (g) Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de

000038

cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 5 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 10 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 15 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 20 tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 25 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de

000039

sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas.

5

- (h) Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y

10

15

20

25

000040

- Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (i) Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; maltitol;

000041

celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de
citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan
5 sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
10 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil
pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
15 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y
20 Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338,
Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato
de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen
Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato
de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
25 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;

000042

- Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
- 5 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 10 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 15 (j) Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; caolín, carbonato de calcio;
- 20 ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
- 25 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio otros

000043

tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; talloalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de

000044

Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato de éster de Trietanolamina; 5 Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, la matriz de trituración se selecciona del grupo que consiste de: un material considerado para ser Considerado Generalmente como Seguro (GRAS) para 10 productos farmacéuticos; un material considerado aceptable para uso en una formulación para agricultura; y un material considerado aceptable para uso en una formulación veterinaria.

En otra modalidad preferida, se usa un auxiliar de 15 molienda o combinación de auxiliares de molienda. Preferiblemente, el auxiliar de molienda se selecciona del grupo que consiste de: sílice coloidal, un tensioactivo, un polímero, un ácido esteárico y derivados de los mismos. Preferiblemente, el tensioactivo está en una forma sólida o 20 puede ser fabricada en una forma sólida. De manera preferible, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, 25 alcoholes alifáticos, alquil y aril sulfatos, alquil y aril

000045

poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato,
 tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros
 fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino
 de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen
 5 sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de
 ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil
 maltopiranosidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido
 Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos,
 Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril
 10 Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil
 Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y
 Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de
 Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos
 formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de
 15 Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados,
 Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alkuil
 Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen
 Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas
 Hidrogenadas, Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos
 20 de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio,
 Tallowalquilaminas, ácidos dodecylbencen sulfónicos lineales
 y ramificados.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del
 grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, estearil
 25 sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil

000046

sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio,
 sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo,
 diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,
 behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
 5 glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida,
 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro
 de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100,
 poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, poloxámero
 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter,
 10 polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter,
 polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40,
 polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato
 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil
 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil
 15 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino
 hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado
 polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100,
 aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol
 cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato
 20 de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de
 sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa,
 Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido
 Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de
 Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato
 25 de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio

000047

ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina,
 fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol,
 PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de
 condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato,
 5 Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de
 Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de
 eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído,
 etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de
 Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxietileno (15),
 10 alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio,
 isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen
 Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato
 de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18),
 15 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato
 éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de
 Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
 Preferiblemente, el polímero se selecciona de la lista de:
 polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico, polímeros
 20 a base de ácido Acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

Preferiblemente, el auxiliar de molienda tiene una
 concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 -
 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p,
 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 -
 25 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 -1% y 1.25 p/p.

000048

En otra modalidad preferida de la invención, se usa una agente facilitador o se usa la combinación de agentes facilitadores. Preferiblemente, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegradores, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida o una formulación de inhalación en polvo seco y otro material requerido para el suministro del fármaco específico. Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco. Preferiblemente, el agente facilitador es adicionado a la molienda en seco en un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total. Preferiblemente, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de: PVP reticulado, carmelosa reticulada y glicolato de sodio de almidón.

000045

Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona al material biológicamente activo molido y la matriz de trituración y es procesado además en un proceso de mecanofusión. La molienda por mecanofusión causa que la
5 energía mecánica sea aplicada a polvos o mezclas de partículas en el intervalo de micrómetros y nanómetros.

Las razones para incluir agentes facilitadores incluye, pero no se limita a proporcionar la mejor dispersabilidad, control de aglomeración, la liberación o
10 retención de las partículas activas de la matriz de suministro. Los ejemplos de agentes facilitadores incluyen, pero no se limitan a PVP reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada (croscarmelosa), glicolato de sodio de almidón, Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25,
15 Povidona K29/32 y Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio o estearato de litio, otros ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido
20 palmítico, ácido erúcico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales), Aminoácidos tales como leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame o acesulfame K. En un aspecto preferido para manufacturar esta formulación se adiciona el agente
25 facilitador a la mezcla molido de material biológicamente

000050

activo y matriz de co-trituración y además se procesa en otro dispositivo de molienda tal como Mechnofusion, Cyclomixing, o molienda por impacto tal como molienda de bolas, molienda a chorro, o molienda usando un homogeneizador de alta presión, 5 o combinaciones de los mismos. En un aspecto altamente preferido se adiciona el agente facilitador a la molienda de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de co-trituración como algún tiempo antes del final del proceso de molienda.

10 En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y octadecil 15 sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la 20 indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la indometacina es 25 molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un

000051

poloxámero. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338.

5 Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la indometacina es molida con

10 lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la Indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfatos de

15 poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa

20 monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo.

25 Preferiblemente la indometacina es molida con lactosa

000032

monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente la

000053

indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es

5 molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la

10 indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero 188. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido.

15 Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y

20 sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y

25 polivinilpirrolidina. Preferiblemente, la indometacina es

000554

molida con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, la indometacina es molida con
5 manitol y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y lecitina. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, la
10 indometacina es molida con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, la indometacina es molida con manitol y sílice. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y
15 sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la
20 indometacina es molida con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa
25 monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el

000055

naproxeno es molido con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Naproxeno es molido con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el naproxeno es

5 molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y

10 estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el naproxeno es molido con

15 lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol

20 sólido. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Naproxeno es molido con

25 lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente,

000358

el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con
5 lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo.
10 Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el naproxeno
15 es molido con lactosa monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida el
20 naproxeno es molido con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad
25 preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato,

000057

bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Naproxeno es molido con manitol, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril

000058

- sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Naproxeno es molido con manitol y sulfatos de poliéter.
- 5 Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y polivinilpirrolidina.
- 10 Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y docusato de sodio. En
- 15 otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y
- 20 tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el naproxeno es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el
- 25 naproxeno es molido con manitol, ácido tartárico y lauril

000059

sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338.

000060

Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa

000061

monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra
5 formulación preferida el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de
10 sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el
15 diclofenaco es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con manitol,
20 sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el
25 diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio.

000052

estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407.

5 Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol

10 sólido. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con manitol y sulfatos de

15 poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol y polivinilpirrolidina.

20 Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y docusato de sodio. En

25 otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con

000063

manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el diclofenaco es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido

000064

con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el

5 meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero

10 338. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa

15 monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente,

20 el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente,

25 el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y

000065

polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lauril sulfato de sodio.

000066

Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con manitol, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el meloxicam es
5 molido con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de
10 polietilenglicol 100. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y
15 poloxámero 338. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril
20 sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con manitol y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y
25 estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el

000067

meloxicam es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el meloxicam es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En otra modalidad preferida, la metaxalona es

000063

molida con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000.

000069

Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, 5 la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y 10 polivinilpirrolidina. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, la metaxalona es 15 molida con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa 20 monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida la metaxalona es molida con lactosa 25 monohidrato y sílice. Preferiblemente, la metaxalona es

000070

molida con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida
5 con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y poloxámero 407 y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato,
10 bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio, poloxámero 407 y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y alquil sulfatos. Preferiblemente, la
15 metaxalona es molida con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol, alquil sulfatos y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, la metaxalona es
20 molida con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100.
25 Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril

000071

sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338.

5 Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y

10 polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y

15 estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y polivinil-pirrolidina. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y

20 polivinil-pirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y alquil sulfonatos. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y docusato sódico. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y un

25 tensioactivo. Preferiblemente, la metaxalona es molida con

000072

manitol y lecitina. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la metaxalona es
5 molida con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, la metaxalona es molida con manitol y sílice. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y sílice ahumada Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol, ácido tartárico y lauril
10 sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es
15 molida con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407.

En un segundo aspecto, la invención comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composición que comprende el
20 material biológicamente activo como se describe en la presente. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm,
25 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200

000073

nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula

5 mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700

10 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano del material biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste

15 de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de

20 partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%,

25 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300

000074

nm (% <300 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200 nm (% <200 nm). Preferiblemente, el Dx de la

5 distribución de tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700

10 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90. Preferiblemente, el material biológicamente activo comprendido en la composición se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas,

15 cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, neutraceuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y

20 derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de

25 oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes

000075

cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, 5 antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroides, agentes antivirales, anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes 10 bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de 15 diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas 20 sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, 25 metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib

000076

cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los
5 mismos.

Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos,
10 terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arritmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos,
15 antiepilépticos. Preferiblemente los cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes y nutracéuticos se seleccionan del grupo que consiste de: ácidos glicólicos, ácidos lácticos, carragenano, almendras, madera de caoba, Andrographis
20 Paniculata, grano de anís, Anthemis nobilis (manzanilla), semilla de albaricoque, hojas de gayuba, hojas de arándano agrio, hojas de arándano, hojas de perales, beta-caroteno, saúco negro, frambuesa negra, cáscara de nuez negra, mora, fuco, bletilla estriada, semilla de borraja, zarzamora, nuez
25 del brasil, raíz de bardana, extracto de arrayán, *calamina*,
039077

gluconato de calcio, caléndula, ácido carnósico, Cantella
 asiática, carbón vegetal, fruto de árbol casto, extracto de
 raíz de achicoria, quitosán, colina, radicheta, clematis
 vitalba, cafeto arábigo, cumarina, hinojo marino, curcumina,
 5 café, cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de
 cacao, licor de cacao, productos de cacao, cornejo,
 equinácea, echium lycopsis, anís, atragalus, arándano,
 naranja agria, actea racemosa, uña de gato, manzanilla,
 agnocasto, arándano agrio, diente de león, equinácea, efedra,
 10 epilobium angustifolium de la vieja europa, castaña de
 indias, clavo, onagra, semilla de hinojo, fenogreco,
 matricaria, linaza, palomilla, ajo, geranio, jengibre, gingo,
 ginseng, sello de oro, semilla de uva, té verde, guayaba,
 espinoso, flor de heno, avellana, hellichrysum, hoodia, rábano
 15 picante, mulbe italicum, hibisco, hierba de búfalo, lúpulos,
 castaña de indias, yerba mate, grosella espinosa de la india,
 musgo de irlanda, bayas de enebro, raíz de kudzu, cardo
 mariano, lavanda, limoncillo, hongo Shiitake, regaliz,
 longifoleno, nispero, semilla de loto, esponja vegetal,
 20 lupino, marionberry, mejorana, reina de los prados, raíz de
 arveja de leche, tepezcohuite, muérdago, moral, noni, quelpo,
 harina de avena, orégano, papaya, perejil, raíz de peonía,
 granada, semilla de karanja, algarrobo aceitero, semilla de
 quinoa, frambuesa roja, escaramujo, romero, salvia, palma
 25 enana americana, soya, pimienta de szechuan, tepalosa

000078

púrpura, almendro malabar, terminalia sericea, enredadera de trueno divino, tomillo, cúrcuma, valeriana común, nueces, hoja de té blanco, camote, olmo escocés, ajenjo, milenrama, valeriana, yohimbe, mangostán, sop agrio, goji berry,
5 spirulina y piel de durian.

En una modalidad preferida, la invención comprende composiciones que comprenden el ingrediente biológicamente activo junto con una matriz de trituración, una mezcla de materiales de matriz de trituración, auxiliares de molienda,
10 mezclas de auxiliares de molienda, agentes facilitadores y/o mezclas de agentes facilitadores como se describe en la presente, en concentraciones y relaciones como se describen en la presente bajo los métodos de la invención.

En un tercer aspecto, la invención comprende una
15 composición farmacéutica que comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composiciones descritas en la presente. Preferiblemente, la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente biológicamente
20 activo junto con una matriz de trituración, una mezcla de materiales de matriz de trituración, auxiliares de molienda, mezclas de auxiliares de molienda, agentes facilitadores y/o mezclas de agentes facilitadores como se describe en la presente, en concentraciones y relaciones como se describe
25 bajo los métodos de la invención. Preferiblemente, el tamaño

000079

- de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.
- Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.
- Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm).
- Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%

000080

menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm).

- 5 Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200 nm (% <200 nm).

- Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del
- 10 material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del
- 15 material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 90% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95% del material biológicamente activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es
- 20 cristalino. Más preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido al método como se describe en la presente. Preferiblemente, el contenido amorfo del
- 25 material biológico activo se selecciona del grupo 000081

consiste de: menos de 50% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 40% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 30% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 25% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 15% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 10% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 5% del material biológicamente activo es amorfo y menos de 2% del material biológicamente activo es amorfo. Preferiblemente, el material biológicamente activo no tiene incremento significativo en contenido amorfo después de someter el material al método como se describe en la presente.

Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, neutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, donde el material biológicamente activo es un material que está presente en forma natural o un derivado de un material que está presente en forma natural, tal como pero sin limitarse a, semillas, cacao y sólidos de cacao, café,

000082

hierbas, especias, otros materiales de plantas, minerales, productos animales, cáscaras y otro material esquelético, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partícula, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm y 3000 nm. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos,

000083

dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-
5 farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina,
10 diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o
15 derivado de los mismos.

En un cuarto aspecto, la invención comprende un método para tratar un humano en necesidad de tal tratamiento que comprende la etapa de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se describe en
20 la presente.

En un quinto aspecto, la invención comprende el uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un humano en necesidad de tal tratamiento.

25 En un sexto aspecto, la invención comprende un

0000084

método para manufacturar una composición farmacéutica como se describe en la presente que comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente o una composición como se describe en la presente, 5 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

En un séptimo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar un producto veterinario que 10 comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva del material biológicamente activo preparado por un método como se describe en la presente o una composición como se describe en la presente, junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso 15 veterinario.

En un octavo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar un producto agrícola que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente o una composición como se describe en la presente. 20 Preferiblemente, el producto agrícola se combina con un excipiente aceptable para producir una formulación tal como, pero no limitado a, gránulos dispersables en agua, gránulos humectables, gránulos fluibles secos o gránulos solubles que 25 se usan para preparar una solución para uso en aplicaciones

000085

agrícolas. Preferiblemente, el producto se selecciona del grupo que consiste de: herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fungicidas. Los métodos de la invención se pueden usar para incrementar la disolución de las partículas biológicamente activas en agua u otros solventes, resultando en mejor, más rápida o más completa preparación y mezclado. Esto resultará en un desempeño del producto más consistente tal como mejor eliminación de maleza, control de plagas y enfermedades y otros beneficios prácticos tal como maquinaria más rápida, limpieza de pulverizador y tanque, menos enjuague, y un impacto reducido al ambiente. En otro aspecto, la invención comprende un método para producir polvos que tienen partículas activas con un área de superficie alta. Tales polvos podrían proporcionar mejor desempeño en áreas tales como tratamiento de semillas donde se aplican polvos secos a las semillas como fungicidas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y otros tratamientos. El área de superficie mayor podría proporcionar más actividad por masa de activo usado. En otro aspecto preferido, los activos tales como plaguicidas, fungicidas y tratamientos de semillas sometidos al método de la invención son formulados para producir suspensiones de los activos cuando se agregan a agua u otros solventes. Ya que estas suspensiones tendrán partículas de

000386

tamaño muy pequeño y área de superficie alta poseerán al menos tres rasgos altamente deseables. El primero es que partículas pequeñas con área de superficie alta se adherirán mejor a superficies tales como hojas y otro follaje al que la suspensión se aplica. Esto resultará en mejor resistencia a la lluvia y un período más largo de actividad. El segundo aspecto es que las partículas menores con un área de superficie mayor suministran cobertura superior por unidad de masa de activo aplicado. Por ejemplo, si 100 partículas son necesarias en una hoja y si el diámetro de partícula se reduce a un tercio del diámetro anterior por los métodos de esta invención, luego la dosificación se puede reducir a aproximadamente 11% de la dosificación anterior, resultando en menor costo, menos residuos en los cultivos cosechados, y mitigación del impacto ambiental. En otro aspecto, las partículas menores suministrarán mejor biodisponibilidad. Con activos de solubilidad muy baja, tales como fungicidas y plaguicidas, las partículas que se adhieren a material de plantas lentamente se disuelven durante los días y semanas proporcionando protección continua contra enfermedades y plagas. Con este método de la invención capaz de suministrar mejor biodisponibilidad en muchas circunstancias será posible reducir la cantidad de activo que necesita ser aplicado. Como con el segundo aspecto, tal resultado podría disminuir costos, minimizar los residuos y mitigar el impacto

ambiental. En un aspecto altamente preferido de la invención, el polvo producido en el proceso de molienda podría ser sometido a un proceso tal como granulación húmeda o en seco que vuelve al polvo fluyente y bajo en contenido de polvo aún
5 fácilmente dispersable una vez en agua u otro solvente.

Preferiblemente, el material biológicamente activo es un herbicida, plaguicida, tratamiento para semillas, protector de herbicidas, regulador de crecimiento de plantas o fungicida seleccionado del grupo que consiste de: 2-
10 fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, acibenzolar, alcohol alílico, azoxistrobina, benomilo básico, cloruro de benzalconio, bifenilo, blasticidin-S, mezcla de Bordeaux, Boscalid, mezcla de Burgundy, butilamina, Cadendazim, polisulfuro de calcio, Captan, fungicidas de carbamato,
15 carbendazim, carvona, cloropicrina, clorotalonil, ciclopirox, clotrimazol, fungicidas de conazol, hidróxido de cobre, oxiclорuro de cobre, sulfato de cobre, carbonato de cobre(II), sulfato de cobre(II), cresol, criprodinilo, óxido cuproso, cicloheximida, Cimoxanil, DBCP, ácido
20 deshidroacético, fungicidas de dicarboximida, difenoconazol, dimetomorf, difenilamina, disulfiram, etoxiquin, famoxadona, fenamidona, Fludioxonil, formaldehído, fosetilo, Fosetil-aluminio, furfural, griseofulvina, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, imazalilo,
25 Imidacloprid, yodometana, Iprodiona, sulfuro de cal,

000088

mancozeb, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro
 mercurioso, Metalaxilo, metam, bromuro de metilo,
 isotiocianato metilo, metiram, natamicina, nistatina,
 fungicidas de organoestaño, oxitioquinox, pencicuron,
 5 pentaclorofenol, acetato de fenilmercurio, tiocianato de
 potasio, procimidona, propiconazol, propineb,
 piraclostrobina, fungicidas de pirazol, fungicidas de
 piridina, pirimetanilo, fungicidas de pirimidina, fungicidas
 de pirrol, fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona,
 10 azida de sodio, estreptomicina, azufre, Tebucanazol,
 tiabendazol, tiomersal, tolnaftato, Tolilfluanido,
 triadimersol, óxido de tributilestaño, Trifloxistrobina,
 triflumuron, ácido undecilénico, fungicidas de urea,
 vinclozolina, Ziram, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-iliden-
 15 xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration metilo,
 Acetamiprid, aclonifeno, acrinatrin, alaclor, aletrin, alfa-
 cipermetrin, fosfuro de aluminio, amitraz, anilofos,
 azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo, benalaxilo,
 benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 20 benzoximato, benzoolprop-etilo, betaciflutrin, beta-
 cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacrilo, bioaletrin,
 bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,
 bupirimato, buprofezin, butacarboxim, butaclor, butamifos,
 25 butoxicarboxina, butralin, butilato, sulfato de clacio,

000089

cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofenó,
 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilina, cletodim,
 5 clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 diclofop-metildietatilo, dicofol, difenoconazol, dimetaclor,
 10 dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton,
 dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf,
 dodina, edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan,
 EPNetiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin,
 etofumesato, etoprofos, etoxietilo, etofenprox, etridiazol,
 15 etrimfos, Famoxadona, fenamifos, fenarimol, fenazaquin,
 fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb,
 fenpropatrin, fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention,
 fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralin,
 flucitrinato, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin,
 20 fluorodifen, fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir,
 flurecol butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-
 HCH, haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,
 isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres
 25 de MCPA, mecoprop-P ésteres, mefosfolan, Metaldehído,

000030

metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, metolaclor,
mevinfos, monalida, miclobutanil, N-2, napropamida,
nitrofenol, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxina, oxifluorfenol,
penconazol, pendimetalin, permetrin, fenisofam, fenmedifam,
5 fenotrin, fentoato, fosadona, fosfolan, fosmet, ésteres de
picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo,
pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralin, promecarb,
propaclor, propanilo, propafos, propaquizafop, propargita,
propetamfos, pimetrozina, piraclofos, piridato, pirifenox,
10 quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram
L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebuconazol,
Tebufenozida, teflutrin, temefos, terbufos, tetracloinfos,
tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolcllofos-
metilo, tralometrin, triadimefon, triadimenol, triazofos,
15 ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol,
trifluralin, xililcarb, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-
iliden-xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration
metilo, Acetamiprid, acetoclor, aclonifeno, acrinatrin,
alaclor, aletrin, alfa-cipermetrin, fosfuro de aluminio,
20 amitraz, anilofos, azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo,
benalaxilo, benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
benzoximato, benzoilprop-etilo, betaciflutrin, beta-
cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacrilol, bioaletrin,
bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacoum, bromofos,
25 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,

000091

bupirimato, buprofezin, Butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butoxicarboxin, butralin, butilato, sulfato de calcio,
 cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen,
 5 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilin, cletodim,
 clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 10 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 diclofop-metildietatilo, dicofol, dimetaclor, dimetomof,
 diniconazol, dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos,
 dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina,
 edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan, EPNetiofencarb,
 15 epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin, etofumesato,
 etoprofos, etoxietilo, etoxiquin, etofenprox, etridiazol,
 etrimfos, fenamifos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion,
 fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb, fenpropatrin,
 fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention, fenvalerato,
 20 fluazifop, fluazifop-P, flucloralin, flucitrinato,
 flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, fluorodifen,
 fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir, flurecol
 butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-HCH,
 haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 25 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,

000092

isoproc carb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan, Metaldehído, metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, mevinfos, monalida, miclobutanilo, miclobutanilo, N-2, napropamida, 5 nitrofen, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxin, oxifluorfen, penconazol, permetrin, fenisofam, fenmedifam, fenotrin, fentoato, fosadona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralin, promecarb, propaclor, 10 propanil, propafos, propaquizafop, propargita, propetamfos, pimetrozina, piridato, pirifenox, quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, Tebufenozida, teflutrin, temefos, terbufos, tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifon, 15 tetrametrin, Tiametoxam, tolclorfen-metilo, tralometrin, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol, trifluralin, xililcarb y cualquier combinación de estos.

En un noveno aspecto, la invención comprende un 20 método para manufacturar una formulación farmacéutica que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo por un método descrito junto con un excipiente aceptable para producir una formulación que puede suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 25 activo al área pulmonar o nasa. Tal formulación podrá ser,

000093

pero no se limita a una formulación de polvo seco para inhalación oral a los pulmones o una formulación para inhalación nasal. Preferiblemente el método para manufacturar tal formulación usa lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol, xilitol u otro azúcar o poliol como la matriz de co-
5 trituración junto con tensioactivo tal como, pero no limitado a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI) u otro
10 fosfolípido. El tamaño de partícula del material producido por la invención descrito en la presente resulta en que los materiales son fácilmente aerosolizados y adecuados para métodos de suministro a un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo métodos de suministro pulmonar y nasal.

15 En un décimo aspecto, la invención comprende un método para la manufactura de una composición para aplicación industrial, tal como, pero no limitado a pinturas, polímeros u otros revestimientos funcionales, que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material activo preparado
20 por un método descrito en la presente junto con un excipiente aceptable para producir una composición que puede suministrar una partícula activa tal como, pero no limitado a, un fungicida en forma sólida a un revestimiento resistente al ataque por agentes biológicos tales como, pero no limitado a,
25 un hongo o alga. Debido a que las partículas pequeñas
000034

proporcionan una mayor cobertura de superficie del agente activo por unidad de masa que las partículas convencionalmente dimensionadas se requiere menos activo en la composición. Las partículas generadas por la invención
5 también podrían proporcionar ventajas ascéticas ya que se pueden incorporar en una formulación de revestimiento sin la apariencia de tener materia particulada en el revestimiento. Preferiblemente, el método para manufacturar tal composición usa dióxido de titanio, sílice, cloruro de sodio u otras
10 sales inorgánicas con un tensioactivo o polímero adecuado. Preferiblemente, el activo es un fungicida seleccionado de la lista de herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fungicidas descritos anteriormente.

15 En un onceavo aspecto, la invención comprende un método para la manufactura de un agente de radiocontraste para el uso en exámenes radiológicos. Un ejemplo común de tal agente podría ser sulfato de bario el cual es comúnmente usado en exámenes del tracto
20 gastrointestinal. Los agentes tal como sulfato de bario son esencialmente insolubles en agua y funcionan como partículas discretas dispersadas en toda el área de examinación. Las formulaciones de material activo usado como agentes de radiocontraste como se preparan por un método descrito en la
25 presente con otros excipientes aceptables se podrán usar para

000095

proporcionar sensibilidad mejorada y menor toxicidad debido al área de superficie incrementada proporcionada por la reducción de tamaño de partícula. El área de superficie incrementada proporcionará mayor cobertura del tejido a ser
5 medido proporcionando mejor contraste. Si el agente tiene efectos secundarios tóxicos, el mayor contraste por unidad de masa podría permitir que menos agente de contraste sea usado en comparación con las formulaciones convencionales. Otra ventaja de preparar tal formulación usando el método descrito
10 en la presente es la capacidad de administrar este agente de contraste como una formulación seca eliminando así los aspectos indeseables de beber una formulación líquida.

En un doceavo aspecto, la invención comprende un método para la manufactura de una composición para uso como
15 un producto alimenticio donde la producción de partículas pequeñas tiene otras ventajas funcionales además de una disolución más rápida del activo. Un ejemplo podría ser donde el agente activo es cacao o sólidos derivados de cacao. Cuando el cacao se procesa en la manufactura de chocolate, el
20 tamaño de partícula se debe reducir por debajo de un umbral de tamaño de modo que el chocolate tiene una sensación suave cuando se come. De la misma manera, se piensa que el mejor sabor viene de las partículas de cacao pequeñas. El chocolate premium es conocido por tener una distribución de tamaño de
25 partícula pequeña. Combinando una cantidad apropiada del

000096

material activo, tal como cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao o licor de cacao preparado por un método descrito en la presente junto con otros ingredientes alimenticios, se puede preparar un producto alimenticio tal como chocolate. Esto se puede hacer para mejorar los productos alimenticios existentes tal como chocolate o proporcionar un proceso más eficiente y menos costoso para algunos aspectos de la manufactura del producto alimenticio. Otro aspecto de esta invención es la preparación de un producto alimenticio para beber combinando una cantidad apropiada del material activo, tal como cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de cacao o café, preparado por el método descrito en la presente junto con otros ingredientes alimenticios. Los materiales producidos usando esta invención, que tienen partículas muy pequeñas, podrán ser directamente usados en productos para beber sin dejar residuos en los productos debido al tamaño de partícula grande. Un ejemplo de esto podría ser un chocolate para beber o cacao para beber donde un material de cacao podrá ser molido con una matriz tal como, pero no limitado a, azúcar, glucosa o lactosa. Aparte de la mayor liberación de sabores, tal producto podrá usar directamente el producto natural donde los productos alimenticios convencionales solamente usan extractos solubles en agua. Un ejemplo claro de esto es los productos de café. El café instantáneo

000097

proporciona una forma conveniente del producto pero se hace extrayendo el sabor de los granos de café y luego procesándolo en un polvo soluble. Haciéndolo así, se pierde algo del sabor complejo del café. En comparación, el café
5 hecho de granos de café molido proporciona una bebida rica en sabor mejorado pero requiere mayor preparación y frecuentemente usa aparatos costosos. Algunos estilos de café usan granos de café molido directamente en una taza pero este método deja un sedimento espeso en el fondo de la taza. El
10 material producido por el método descrito en la presente podría superar estas limitaciones del arte previo. Preparando la composición de granos de café se puede acceder al sabor completo y el tamaño de partícula pequeño producido por esta invención produce una bebida donde las partículas se
15 suspenden en el líquido las cuales no forman un sedimento espeso. Una ventaja adicional de esta invención es que el material producido es un polvo seco el cual luego se puede envasar o procesar fácilmente además de proporcionar un producto vendible. Una ventaja adicional de esta invención es
20 que los productos naturales tal como café son encapsulados en la matriz portadora y por consiguiente tienen propiedades de manejo de polvo superiores en comparación con los productos naturales molidos por si solos. Los materiales tal como café se pueden moler en molinos de alta energía para producir
25 partículas con tamaño pequeño pero el material es pegajoso y

000098

difícil de manejar. Otras tecnologías, tal como molienda húmeda podrían ser más costosas ya que el procesamiento adicional, como secado por pulverización, se podría requerir para producir un polvo. Las matrices preferidas usadas para molienda en este aspecto incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, fructosa, manitol, glucosa, xilitol, leche en polvo, otros sólidos de leche y leticina. En una modalidad, las partículas de la invención son de un tamaño igual a o menor que 20,000 nm. En una modalidad, las partículas de la invención son de un tamaño igual a o menor que 10,000 nm.

Mientras que el método de la presente invención tiene aplicación particular en la preparación de materiales biológicamente activos pobremente solubles en agua, el alcance de la invención no se limita a esto. Por ejemplo, el método de la presente invención hace posible la producción de materiales biológicamente activos altamente solubles en agua. Tales materiales pueden exhibir ventajas sobre los materiales convencionales por vía de, por ejemplo, acción terapéutica más rápida o dosis menor. En contraste, las técnicas de trituración húmeda que utilizan agua (u otros solventes comparablemente polares) son incapaces de ser aplicadas a tales materiales, ya que las partículas se disuelven apreciablemente en el solvente.

Otros aspectos y ventajas de la invención llegarán

000099

a ser evidentes para aquellos expertos en el arte a partir de una revisión de la consiguiente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 Figura 1A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido a porcentajes de volumen 25% o superior, ejemplos A a S.

 Figura 1B. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido a
10 porcentajes de volumen 25% o superior, ejemplos T a AL.

 Figura 1C. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido a porcentajes de volumen 25% o superior, ejemplos AM a AQ.

 Figura 2A. Composición de carga de polvo y
15 distribución de tamaño de partícula de Naproxeno Ácido molido en Manitol en un molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos A a M.

 Figura 3A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de Naproxeno Ácido molido
20 en el molino SPEX y distribución del tamaño de partícula después de la filtración, ejemplos A a L.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION*General*

Aquellos expertos en el arte apreciarán que la invención descrita en la presente es susceptible de variaciones y modificaciones diferentes de aquellas descritas específicamente. Se entenderá que la invención incluye tales variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y materiales referidos o indicados en la especificación, individualmente o colectivamente y todas y cada una de las combinaciones o cualquiera de dos o más de las etapas o características.

La presente invención no será limitada en alcance por las modalidades específicas descritas en la presente, las cuales se proponen para el propósito de ejemplificación solamente. Los productos, composiciones y métodos funcionalmente equivalentes están claramente dentro del alcance de la invención como se describe en la presente.

La invención descrita en la presente puede incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo, tamaño, concentración, etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores dentro del intervalo, incluyendo los valores que definen el intervalo, y valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo o sustancialmente el mismo resultado como los valores inmediatamente adyacentes a aquel valor el cual define el

000101

límite del intervalo.

Las descripciones completas de todas las publicaciones (incluyendo patentes, solicitudes de patente, artículos de revista, manuales de laboratorio, libros, u
5 otros documentos) citadas en la presente se incorporan para referencia. La inclusión no constituye que se hace una admisión que cualquiera de las referencias constituyen el arte previo o son parte del conocimiento general común de aquellos que trabajan en el campo al cual se relaciona esta
10 invención.

En toda esta especificación, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprender" o variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo" será entendido que implica la inclusión de un número entero
15 establecido, o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualesquiera otros números enteros o grupo de números enteros. También se señala que en esta descripción, y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende", "comprendido",
20 "comprendiendo" y similares pueden tener el significado atribuido en la ley de Patentes de Estados Unidos, por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "incluyendo", y similares.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en
25 la presente con respecto a los métodos de tratamiento y en

000102

particular la dosificación de fármaco, deberá significar que la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual el fármaco se administra en un número significativo de sujetos en necesidad de tal tratamiento. Se
5 enfatiza que "cantidad terapéuticamente efectiva", administrada a un sujeto particular en un caso particular no siempre será efectiva en el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente, aún aunque tal dosificación se considere una "cantidad terapéuticamente efectiva" por
10 aquellos expertos en el arte. Se entenderá adicionalmente que las dosificaciones de fármaco son, en casos particulares, medidas como dosificaciones orales, o con referencia a los niveles de fármaco como se miden en la sangre.

El término "inhibir" se define para incluir su
15 significado generalmente aceptado el cual incluye prohibir, prevenir, restringir, y disminuir, detener, o invertir la progresión o severidad, y tal acción en un síntoma resultante. Como tal la presente invención incluye la administración médica tanto terapéutica como profiláctica,
20 como sea apropiado.

El término "material biológicamente activo" se define para significar un compuesto biológicamente activo o una sustancia que comprende un compuesto biológicamente activo. En esta definición, un compuesto generalmente se
25 entiende que significa una entidad química distinta donde una

000103

fórmula o fórmulas químicas se pueden usar para describir la sustancia. Tales compuestos generalmente podrían, pero no necesariamente, ser identificados en la literatura por un sistema de clasificación único tal como un número CAS.

- 5 Algunos compuestos pueden tener un complejo más y tener una estructura química mezclada. Tales compuestos solamente pueden tener una fórmula empírica o ser no identificados cualitativamente. Un compuesto podría ser generalmente un material puro, aunque se podría esperar que hasta 10%, 20%,
- 10 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de la sustancia podrá ser otras impurezas y similares. Los ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias,
- 15 productos naturales, vitaminas, nutrientes, neutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que
- 20 contiene un compuesto activo biológico es cualquier sustancia la cual tiene como uno de sus componentes un compuesto activo biológico. Los ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, productos y formulaciones farmacéuticas, productos y
- 25 formulaciones cosméticas, productos y formulaciones

000104

industriales, productos y formulaciones agrícolas, alimentos, semillas, cacao y sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales de plantas, minerales, productos animales, cáscaras y otro material esquelético.

- 5 Cualquiera de los términos "activo biológico(biológicamente)", "activo", "material activo" deberá tener el mismo significado como material biológicamente activo.

10 El término "matriz de trituración" se define como cualquier sustancia inerte que un material biológicamente activo puede o se combina con este y se muele. Los términos "matriz de co-trituración" y "matriz" son intercambiables con "matriz de trituración".

15 **Tamaño de Partícula**

Existe un amplio intervalo de técnicas que se pueden utilizar para caracterizar el tamaño de partícula de un material. Aquellos expertos en el arte también entienden que casi todas estas técnicas no miden físicamente el tamaño de partícula actual, como uno puede medir algo con una regla, pero miden un fenómeno físico el cual se interpreta para indicar un tamaño de partícula. Como parte del proceso de interpretación se necesitan hacer algunas suposiciones para hacer posible que se hagan los cálculos matemáticos. Estas suposiciones suministran resultados tal como un tamaño de

000105

partícula esférica equivalente, o un radio hidrodinámico.

Entre estos diversos métodos, dos tipos de mediciones son usadas muy comúnmente. La espectroscopia de correlación de fotones (PCS), también conocida como
5 'dispersión de luz dinámica' (DLS) es comúnmente usada para medir partículas con un tamaño menor que 10 micras. Típicamente, esta medición produce un radio hidrodinámico equivalente frecuentemente expresado como el tamaño promedio de una distribución de número. La otra medición de tamaño de
10 partícula común es difracción de láser la cual es comúnmente usada para medir tamaño de partícula desde 100 nm a 2000 micras. Esta técnica calcula una distribución de volumen de partículas esféricas equivalentes que se puede expresar usando descriptores tal como el tamaño de partícula mediano o
15 el % de partículas bajo un tamaño dado.

Aquellos expertos en el arte reconocen que diferentes técnicas de caracterización tal como espectroscopia de correlación de fotones y difracción de láser miden diferentes propiedades de un conjunto de
20 partículas. Como un resultado, múltiples técnicas producirán múltiples respuestas a la pregunta, "qué es el tamaño de partícula". En teoría uno podrá convertir y comparar los diversos parámetros que cada técnica mide, sin embargo, para sistemas de partículas en el mundo real esto no es práctico.
25 Como un resultado, el tamaño de partícula usado para

000108

describir esta invención se producirá como dos conjuntos diferentes de valores que se relacionan cada uno con estas dos técnicas de medición comunes, de modo que las mediciones se podrán hacer con cualquier técnica y luego evaluar contra
5 la descripción de esta invención.

Para las mediciones hechas usando un instrumento de espectroscopia de correlación de fotones, o un método equivalente conocido en el arte, el término "tamaño de partícula promedio numérico" se define como el diámetro de
10 partícula promedio como se determina en una base numérica.

Para las mediciones hechas usando un instrumento de difracción de láser, o un método equivalente conocido en el arte, el término "tamaño de partícula mediano" se define como el diámetro de partícula mediano como se determina en una
15 base de volumen de partícula esférica equivalente. Donde se usa el término mediano, se entiende que describe el tamaño de partícula que divide la población a la mitad de modo que 50% de la población es mayor que o menor que el tamaño. El tamaño de partícula mediano frecuentemente se escribe como D50,
20 D(0.50) o D[0.5] o similar. Como se usa en la presente D50, D(0.50) o D[0.5] o similar deberá significar 'tamaño de partícula mediano'.

El término "Dx de la distribución de tamaño de partícula" se refiere al x° percentil de la distribución; por
25 consiguiente, D90 se refiere al 90° percentil, D95 se refiere

000107

al 95° percentil, etcétera. Tomando D90 como un ejemplo este se puede escribir frecuentemente como, $D(0.90)$ o $D[0.9]$ o similar. Con respecto al tamaño de partícula mediano y D_x una D mayúscula o d minúscula son intercambiables y tienen el mismo significado. Otra manera comúnmente usada para describir una distribución de tamaño de partícula medida por difracción láser, o un método equivalente conocido en el arte, es describir que el % de una distribución está bajo o sobre un tamaño nominado. El término "porcentaje menor que" también escrito como "% <" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula bajo un tamaño nominado - por ejemplo, el % <1000 nm. El término "porcentaje mayor que" también escrito como "% >" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula sobre un tamaño nominado - por ejemplo el % >1000 nm.

El tamaño de partícula usado para describir esta invención deberá significar el tamaño de partícula como se mide en o poco antes del tiempo de uso. Por ejemplo, el tamaño de partícula se mide 2 meses después que el material se somete al método de molienda de esta invención. En una forma preferida, el tamaño de partícula se mide en un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: 1 día después de la molienda, 2 días después de la molienda, 5 días después de la molienda, 1 mes después de la molienda, 2 meses después de la

molienda, 3 meses después de la molienda, 4 meses después de la molienda, 5 meses después de la molienda, 6 meses después de la molienda, 1 año después de la molienda, 2 años después de la molienda, 5 años después de la molienda.

5 Para muchos de los materiales sometidos a los métodos de esta invención, el tamaño de partícula se puede medir fácilmente. Donde el material activo tiene pobre solubilidad en agua y la matriz en el que se muele tiene buena solubilidad en agua, el polvo simplemente se puede
10 dispersar en un solvente acuoso. En este escenario la matriz se disuelve dejando el material activo dispersado en el solvente. Esta suspensión luego se puede medir por técnicas tales como PCS o difracción de láser.

 Posteriormente se resumen los métodos adecuados
15 para medir un tamaño de partícula exacto donde el material activo tiene solubilidad acuosa sustantiva o la matriz tiene baja solubilidad en un dispersante a base de agua.

1. En la circunstancia donde la matriz insoluble, tal como celulosa microcristalina, previene la medición
20 de la separación de material activo, técnicas tales como filtración o centrifugación se podrán usar para separar la matriz insoluble de las partículas de material activo. Otras técnicas auxiliares también se podrán requerir para determinar si algún
25 material activo fue removido por la técnica de

000109

separación de modo que esto se podrá tomar en cuenta.

- 5 2. En el caso donde el material activo es demasiado soluble en agua, otros solventes se podrán evaluar para la medición de tamaño de partícula. Donde se encuentre un solvente en el cual el material activo es pobremente soluble pero es buen solvente para la matriz, una medición podría ser relativamente directa. Si tal solvente es difícil de encontrar,
- 10 otro procedimiento podría ser medir el conjunto de matriz y material activo en un solvente (tal como iso-octano) los cuales son insolubles en este. Entonces el polvo podría ser medido en otro solvente donde el material activo es soluble pero
- 15 la matriz no. Por consiguiente, con una medición del tamaño de partícula de matriz y una medición del tamaño de la matriz y material activo juntos, se puede obtener un entendimiento del tamaño de partícula de material activo.
- 20 3. En algunas circunstancias, el análisis de imagen se podrá usar para obtener información acerca de la distribución de tamaño de partícula del material activo. Las técnicas de medición de imagen adecuadas pueden incluir microscopia electrónica de
- 25 transmisión (TEM), microscopia electrónica de

000110

5 barrido (SEM), microscopia óptica y microscopia confocal. Además de estas técnicas estándares alguna técnica adicional podría ser requerida para ser usada en paralelo para diferenciar las partículas de matriz y material activo. Dependiendo de la composición química de los materiales, las técnicas posibles involucradas podrán ser análisis elemental, espectroscopia raman, espectroscopia FTIR o espectroscopia de fluorescencia.

10

Otras Definiciones

En toda esta especificación, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la frase "molino en seco" o variaciones, tal como "molienda en seco", se deberá
15 entender que se refiere a la molienda en al menos la ausencia sustancial de líquidos. Si están presentes líquidos, están presentes en tales cantidades que los contenidos del molino retienen las características de un polvo seco.

"Fluible" significa un polvo que tiene
20 características físicas que lo vuelven adecuado para procesamiento adicional usando equipo típico utilizado para la manufactura de formulaciones y composiciones farmacéuticas.

Otras definiciones de términos seleccionados usados
25 en la presente se pueden encontrar dentro de la descripción

000111

detallada de la invención y se aplican en todo. A menos que se defina de otra manera, todos los otros términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado como comúnmente se entiende por uno de experiencia ordinaria en el arte al cual pertenece la invención.

El término "molible" significa que la matriz de trituración es capaz de ser físicamente degradada bajo las condiciones de molienda en seco del método de la invención.

10 En una modalidad de la invención, la matriz de trituración molida es de un tamaño de partícula comparable con el material biológicamente activo. En otra modalidad de la invención, el tamaño de partícula de la matriz es sustancialmente reducido pero no tan pequeño como el material

15 biológicamente activo.

Otras definiciones de términos seleccionados usados en la presente se pueden encontrar dentro de la descripción detallada de la invención y se aplican en todo. A menos que se defina de otra manera, todos los otros términos científicos y

20 técnicos usados en la presente tienen el mismo significado como comúnmente se entiende por uno de experiencia ordinaria en el arte al cual pertenece la invención.

Específico

25 En una modalidad, la presente invención se dirige a

000112

un método para producir una composición, que comprende las etapas de: molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, 5 por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en un material de trituración al menos parcialmente molido, donde la composición producida por el método comprende partículas del compuesto biológicamente activo a o superior a una fracción 10 de volumen de 25% v/v.

La mezcla del material activo y matriz luego se pueden separar de los cuerpos de molienda y remover del molino.

En un aspecto, la mezcla del material activo y 15 matriz luego se procesa adicionalmente. En otro aspecto, la matriz de trituración se separa de las partículas de material biológicamente activo. En un aspecto adicional: al menos una porción de la matriz de trituración molida se separa del material biológicamente activo particulado.

20 Los cuerpos de molienda son esencialmente resistentes a la fractura y erosión en el proceso de molienda en seco. La cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo en forma particulada, y el grado de molienda de la matriz de 25 trituración, es suficiente para inhibir la re-aglomeración de

las partículas del material activo.

La presente invención también se refiere a materiales biológicamente activos producidos por los métodos, a medicamentos producidos usando los materiales
5 biológicamente activos y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos administrados por vía de los medicamentos.

10 ***Incrementar la carga de fracción de volumen***

La presente invención se dirige al hallazgo inesperado que las partículas de un material biológicamente activo se pueden producir por procesos de molienda en seco en donde la composición producida por el método comprende
15 partículas del compuesto biológicamente activo a o superior a una fracción de volumen de 25% v/v. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o
20 menor que 1000 nm. Esto puede resultar en un proceso más eficiente y rentable.

Mejoramiento del perfil de disolución

El proceso resulta en el material biológicamente
25 activo que tiene un perfil de disolución mejorado. Un perfil

000114

de disolución mejorado tiene ventajas significativas incluyendo el mejoramiento de la biodisponibilidad del material biológicamente activo *in vivo*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vitro*.

- 5 Alternativamente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* están disponibles en el arte. Un método adecuado para
- 10 determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede incluir determinar la concentración del material de muestra en una solución durante un período de tiempo y comparar los resultados del material de muestra con una muestra de control. Una observación que la concentración de solución
- 15 pico para el material de muestra se logra en menos tiempo que la muestra de control podría indicar (asumiendo su significancia estadística), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en la presente como la mezcla de material
- 20 biológicamente activo con la matriz de trituración y/u otros aditivos que se ha sometido a los procesos de la invención descritos aquí. En la presente una muestra de control se define como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta invención) de los componentes en la muestra
- 25 de medición con las mismas proporciones relativas de activo,

000115

matriz y/o aditivo como la muestra de medición. Para los propósitos de la prueba de disolución, también se podrá usar una formulación prototipo de la muestra de medición. En este caso, la muestra de control se podría formular de la misma manera. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución mejorado de un material *in vivo* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un humano puede ser después de suministrar la dosis para medir la velocidad de absorción de material activo midiendo la concentración en plasma del compuesto de muestra durante un período de tiempo y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación que la concentración en plasma pico para el compuesto de prueba se logra en menos tiempo que el control podría indicar (asumiendo su significancia estadística) que el compuesto de muestra tiene biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH gastrointestinal relevante, cuando se observa *in vitro*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH el cual es favorable en la indicación de mejoramientos de disolución cuando se compara con la muestra de medición con el compuesto de control. Los métodos adecuados para cuantificar la concentración de un compuesto en una muestra *in vitro* o una muestra *in vivo* están

000116

ampliamente disponibles en el arte. Los métodos adecuados podrán incluir el uso de espectroscopia o radioetiquetado con radioisótopo. En una modalidad preferida, el método de cuantificación de disolución se determina en una solución con
5 un pH seleccionado del grupo que consiste de: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 o un pH con 0.5 de una unidad de pH de cualquiera de este grupo.

10 ***Perfil de Cristalización***

Los métodos para determinar el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo están ampliamente disponibles en el arte. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría de barrido
15 diferencial, espectroscopia raman o IR.

Perfil de Amorficidad

Los métodos para determinar el contenido amorfo del material biológicamente activo están ampliamente disponibles
20 en el arte. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial, espectroscopia raman o IR.

Matriz de Trituración

25 Como se describirá posteriormente, la selección del

000147

una matriz de trituración apropiada proporciona aplicaciones ventajosas particulares del método de la presente invención.

Una aplicación altamente ventajosa del método de la invención es el uso de una matriz de trituración soluble en
5 agua en conjunto con un material biológicamente activo pobremente soluble en agua. Esto proporciona al menos dos ventajas. La primera es cuando el polvo que contiene el material biológicamente activo se coloca en agua - tal como la ingestión del polvo como parte de un medicamento oral - la
10 matriz se disuelve, liberando el material activo particulado de modo que existe máxima área de superficie expuesta a la solución, permitiendo una rápida disolución del compuesto activo. La segunda ventaja clave es la capacidad, si se requiere, para mover o parcialmente remover la matriz previo
15 a la formulación o proceso adicional.

Otra aplicación ventajosa del método de la invención es el uso de una matriz de trituración insoluble en agua, particularmente en el área de uso agrícola, cuando un material biológicamente activo tal como un fungicida se
20 suministra comúnmente como parte de un polvo seco o una suspensión. La presencia de una matriz insoluble en agua proporcionará beneficios tal como protección a la lluvia incrementada.

Sin querer limitarse a la teoría, se cree que la
25 degradación física (incluyendo pero no limitado a la

000118

reducción de tamaño de partícula) de la matriz de trituración molible proporciona la ventaja de la invención, actuando como un diluyente más efectivo que la matriz de trituración de un tamaño de partícula grande.

5 De nuevo, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para el uso en el método de la invención, también son apropiadas para el uso en un medicamento. La presente invención abarca métodos para la
10 producción de un medicamento que incorpora tanto el material biológicamente activo como la matriz de trituración o en algunos casos el material biológicamente activo y una porción de la matriz de trituración, medicamentos así producidos, y métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre,
15 usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

Análogamente, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que
20 ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el método de la invención, también son apropiadas para el uso en un portador para un químico agrícola, tal como un plaguicida, fungicida, o herbicida. La presente invención abarca métodos para la producción de una composición química agrícola que
25 incorpora tanto el material biológicamente activo en forma

000115

particulada como la matriz de trituración, o en algunos casos el material biológicamente activo, y una porción de la matriz de trituración, y composiciones químicas agrícolas así producidas. El medicamento puede incluir solamente el
5 material biológicamente activo junto con la matriz de trituración molida o, más preferiblemente, el material biológicamente activo y matriz de trituración molida se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también cualquiera de los excipientes
10 deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de medicamentos.

Análogamente, la composición química agrícola puede incluir solamente el material biológicamente activo junto con la matriz de trituración molida o, más preferiblemente, los
15 materiales biológicamente activos y matriz de trituración molida se pueden combinar con uno o más portadores, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de composiciones químicas agrícolas.

20 En una forma particular de la invención, la matriz de trituración es tanto apropiada para el uso en un medicamento como fácilmente separable del material biológicamente activo por métodos no dependientes del tamaño de partícula. Tales matrices de trituración se describen en
25 la siguiente descripción detallada de la invención. Tales

000120

matrices de trituración son altamente ventajosas porque proporcionan flexibilidad significativa al grado en el cual la matriz de trituración se puede incorporar con el material biológicamente activo en un medicamento.

5 En una forma altamente preferida, la matriz de trituración es más dura que el material biológicamente activo, y por consiguiente es capaz de reducir el tamaño de partícula del material activo bajo las condiciones de molienda en seco de la invención. De nuevo sin querer
10 limitarse a la teoría, bajo estas circunstancias se cree que la matriz de trituración molible proporciona la ventaja de la presente invención a través de una segunda ruta, con las partículas menores de matriz de trituración producidas bajo las condiciones de molienda en seco habilitando mayor
15 interacción con el material biológicamente activo. La cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente para mejorar la inhibición de la re-aglomeración de las
20 partículas del material activo. Preferiblemente, la cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente para inhibir la re-aglomeración de las partículas del material
25 activo en forma nanoparticulada.

000121

La matriz de trituración generalmente no se selecciona para ser químicamente reactiva con el material biológicamente activo bajo las condiciones de molienda de la invención, excepto por ejemplo, donde la matriz se elige
5 deliberadamente para sufrir una reacción mecánico-química. Tal reacción puede ser la conversión de un ácido o base libre a una sal o viceversa.

Como se estableció anteriormente, el método de la presente invención requiere que la matriz de trituración sea
10 molida con el material biológicamente activo; es decir, la matriz de trituración físicamente se degradará bajo las condiciones de molienda en seco de la invención para facilitar la formación y retención de los particulados del material biológicamente activo con tamaño de partícula
15 reducido. El grado preciso de degradación requerido dependerá de ciertas propiedades de la matriz de trituración y el material biológicamente activo, la relación de material biológicamente activo a matriz de trituración, y la distribución de tamaño de partícula de las partículas que
20 comprenden el material biológicamente activo.

Las propiedades físicas de la matriz de trituración necesarias para lograr la degradación indispensable son dependientes de las condiciones de molienda precisas. Por ejemplo, una matriz de trituración más dura puede degradarse
25 a un grado suficiente siempre que sea sometida a condiciones

000122

de molienda en seco más vigorosas.

Las propiedades físicas de la matriz de trituración relevantes para el grado al que el agente se degradará bajo las condiciones de molienda en seco incluyen, dureza, 5 friabilidad, como se mide por indicios tales como dureza, tenacidad a la fractura e índice de fragilidad.

Una dureza baja (típicamente una Dureza Mohs menor de 7) del material biológicamente activo es deseable para asegurar la fractura de las partículas durante el 10 procesamiento, de modo que las microestructuras compuestas se desarrollan durante la molienda. Preferiblemente, la dureza es menor que 3 como se determina usando la escala de Dureza Mohs.

Preferiblemente, la matriz de trituración es de 15 baja abrasividad. La baja abrasividad es deseable para minimizar la contaminación de la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración por los cuerpos de molienda y/o la cámara de molienda del molino medio. Una indicación indirecta de la abrasividad se puede 20 obtener midiendo el nivel de contaminantes basado en la molienda.

Preferiblemente, la matriz de trituración tiene una baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Mientras que es difícil cuantificar objetivamente la 25 tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible

000173

obtener una medida subjetiva observando el nivel de "apelmazado" de la matriz de trituración en los cuerpos de molienda y la cámara de molienda del molino medio cuando la molienda en seco está en progreso.

- 5 La matriz de trituración puede ser una sustancia inorgánica u orgánica.

En una modalidad, la matriz de trituración se selecciona de lo siguiente, ya sea como una sustancia única o una combinación de dos o más sustancias: Polioles (alcoholes de azúcar) por ejemplo (pero no limitado a) manitol, sorbitol, isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, monosacáridos por ejemplo (pero no limitado a) glucosa, fructosa, manosa, galactosa, disacáridos y trisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, polisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, otros carbohidratos por ejemplo (pero no limitado a) almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, excipientes co-mezclados a base de celulosa microcristalina, excipientes químicamente modificados tal como almidón pregelatinizado (o parcialmente), celulosa

000124

modificadas tales como HPMC, CMC, HPC, revestimientos
poliméricos entéricos tal como ftalato de hipromelosa,
ftalato de acetato de celulosa (Aquacoat®), ftalato de
acetato de polivinilo (Sureteric®), succinato acetato de
5 hipromelosa (AQOAT®), y polimetacrilatos (Eudragit® y Acryl-
EZE®), productos de leche por ejemplo (pero no limitado a)
leche en polvo, leche descremada en polvo, otros sólidos y
derivados de leche, otros excipientes funcionales, ácidos
orgánicos por ejemplo (pero no limitado a) ácido cítrico,
10 ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico,
ácido ascórbico, ácido succínico, la sal conjugada de ácidos
orgánicos (pero no limitado a) citrato de sodio, tartrato de
sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de
potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de
15 potasio, inorgánicos tales como carbonato de sodio, carbonato
de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio,
bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de
calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de
sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato
20 de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de
amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de
potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio,
hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos
ácidos, carbonatos ácidos de metales álcali farmacéuticos
25 aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio,

000125

litio, calcio, y bario, sales de amonio (o sales de aminas volátiles), por ejemplo (pero no limitado a) cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, otros inorgánicos por ejemplo (pero no limitado a), sílice térmica, tiza, mica, sílice, alúmina, dióxido de titanio, talco, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, otras arcillas o derivados de arcillas o silicatos de aluminio, un tensioactivo por ejemplo (pero no limitado a) lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino

000126

hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato
5 de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato
10 de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato,
15 Dodecylbencen Sulfonato de Calcio, Dodecylbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15),
20 alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18),
25 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato

000127

éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

En una modalidad preferida, la matriz de trituración es una matriz que se considera GRAS (generalmente
5 considerada como segura) por personas expertas en las artes farmacéuticas.

En otro aspecto preferido, una combinación de dos o más matrices adecuadas, tales como aquellas listadas anteriormente, se pueden usar como la matriz de trituración
10 para proporcionar propiedades mejoradas tal como la reducción de apelmazamiento, y mejoramiento mayor de la reducción del tamaño de partícula. Las matrices de combinación también pueden ser ventajosas cuando las matrices tienen diferentes solubilidades permitiendo la remoción o remoción parcial de
15 una matriz, mientras se deja la otra u otra parte de la otra para proporcionar encapsulación o encapsulación parcial del material biológicamente activo.

Otro aspecto altamente preferido del método es la inclusión de un auxiliar de molienda adecuado en la matriz
20 para mejorar el desempeño de molienda. Los mejoramientos para el desempeño de molienda podrían ser asuntos tales como, pero no limitado a, una reducción de apelmazamiento o mayor recuperación de polvo del molino. Los ejemplos de auxiliares de molienda adecuados incluyen tensioactivos, polímeros e
25 inorgánicos tal como sílice (incluyendo sílice coloidal).

000128

silicatos de aluminio y arcillas.

Existe un amplio intervalo de tensioactivos que harán adecuados los auxiliares de molienda. La forma altamente preferida es donde el tensioactivo está en un sólido, o se puede manufacturar en un sólido. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, alquil y aril sulfatos, alquil y aril poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranósidos, alquil maltopiranósidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados,

000129

Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas Hidrogenadas, Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos
 5 de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio, Tallowalquilaminas, ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, estearil
 10 sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
 15 glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter,
 20 polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil
 25 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino

000130

hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado
 polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100,
 aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol
 cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato
 5 de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de
 sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa,
 Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido
 Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de
 Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato
 10 de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio,
 ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina,
 fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol,
 PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de
 condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato,
 15 Dodecylbencen Sulfonato de Calcio, Dodecylbencen Sulfonato de
 Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de
 eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído,
 etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de
 Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15),
 20 alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio,
 isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen
 Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato
 de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18),
 25 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato

000121

éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico,
5 polímeros a base de ácido Acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

Preferiblemente, el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p,
10 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 -1% y 1% p/p.

Cuerpos de molienda

En el método de la presente invención, los cuerpos
15 de molienda son preferiblemente químicamente inertes y rígidos. El término "químicamente inerte", como se usa en la presente, significa que los cuerpos de molienda no reaccionan químicamente con el material biológicamente activo o la matriz de trituración.

20 Como se describió anteriormente, los cuerpos de molienda son esencialmente resistentes a la fractura y erosión en el proceso de molienda.

Los cuerpos de molienda son deseablemente proporcionados en la forma de cuerpos los cuales pueden tener
25 cualquiera de una variedad de formas regulares lisas,

000132

superficies planas o curvadas, y carecen de bordes elevados y agudos. Por ejemplo, los cuerpos de molienda adecuados pueden estar en la forma de cuerpos que tienen formas elipsoidales, ovoides, esféricas o cilíndricas rectas. Preferiblemente, los
5 cuerpos de molienda se proporcionan en la forma de una o más de perlas, bolas, esferas, barras, cilindros rectos, tambores o cilindros rectos de extremo de radio (es decir, cilindros rectos que tienen bases semiesféricas con el mismo radio como el cilindro).

10 Dependiendo de la naturaleza del material biológicamente activo y la matriz de trituración, los cuerpos medios de molienda de manera deseable tienen un diámetro de partícula medio efectivo (es decir, "tamaño de partícula") entre aproximadamente 0.1 y 30 mm, más preferiblemente entre
15 aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mm, aún más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 10 mm.

Los cuerpos de molienda pueden comprender varias sustancias tales como cerámica, vidrio, metal o composiciones poliméricas, en una forma particulada. Los cuerpos de
20 molienda metálicos adecuados son típicamente esféricos y generalmente tienen buena dureza (es decir, RHC 60-70), redondez, alta resistencia al desgaste, y distribución de tamaño estrecha y pueden incluir, por ejemplo, bolas fabricadas de acero al cromo tipo 52100, acero inoxidable
25 tipo 316 o 440C o acero de alto contenido de carbono tipo

000133

1065.

Las cerámicas preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de un amplio arreglo de cerámicas que deseablemente tienen suficiente dureza y resistencia a la
5 fractura para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda y también tienen suficientemente alta densidad. Las densidades adecuadas para medios de molienda pueden variar desde aproximadamente 1 a 15 g/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm³. Las
10 cerámicas preferidas se pueden seleccionar de esteatita, óxido de aluminio, óxido de circonio, circonia-sílice, itria-óxido de circonio estabilizado, magnesia-óxido de circonio estabilizado, nitruro de silicio, carburo de silicio, cobalto-carburo de tungsteno estabilizado, y similares, así
15 como también mezclas de los mismos.

Los medios de molienda de vidrio preferidos son esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son durables, e incluyen, por ejemplo, vidrio de cal sodada libre de plomo y vidrio de borosilicato.
20 Los medios de molienda poliméricos preferiblemente son sustancialmente esféricos y se pueden seleccionar de un amplio arreglo de resinas poliméricas que tienen suficiente dureza y friabilidad para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda, resistencia a la abrasión
25 para minimizar la reducción que resulta en contaminación del

000134

producto, y libertar de impurezas tales como metales, solventes, y monómeros residuales.

Las resinas poliméricas preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de poliestirenos reticulados, tal como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de 5 estireno, poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetales, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, y similares. El uso de medios 10 de molienda poliméricos para triturar materiales por debajo de un tamaño de partícula muy pequeño (como lo opuesto a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas típicamente pueden tener densidades que varían 15 desde aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm³. Son preferidas las resinas poliméricas de mayor densidad. Alternativamente, los medios de molienda pueden ser partículas compuestas que comprenden partículas de núcleo denso que tienen una resina polimérica adherida a este. Las partículas de núcleo se 20 pueden seleccionar de sustancias conocidas por ser útiles como medios de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de circonia, óxido de circonio, acero inoxidable, y similares. Las sustancias de núcleo preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

25 En una modalidad de la invención, los medios de

000135

molienda se forman de una sustancia ferromagnética, facilitando la remoción de contaminantes que surgen del desgaste de los medios de molienda por el uso de técnicas de separación magnética.

5 Cada tipo de cuerpo de molienda tiene sus propias ventajas. Por ejemplo, los metales tienen las gravedades específicas más altas, las cuales incrementan la eficiencia de trituración debido a la energía de impacto incrementada. Los costos de los metales varían desde bajo a alto, pero la
10 contaminación metálica del producto final puede ser un problema. Los vidrios son ventajosos desde el punto de vista de bajo costo y la disponibilidad de tamaños de perlas pequeñas tan bajos como 0.004 mm. Sin embargo, la gravedad específica de los vidrios es menor que otros medios y
15 significativamente se requiere más tiempo de molienda. Finalmente, las cerámicas son ventajosas desde el punto de vista de bajo desgaste y contaminación, fácil limpieza, y alta dureza.

20 **Molienda en Seco**

En el proceso de molienda en seco de la presente invención, el material biológicamente activo y matriz de trituración, en la forma de cristales, polvos, o similares, se combinan en proporciones adecuadas con la pluralidad de
25 cuerpos de molienda en una cámara de molienda que es

000136

mecánicamente agitada (es decir, con o sin agitación) por un período de tiempo predeterminado a una intensidad de agitación predeterminada. Típicamente, se usa un aparato de molienda para impartir movimiento a los cuerpos de molienda por la aplicación externa de agitación, por lo cual varios movimientos traslacionales, rotacionales o de inversión o combinaciones de los mismos se aplican a la cámara de molienda y sus contenidos, o por la aplicación interna de agitación a través de un eje de rotación que termina en una pala, propulsor, impulsor o álabe o por una combinación de ambas acciones.

Durante la molienda, el movimiento impartido a los cuerpos de molienda puede resultar en la aplicación de fuerzas cortantes así como también múltiples impactos o colisiones que tienen intensidad significativa entre los cuerpos de molienda y partículas del material biológicamente activo y matriz de trituración. La naturaleza e intensidad de las fuerzas aplicadas por los cuerpos de molienda al material biológicamente activo y la matriz de trituración es influenciada por una amplia variedad de parámetros de procesamiento incluyendo: el tipo de aparato de molienda; la intensidad de las fuerzas generadas, los aspectos cinemáticos del proceso; el tamaño, densidad, forma, y composición de los cuerpos de molienda; la relación de peso de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración a los

000137

cuerpos de molienda; la duración de molienda; las propiedades físicas tanto del material biológicamente activo como la matriz de trituración; la atmósfera presente durante la activación; y otros.

5 Ventajosamente, el molino medio es capaz de aplicar repetidamente o continuamente fuerzas compresivas mecánicas y esfuerzo cortante al material biológicamente activo y la matriz de trituración. Los molinos medios adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: molinos de bola de alta
10 energía, arena, cuentas o perlas, molino de canasta, molino planetario, molino de bola de acción vibratoria, sacudidor/mezclador multi-axial, molino de bola agitado, molino medio pequeño horizontal, molino de pulverización de múltiples anillos, y similares, incluyendo medio de molienda
15 pequeño. El aparato de molienda también puede contener uno o más ejes rotatorios.

 En una forma preferida de la invención, la molienda en seco es un molino de bolas. En todo el resto de la especificación se hará referencia a la molienda en seco que
20 se realiza por vía de un molino de bolas. Los ejemplos de este tipo de molino son molinos de atrición, molinos nutantes, molinos de torre, molinos planetarios, molinos vibratorios y molinos de bola tipos dependientes de la gravedad. Se apreciará que la molienda en seco de conformidad
25 con el método de la invención también se puede lograr por

000138

cualquier medio adecuado diferente de la molienda por bolas. Por ejemplo, la molienda en seco también se puede lograr usando molinos de chorro, molinos de barra, molinos de rodillos o molinos trituradores.

5 ***Material biológicamente activo***

El material biológicamente activo incluye compuestos activos, incluyendo compuestos para uso veterinario y humano tal como, pero no limitado a, activos farmacéuticos, neutracéuticos, cosmecéuticos, cosméticos, 10 medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, y compuestos agrícolas tales como plaguicidas, herbicidas y fungicidas, agentes de germinación y similares.

15 Otros materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, alimentos, semillas, cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de cacao, sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales de plantas, minerales, productos animales, cáscaras y otro 20 material esquelético.

En una forma preferida de la invención, el material biológicamente activo es un compuesto orgánico. En una forma altamente preferida de la invención, el material biológicamente activo es un compuesto orgánico 25 terapéuticamente activo para uso veterinario o humano.

000139

En una forma preferida de la invención, el material biológicamente activo es un compuesto inorgánico.

En una forma altamente preferida de la invención, el material biológicamente activo es azufre, hidróxido de
5 cobre, un complejo organometálico u oxiclórico de cobre.

El material biológicamente activo es ordinariamente un material para el cual uno de experiencia en el arte desea propiedades de disolución mejoradas. El material biológicamente activo puede ser un fármaco o agente activo
10 convencional, aunque el proceso de la invención puede ser empleado en formulaciones o agentes que ya tienen tamaño de partícula reducido en comparación con su forma convencional.

Los materiales biológicamente activos adecuados para uso en la invención incluyen activos, productos
15 biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. El material biológicamente activo se puede seleccionar de una variedad de clases de fármacos conocidas, incluyendo, pero no limitado a: fármacos anti-
20 obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2,
25 antelmínticos, agentes anti-arritmicos, antibióticos

000140

(incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroides, agentes antivirales, 5 anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos 10 cardiacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, 15 relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y 20 xantenos.

Una descripción de estas clases de agentes activos y un listado de especies dentro de cada clase se pueden encontrar en Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31ª Edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996), específicamente 25 incorporada para referencia. Otra fuente de agentes activos

000141

es la Physicians Desk Reference (60ª Ed., pub. 2005), familiar para aquellos de experiencia en el arte. Los agentes activos están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar por técnicas conocidas en el arte.

5 Una lista exhaustiva de fármacos para los cuales los métodos de la invención son adecuados, podría ser pesadamente larga para esta especificación; sin embargo, la referencia a la farmacopea general listada anteriormente podría permitir a uno de experiencia en el arte seleccionar
10 virtualmente cualquier fármaco al cual el método de la invención se puede aplicar.

 Además también se espera que nuevas entidades químicas (NCE) y otros activos, para los cuales los métodos de la invención son adecuados, sean creados o llegan a estar
15 comercialmente en el futuro.

 No obstante, la aplicabilidad general del método de la invención, los ejemplos más específicos de materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a: haloperidol (antagonista de dopamina), clorhidrato de DL
20 isoproterenol (agonista β -adrenérgico), terfenadina (antagonista H1), clorhidrato de propranolol (antagonista β -adrenérgico), clorhidrato de desipramina (antidepresivo), citrato de sildenafil, tadalafil y vardenafil, analgésicos menores (inhibidores de ciclooxigenasa), ácidos fenámicos,
25 piroxicam, inhibidores de Cox-2, y Naproxeno, y otros, todos

000142

pueden beneficiarse de ser preparados.

Como se discutió en el contexto de los antecedentes de la invención, los materiales biológicamente activos que son pobremente solubles en agua a pH gastrointestinal particularmente se beneficiarán de ser preparadas, y el método de la presente invención se aplica particularmente ventajosamente a materiales que son pobremente solubles en agua a pH gastrointestinal.

Tales materiales incluyen, pero no se limitan a:

10 albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, acetil digoxina, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina, beclobrato, beclometasona, belomicina, benzocaína y derivados, beta caroteno, beta endorfina, beta interferón,

15 bezafibrato, binovum, biperideno, bromazepam, bromocriptina, bucindolol, buflomedil, bupivacaína, busulfan, cadralazina, camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexina, cefalotin, cefamandol, cefazedona, cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima,

20 cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucil, ácido cromoglicínico, ciclonicato, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina A y otras ciclosporinas, citarrabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de

25 dexametasona tales como el acetato, dezocina, diazepam,

000143

diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina,
 digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem,
 antagonistas de dopamina, doxorubicina, econazol,
 endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol,
 5 estramustina, etofibrato, etopósido, factor ix, factor viii,
 felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina,
 flunarizin, flurbiprofeno, 5-fluorouracilo, flurazepam,
 fosfomicina, fosmidomicina, furosemido, galopamil, gamma
 interferón, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida,
 10 griseofulvin, haptoglobulina, vacuna de hepatitis B,
 hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, ibuprofeno,
 ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste de
 rayos x aromáticos yodados tales como yodamida, bromuro de
 ipratropio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de
 15 cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacuna de
 lactobacilos, lidocaína, lidoflazina, lisurido, maleato ácido
 de lisurido, lorazepam, lovastatina, ácido mefenámico,
 melfalan, memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato,
 metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol,
 20 metisoprenol, metipranolol, metcefamida, metolazona,
 metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol, nitrato de
 miconazol, minoxidilo, misonidazol, molsidomina, nadolol,
 nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturales,
 nesapidil, nicardipina, nicorandil, nifedipina, niludipina,
 25 nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-

000144

nitrocamptotesina, olanzapina, oxazepam, oxprenolol, oxitettraciclina, penicilinas tales como benetamina de penicilina G, penicilina O, fenilbutazona, picotamida, pindolol, piposulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, 5 pirprofeno, activador de plasminógeno, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbacin, procaterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propanolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, simvastatina, insulinas semi-sintéticas, 10 sobrerol, somastotina y sus derivados, somatropina, estilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofeno, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxótero, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracano HI, 15 tiaramida HCl, tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina HCl, urocinasa, valium, verapamil, vidarrabina, sal sódica de fosfato de vidarrabina, vinblastina, vinburrina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de vitamina E, y agentes de contraste de rayos x. Los fármacos 20 pueden ser especies neutras o básicas o ácidas así como también sales de un ácido o base. Específicamente, la composición química y los grupos funcionales, incluyendo un grupo ácido o base, generalmente no son el factor determinante, excepto una reacción química posible con una 25 matriz específica, para la creación exitosa de una sustancia

000145

biológicamente activa con un tamaño de partícula reducido. Esta invención no se limita a cualquier clase específica de fármaco, tipo de aplicación, tipo químico o agrupamiento de función. Más bien la adecuación de un material biológicamente activo para uso en esta invención principalmente se determina por las propiedades mecánicas del material. Además, algunos materiales biológicamente activos pueden tener el beneficio de absorción a través de la piel si se presenta en una formulación de partículas. Tales materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib, e ibuprofeno.

De manera conveniente, el material biológicamente activo es capaz de resistir temperaturas que son típicas en la molienda en seco no enfriada, las cuales pueden exceder 80°C. Por lo tanto, los materiales con un punto de fusión de aproximadamente 80°C o mayor son altamente adecuados. Para materiales biológicamente activos con puntos de fusión menores, el molino medio se puede enfriar, permitiendo que los materiales con temperaturas de fusión significativamente menores sean procesados de acuerdo con el método de la invención. Por ejemplo, un molino simple enfriado con agua mantendrá temperaturas por debajo de 50°C, o se podrá usar agua enfriada para disminuir adicionalmente la temperatura de molienda. Aquellos expertos en el arte entenderán que una bola de alta energía se podrá diseñar para funcionar

000146

cualquier temperatura entre ~30 a 200°C. Para algunos materiales biológicamente activos puede ser ventajoso controlar la temperatura de molienda a temperaturas significativamente por debajo de los puntos de fusión de los materiales biológicamente activo.

El material biológicamente activo se obtiene en una forma convencional comercialmente y/o preparar por técnicas conocidas en el arte.

Es preferido, pero no esencial, que el tamaño de partícula del material biológicamente activo sea menor que aproximadamente 1000 μm , como se determina por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula grueso del material biológicamente activo es mayor que aproximadamente 1000 μm , entonces es preferido que las partículas del sustrato de material biológicamente activo sea reducido de tamaño a menos de 1000 μm usando otro método de molienda estándar.

Material biológicamente activo procesado

Preferiblemente, los materiales biológicamente activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención; comprenden partículas de material biológicamente activo de un tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partícula, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm,

000147

nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

Preferiblemente, los materiales biológicamente
5 activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención, comprenden partículas de material biológicamente activo de un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm,
10 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

Preferiblemente, los materiales biológicamente
15 activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención, comprenden partículas de material biológicamente activo y en donde el Dx de la distribución del tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor o igual a
20 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

Estos tamaños se refieren a partículas ya sea
25 completamente dispersadas o parcialmente aglomeradas.

000148

***Aglomerados de material biológicamente activo
después del procesamiento***

Se deberá entender que los aglomerados que
5 comprenden partículas de material biológicamente activo, las
partículas tienen un tamaño de partícula dentro de los
intervalos especificados anteriormente, caen dentro del
alcance de la presente invención, sin considerar si los
aglomerados exceden los intervalos especificados
10 anteriormente. Se deberá entender que los aglomerados que
comprenden partículas de material biológicamente activo, los
aglomerados tienen un tamaño de aglomerado total dentro de
los intervalos especificados anteriormente, caen dentro del
alcance de la presente invención.

15 Se deberá entender que los aglomerados que
comprenden partículas de material biológicamente activo caen
dentro del alcance de la presente invención si al momento de
uso, o procesamiento adicional, el tamaño de partícula del
aglomerado está dentro de los intervalos especificados
20 anteriormente.

Se deberá entender que los aglomerados que
comprenden partículas de material biológicamente activo, las
partículas tienen un tamaño de partícula dentro de los
intervalos especificados anteriormente, al momento de uso, o
25 procesamiento adicional, caen dentro del alcance de la

000149

presente invención, sin considerar si los aglomerados exceden los intervalos especificados anteriormente.

5 ***Tiempo de Procesamiento***

Preferiblemente, el material biológicamente activo y la matriz de trituración son molidos en seco por el tiempo más corto necesario para formar la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración, de modo
10 que el material activo tiene disolución mejorada para minimizar cualquier contaminación posible del molino medio y/o la pluralidad de cuerpos de molienda. Este tiempo varía grandemente, dependiendo del material biológicamente activo y la matriz de trituración, y puede variar desde tan corto como
15 1 minuto a varias horas. Los tiempos de molienda en seco en exceso de 2 horas pueden conducir a la degradación del material biológicamente activo y un nivel incrementado de contaminantes indeseables.

Las velocidades de agitación adecuadas y tiempos de
20 molienda totales se ajustan para el tipo y tamaño del aparato de molienda así como también los medios de molienda, la relación en peso de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración a la pluralidad de cuerpos de molienda, las propiedades químicas y físicas del material
25 biológicamente activo y matriz de trituración, y otros

000150

parámetros que se pueden optimizar empíricamente.

Inclusión de la matriz de trituración con el material biológicamente activo y separación de la matriz de trituración del material biológicamente activo

En un aspecto preferido, la matriz de trituración no se separa del material biológicamente activo sino se mantiene con el material biológicamente activo en el producto final. Preferiblemente, la matriz de trituración se considera que es Generalmente Considerada como Segura (GRAS) para productos farmacéuticos.

En un aspecto alternativo, la matriz de trituración se separa del material biológicamente activo.

En un aspecto, donde la matriz de trituración no es molida completamente, la matriz de trituración no molida se separa del material biológicamente activo. En un aspecto adicional, al menos una porción de la matriz de trituración molida se separa del material biológicamente activo.

Cualquier porción de la matriz de trituración se puede remover, incluyendo pero no limitado a 10%, 25%, 50%, 75%, o sustancialmente toda la matriz de trituración.

En algunas modalidades de la invención, una porción significativa de la matriz de trituración molida puede comprender partículas de un tamaño similar a y/o menor que las partículas que comprenden el material biológicamente

000151

activo. Donde la porción de la matriz de trituración molida será separada de las partículas que comprenden el material biológicamente activo comprende partículas de un tamaño similar a y/o similar que las partículas que comprenden el material biológicamente activo, las técnicas de separación basadas en la distribución de tamaño son inaplicables.

En estas circunstancias, el método de la presente invención puede involucrar la separación de al menos una porción de la matriz de trituración molida del material biológicamente activo por técnicas incluyendo, pero no limitado a, separación electrostática, separación magnética, centrifugación (separación por densidad), separación hidrodinámica, flotación de espuma.

Ventajosamente, la etapa de remoción de al menos una porción de la matriz de trituración molida del material biológicamente activo se puede realizar a través de medios tales como disolución selectiva, lavado o sublimación.

Un aspecto ventajoso de la invención podría ser el uso de matriz de trituración que tiene dos o más componentes donde al menos un componente es soluble en agua y al menos un componente tiene baja solubilidad en agua. En este caso, se puede usar el lavado para remover el componente de matriz soluble en agua dejando el material biológicamente activo encapsulado en los componentes de matriz remanentes. En un aspecto altamente ventajoso de la invención, la matriz con

000152

baja solubilidad es un excipiente funcional.

Un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el método de la invención (porque físicamente se
5 degradan al grado deseado bajo condiciones de molienda en seco) también son farmacéuticamente aceptables y por consiguiente apropiadas para uso en un medicamento. Donde el método de la presente invención no involucra la separación completa de la matriz de trituración del material
10 biológicamente activo, la presente invención abarca métodos para la producción de un medicamento que incorpora tanto el material biológicamente activo como al menos una porción de la matriz de trituración molida, medicamentos así producidos y métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre,
15 usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

El medicamento puede incluir solamente el material biológicamente activo y la matriz de trituración o, más
20 preferiblemente, los materiales biológicamente activos y matriz de trituración se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de
25 medicamentos.

000153

Análogamente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el método de la invención (porque físicamente se degradan a un grado deseable bajo condiciones de molienda en seco) también son apropiadas para el uso en una composición química agrícola. Donde el método de la presente invención no involucra la separación completa de la matriz de trituración del material biológicamente activo, la presente invención abarca métodos para la producción de una composición química agrícola que incorpora tanto el material biológicamente activo como al menos una porción de la matriz de trituración molida, composición química agrícola así producida y métodos de uso de tales composiciones.

La composición química agrícola puede incluir solamente el material biológicamente activo y la matriz de trituración, o más preferiblemente, los materiales biológicamente activos y matriz de trituración se pueden combinar con uno o más portadores aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de composiciones químicas agrícolas.

En una forma particular de la invención, la matriz de trituración es tanto apropiada para el uso en un medicamento como fácilmente separable del material biológicamente activo por métodos no dependientes del tamaño

000154

de partícula. Tales matrices de trituración son altamente ventajosas porque proporcionan flexibilidad significativa al grado en el cual la matriz de trituración se puede incorporar con el material biológicamente activo en un medicamento.

5 La mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración luego se pueden separar de los cuerpos de molienda y remover del molino.

10 En una modalidad, la matriz de trituración se separa de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración. Donde la matriz de trituración no es molida completamente, la matriz de trituración no molida se separa del material biológicamente activo. En un aspecto adicional, al menos una porción de la matriz de trituración molida se separa del material biológicamente activo.

15 Los cuerpos de molienda son esencialmente resistentes a la fractura y erosión en el proceso de molienda en seco.

20 La cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de molienda de la matriz de trituración, es suficiente para proporcionar tamaño de partícula reducido del material biológicamente activo.

25 La matriz de trituración no es químicamente ni mecánicamente reactiva con el material farmacéutico bajo las condiciones de molienda en seco del método de la invención

000155

excepto, por ejemplo, donde la matriz es deliberadamente elegida para sufrir una reacción mecánico-química. Tal reacción puede ser la conversión de un ácido o base libre a una sal o viceversa.

5 Preferiblemente, el medicamento es una forma farmacéutica sólida, sin embargo, otras formas farmacéuticas se pueden preparar por aquellos de experiencia ordinaria en el arte.

10 En una forma, después de la etapa de separación de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración de la pluralidad de cuerpos de molienda, y antes de la etapa de uso de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración en la manufactura de un medicamento, el método puede comprender la etapa de:

15 remover una porción de la matriz de trituración de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración para proporcionar una mezcla enriquecida de material biológicamente activo;

20 y la etapa de usar la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración en la manufactura de un medicamento, más particularmente comprende la etapa de usar la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración enriquecida de material biológicamente activo en la manufactura de un medicamento.

25 La presente invención incluye medicamentos

. 000156

manufacturados por los métodos, y métodos para el tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

5 En otra modalidad de la invención, un agente facilitador o una combinación de agentes facilitadores también está comprendido en la mezcla a ser molida. Tales agentes facilitadores apropiados para el uso en la invención incluyen diluyentes, tensioactivos, polímeros, agentes
10 aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes, saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes y agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida, u
15 otros excipientes requeridos para otro suministro de fármaco específico, tales como los agentes y medios listados posteriormente bajo el encabezado *Composiciones Medicinales y Farmacéuticas*, o cualquier combinación de los mismos.

20 ***Materiales biológicamente activos y composiciones***

La presente invención abarca materiales farmacéuticamente aceptables producidos de acuerdo con los métodos de la presente invención, composiciones que incluyen tales materiales, incluyendo composiciones que comprenden
25 tales materiales junto con la matriz de trituración con o sin

000157

auxiliares de molienda, agentes facilitadores, con al menos una porción de la matriz de trituración o separados de la matriz de trituración.

Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la invención están presentes a una concentración de entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99.0% en peso. Preferiblemente, la concentración de materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones será aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso, mientras que las concentraciones de 10% a aproximadamente 50% en peso son altamente preferidas. De manera deseable, la concentración estará en el intervalo de aproximadamente 10 a 15% en peso, 15 a 20% en peso, 20 a 25% en peso, 25 a 30% en peso, 30 a 35% en peso, 35 a 40% en peso, 40 a 45% en peso, 45 a 50% en peso, 50 a 55% en peso, 55 a 60% en peso, 60 a 65% en peso, 65 a 70% en peso, 70 a 75% en peso o 75 a 80% en peso para la composición antes de cualquier remoción más tarde (si se desea) de cualquier porción de la matriz de trituración. Donde parte o la matriz de trituración completa se ha removido, la concentración relativa de materiales farmacéuticamente aceptables en la composición puede ser considerablemente mayor dependiendo de la cantidad de la matriz de trituración que se remueve. Por ejemplo, si la matriz de trituración completa se remueve, la concentración de partículas en la preparación puede

000158

aproximarse al 100% en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

Las composiciones producidas de acuerdo con la presente invención no se limitan a la inclusión de una especie única de materiales farmacéuticamente aceptables. Más de una especie de materiales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, puede estar presente en la composición. Donde más de una especie de materiales farmacéuticamente aceptables está presente, la composición así formada ya sea puede ser preparada en una etapa de molienda en seco, o los materiales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar separadamente y luego combinar para formar una composición única.

Medicamentos

Los medicamentos de la presente invención pueden incluir el material farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con la matriz de trituración o al menos una porción de la matriz de trituración, con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también otros agentes comúnmente usados en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes

antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. Preferiblemente, el portador es adecuado para administración parenteral, administración intravenosa, 5 intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. El uso de 10 tales medios y agentes para la manufactura de medicamentos es bien conocido en el arte. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla el uso del mismo en la manufactura de una composición farmacéutica de 15 acuerdo con la invención.

Los portadores farmacéuticos aceptables de acuerdo con la invención pueden incluir uno o más de los siguientes ejemplos:

- (1) tensioactivos y polímeros incluyendo, pero no 20 limitado a polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidon-polivinilacrilato, derivados de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil 25 celulosa, carboximetiletil celulosa, ftalato de

000160

- 5 hidroxipropilmetil celulosa, poliacrilatos y
polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles, y sus
polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón,
ácidos orgánicos y sus sales, vinyl pirrolidona y
acetato de vinilo; y/o
- (2) agentes aglutinantes tales como varias celulosas y
polivinilpirrolidona reticulada, celulosa
microcristalina; y/o
- 10 (3) agentes rellenos tales como lactosa
monohidrato, lactosa anhidra, celulosa
microcristalina y varios almidones; y/o
- 15 (4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan
en la fluidez del polvo a ser comprimido,
incluyendo dióxido de silicio coloidal, talco,
ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato
de calcio, gel de sílice; y/o
- (5) edulcorantes tal como cualquier edulcorante natural
o artificial incluyendo sacarosa, xilitol, sacarina
de sodio, ciclamato, aspartame, y acesulfame K; y/o
- 20 (6) agentes saborizantes; y/o
- (7) conservadores tales como sorbato de potasio,
metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus
sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico
tal como butilparabeno, alcoholes tales como
25 alcohol etílico o bencílico, químicos fenólicos, tal

000151

como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio; y/o

(8) amortiguadores; y/o

5 (9) diluyentes tales como rellenos inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los anteriores; y/o

10 (10) agentes humectantes tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de maíz, y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de los mismos; y/o

(11) desintegrantes; y/o

15 (12) agentes efervescentes tales como pares efervescentes tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas), o un carbonato (por
20 ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/o

25 (13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

. 000162

Los medicamentos de la invención adecuados para el uso en animales y en particular en el hombre, típicamente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento. Los medicamentos de la invención que comprenden el material biológicamente activo se pueden formular como un sólido, una solución, una microemulsión, un liposoma, u otras estructuras ordenadas adecuadas para alta concentración de fármaco. Los niveles de dosificación actuales del material biológicamente activo en el medicamento de la invención se pueden variar de conformidad con la naturaleza del material biológicamente activo, así como también la potencial eficacia incrementada debido a las ventajas de proporcionar y administrar el material biológicamente activo (por ejemplo, solubilidad incrementada, disolución más rápida, área de superficie incrementada del material biológicamente activo, etc.). Por consiguiente, como se usa en la presente "cantidad terapéuticamente efectiva" se referirá a una cantidad de material biológicamente activo requerido para efectuar una respuesta terapéutica en un animal. Las cantidades efectivas para tal uso dependerán de: el efecto terapéutico deseado, la ruta de administración; la potencia del material biológicamente activo; la duración deseada de tratamiento; la etapa y severidad de la enfermedad que se trata; el peso y estado general de salud del paciente; y el juicio del médico

000163

que prescribe.

En otra modalidad, el material biológicamente activo, opcionalmente junto con la matriz de trituración o al menos una porción de la matriz de trituración, de la invención se puede combinar en un medicamento con otro material biológicamente activo, o aún el mismo material biológicamente activo. En la última modalidad, se puede lograr un medicamento el cual proporciona diferentes características de liberación - liberación temprana del material biológicamente activo, y liberación tardía de un material biológicamente activo de tamaño promedio grande.

Modos de administración de medicamentos que comprenden materiales biológicamente activos

Los medicamentos de la invención se pueden administrar a animales, incluyendo el hombre, en cualquier manera farmacéuticamente aceptable, tal como oralmente, rectalmente, pulmonar, intravaginalmente, localmente (polvos, ungüentos o gotas), transdérmica, administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual o como un aerosol bucal o nasal.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, pelotillas, y gránulos. Además, la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales

000164

como aquellos previamente listados, y generalmente 5-95% del agente biológicamente activo, y más preferiblemente a una concentración de 10%-75% formará una composición oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

5 Los medicamentos de la invención se pueden administrar parenteralmente como una solución del agente biológicamente activo suspendido en un portador aceptable, preferiblemente un portador acuoso. Se puede usar una variedad de portadores acuosos, por ejemplo agua, agua
10 amortiguada, solución salina al 0.4%, glicina al 0.3%, ácido hialurónico y similares. Estas composiciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización bien conocidas, convencionales, o se pueden filtrar estériles. Las soluciones acuosas resultantes se pueden envasar para uso como están, o
15 liofilizar, la preparación liofilizada se combina con una solución estéril antes de la administración.

 Para administración en aerosol, los medicamentos de la invención preferiblemente se suministran junto con un tensioactivo o polímero y propulsor. El tensioactivo o
20 polímero debe, desde luego, ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propulsor. Representativo de tales agentes son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico,
25 linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol

000165

polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear los ésteres mezclados, tales como glicéridos mezclados o naturales. El tensioactivo o polímero puede constituir 0.1%-20% en peso de la composición, 5 preferiblemente 0.25-5%. El resto de la composición es ordinariamente propulsor. También se puede incluir un portador, como se desee, como con, por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

Los medicamentos de la invención también se pueden 10 administrar vía liposomas, los cuales sirven para dirigir el agente activo a un tejido particular, tal como tejido linfoide, o se dirigen selectivamente a células. Los liposomas incluyen emulsiones, espumas, micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos, dispersiones de fosfolípidos, 15 capas laminares y similares. En estas preparaciones, la composición de microestructura compuesta se incorpora como parte de un liposoma, sola o en conjunto con una molécula que se une a o con otras composiciones terapéuticas o inmunogénicas.

20 Como se describió anteriormente, el material biológicamente activo se puede formular en una forma farmacéutica sólida (por ejemplo, para administración oral o supositorio), junto con la matriz de trituración o al menos una porción de esta. En este caso, puede haber poca o ninguna 25 necesidad de agregar agentes estabilizadores puesto que la

000166

matriz de trituración puede actuar efectivamente como un estabilizador de estado sólido.

Sin embargo, si el material biológicamente activo será utilizado en una suspensión líquida (o gaseosa), las partículas que comprenden el material biológicamente activo pueden requerir estabilización adicional una vez que el portador sólido se ha removido sustancialmente para asegurar la eliminación, o al menos minimización de la aglomeración de partículas.

10

Usos terapéuticos

Los usos terapéuticos de los medicamentos de la invención incluyen alivio de dolor, anti-inflamatorio, migraña, asma, y otros trastornos que requieren que el agente activo sea administrado con una alta biodisponibilidad.

Una de las áreas principales cuando se requiere rápida biodisponibilidad de un material biológicamente activo está en el alivio del dolor. Los analgésicos menores, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (fármacos relacionados con la aspirina) se pueden preparar como medicamento de acuerdo con la presente invención.

Los medicamentos de la invención también se pueden usar para tratamiento de trastornos de los ojos. Es decir, el material biológicamente activo se puede formular para administración en el ojo como una suspensión acuosa en

000167

solución salina fisiológica, o un gel. Además, el material biológicamente activo se puede preparar en una forma de polvo para administración vía la nariz para rápida penetración del sistema nervioso central.

5 El tratamiento de enfermedad cardiovascular también puede beneficiarse de los materiales biológicamente activos de acuerdo con la invención, tal como tratamiento de angina de pecho y, en particular, molsidomina puede beneficiarse de mejor biodisponibilidad.

10 Otros usos terapéuticos de los medicamentos de la presente invención incluyen el tratamiento de pérdida de cabello, disfunción sexual, o tratamiento dérmico de psoriasis.

La presente invención ahora será descrita con
15 referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. La descripción de los ejemplos no es en ninguna manera limitante de los párrafos precedentes de esta especificación, pero se proporciona para ejemplificación de los métodos y composiciones de la invención.

20

Ejemplos

Será evidente para las personas expertas en las artes de molienda y farmacéutica que numerosos mejoramientos y modificaciones se pueden hacer a los procesos descritos
25 anteriormente sin apartarse de los conceptos inventivos

000168

básicos. Por ejemplo, en algunas aplicaciones el material biológicamente activo se puede pre-tratar y suministrar al proceso en la forma pre-tratada. Se considera que todas las modificaciones y mejoramientos están dentro del alcance de la presente invención, la naturaleza de lo cual será determinada a partir de la descripción anterior y las reivindicaciones anexas. Además, los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos ilustrativos solamente, y no se proponen para limitar el alcance de los procesos o composiciones de la invención.

Los siguientes materiales se usaron en los ejemplos.

Los ingredientes farmacéuticos activos provienen de proveedores comerciales, los excipientes ya sea de proveedores comerciales tal como Sigma-Aldrich o minoristas, mientras que los ingredientes alimenticios provienen de minoristas.

Los siguientes molinos se usaron para los experimentos de trituración.

Molino tipo Spex:

Los experimentos de molienda a escala pequeña se llevaron a cabo usando una mezcladora/molino vibratorio Spex 8000D. Se utilizaron doce bolas de acero inoxidable de 3/8"

000169

(0.95 cm) como el medio de tritución. La carga de polvo y medio de tritución se cargaron en un vial de acero endurecido con un volumen interno de aproximadamente 75 mL. Después de la molienda, el material molido se descargó del vial y se tamizó para remover el medio de tritución.

Molino tipo Atrición:

Los experimentos de molienda por atrición de escala pequeña se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de tritución de 110 mL. El medio de tritución consistió de 330 g de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de tritución. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C y el eje rotando a 500 rpm. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de tritución.

Los experimentos de molienda por atrición a media escala se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de tritución de 1 L o un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de tritución de 750 mL. El medio de tritución consistió de 3 kg de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm) o 1.5 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm) para el attritor 1S.

000170

molino 1HD se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de trituración, mientras el medio de trituración se agregó inicialmente, seguido por los materiales secos en el molino de atrición 1S. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C con el eje rotando a 350 rpm en el attritor 1HD o 550 rpm en el attritor 1S. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

Los experimentos de molienda por atrición de media a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 1/2 galón (1.89 L). El medio de trituración consistió de 7 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con el medio de trituración agregado inicialmente, seguido por los polvos secos. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 18°C y el eje rotando a 550-555 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

Molino Simoloyer

Los experimentos de molienda a escala media se realizaron en un Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 2 L. El medio de trituración consistió

000171

de 2.5 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 5 mm, el medio se cargó a través del orificio de carga seguido por los materiales secos. El recipiente de molienda se enfrió usando agua a una temperatura de aproximadamente 18°C. La
5 velocidad del molino se operó en modo de ciclos: a 1300 rpm por dos minutos y a 500 rpm por 0.5 min, etcétera. En la terminación de la molienda el medio se descargó del molino usando una válvula enrejillada para retener el medio de trituración.

10

Molino Hicom

Las moliendas realizadas en un molino Hicom nutante utilizaron 14 kg de medio de trituración de acero inoxidable de 0.25" (0.63 cm) junto con una carga de polvo de 480 g. El
15 molino se cargó pre-mezclando el medio y polvo, luego agregando la mezcla a la cámara de trituración a través del orificio de carga en la parte superior del molino. La molienda se hizo a 1000 rpm y el molino se descargó invirtiendo el molino y vaciando a través del orificio de
20 carga. El material recuperado se tamizó para separar el medio de trituración del polvo.

Las variaciones a las condiciones de molienda descritas anteriormente se indican en la columna de variaciones en las tablas de datos. La clave para estas
25 variaciones se muestra en la Tabla A.

. 000172

Medición de tamaño de partícula:

La distribución de tamaño de partícula (PSD) se determinó usando un Malvern Mastersizer 2000 equipado con una unidad de bomba Malvern Hydro 2000S. Ajustes de medición usados: Tiempo de Medición: 12 segundos, Ciclos de medición: 3. Resultado final generado promediando las 3 mediciones.

Las muestras se prepararon agregando 200 mg de material molido a 5.0 mL de PVP al 1% en ácido clorhídrico 10 mM (HCl), sometiendo a vórtice por 1 min y luego sonicación. De esta suspensión se agregó bastante en el dispersante (HCl 10 mM) para lograr un nivel de oscurecimiento deseado. Si es necesario unos 1-2 minutos extras de sonicación se aplican usando la sonda de sonicación interna en la celda de medición. El índice de refracción del ingrediente activo a ser medido estuvo en el intervalo de 1.49-1.73. Algunas variaciones a este método general se resumen en la Tabla B.

Variación #	Tipo de molino	Velocidad de molienda (rpm)	Tamaño medio (pulgadas)(cm)	Masa Media (kg)	Velocidad de descarga (rpm)
A	1HD 1L		0.25 (0.63 cm)		
B	1S 0.5gal (1.89 L)			5	
C	1S 0.5gal (1.89 L)			4	
D	1S 0.5gal (1.89 L)	500			
E	1S 0.5gal (1.89 L)	550-555			

000173

5	F	1S 1.5gal (5.67 L)	316-318		21	
	G	1S 1.5gal (5.67 L)	500		21	
	H	1S 1.5gal (5.67 L)	355		21	
	I	1S 1.5gal (5.67 L)	355		18	
	J	1S 1.5gal (5.67 L)			21	
10	K	1S 1.5gal (5.67 L)			18.4	
	L	1S 1.5gal (5.67 L)	400			
	M	1S 1.5gal (5.67 L)			21	57
	N	1S 1.5gal (5.67 L)				57
	O	1S 0.5gal (1.89 L)	400			400
15	P	1S 0.5gal (1.89 L)	500			350
	Q	HICOM		1/8 (0.31)		
	R	HICOM			11.7	

Tabla A. Variaciones de las condiciones de molienda.

Solamente las condiciones reportadas en la tabla han cambiado en comparación con las condiciones reportadas anteriormente.

20	Variación #	Dispersante de Muestra	Dispersante de medición	Método de Adición
	1		0.1%PVP en agua DI	Adición de polvo
	2	0.2% Pluronic L81 en agua DI	agua DI	
	3		Glifosato saturado en agua DI	Adición de polvo
	4		Glifosato saturado en agua DI	Adición de polvo
25	5	1%PVP en agua DI	agua DI	
	6		agua DI	Adición de polvo
	7	1%PVP en agua DI	Creatina saturada en agua DI	
	8	1%PVP en agua DI	HCl 10mM	
	9	0.2% Pluronic L81 en agua DI	Acidificado con HCl 1M	

10	1%PVP en agua DI	0.1%PVP en agua DI	
11	1%PVP en agua DI	1%PVP en agua DI	
12			Filtrado antes de la medición de PSD

- 5 Tabla B. Variaciones de las condiciones de medición de tamaño de partícula.

Abreviaturas:

- HCl: Ácido clorhídrico
- 10 Nap: Naproxeno ácido
- PSD: Distribución de tamaño de partículas
- PVP: Polivinil pirrolidona
- RI: Índice de refracción
- Rpm: Revoluciones por minuto
- 15 SLS: Lauril sulfato de sodio
- SSB: Bolsas de Acero Inoxidable
- XRD: Difracción de Rayos X

- Otras observaciones usadas en las tablas de datos se listan posteriormente en la Tabla C (para activos), Tabla
- 20 D (para matrices) y Tabla E (para tensioactivos). En las tablas de datos se ha usado letra única con abreviaturas de número de ejemplo para identificar los números de muestra específicos dentro de la tabla. Las tablas de datos muestran en las figuras el uso de tensioactivo, la matriz es
- 25 intercambiable y no necesariamente definen la naturaleza de

este material.

5

10

15

20

25

Nombre del API	Abreviatura
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético	2,4D
Antraquinona	ANT
Celecoxib	CEL
Cilostazol	CIL
Ciprofloxacina	CIP
Monohidrato de Creatina	CRM
Ciclosporina A	CYA
Diclofenaco Ácido	DIC
Glifosato	GLY
Halusulfuron	HAL
Indometacina	IND
Mancozeb	MAN
Meloxicam	MEL
Metaxalona	MTX
Metsulfuron	MET
Naproxeno Ácido	NAA
Naproxeno Sódico	NAS
Progesterona	PRO
Salbutamol	SAL
Azufre	SUL
Tribenuran	TRI
ALIMENTO	
Semilla de albaricoque	APR
Canela Molida	CNG
Canillas de Canela	CNQ
Plumillas de Cacao	CON

000176

5

10

Cacao en Polvo	COP
Granos de Café	COF
Clavo	CLO
Guisantes Deshidratados	PEA
Frijoles Deshidratados	BEA
Fenogreco	FEN
Goji Berry	GOJ
Té Verde	GTE
Jengibre Molido	GIN
Lavanda	LAV
Linaza	LIN
Mangostán	MST
Hoja de frambuesa	RAS
Cúrcuma	TUR

Tabla C. Abreviaturas usadas para ingredientes farmacéuticos
activos.

15

20

25

Nombre de la Matriz	Abreviatura
Carbonato de Calcio	CAC
Leche Entera en Polvo	FCM
Glucosa	GLU
Lactosa Anhidra	LAA
Lactosa monohidrato	LAC
Lactosa monohidrato Grado Alimenticio	LFG
Ácido Málico	MAA
Maltitol	MAL
Manitol	MAN
Leche en Polvo Descremada	SMP

000177

5

Bicarbonato de Sodio	SB
Cloruro de Sodio	SC
Sorbitol	SOR
Sacarosa	SUC
Ácido Tartárico	TA
Dihidrato de Citrato de Trisodio	TCD
Suero en Polvo	WP
Xilitol	XYL

Tabla D. Abreviaturas usadas para excipientes.

10

Nombre del Tensioactivo	Abreviatura
Sílice Aerosil R972	AS
Cloruro de Benzalconio	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremofor EL	CEL
Cremofor RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
Docusato Sódico	DS
Kollidon 25	K25
Kraftsperser 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxámero 188	P188
Celulosa Microcristalina	MCC
Poloxámero 407	P407
Poliétilen Glicol 3000	P3000
Poliétilen Glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S

20

25

000178

Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP
Primelosa	PML
Primojel	PRI
Desoxicolato de Sodio	SDC
Dodecil Sulfato de Sodio	SDS
Ácido Dodecilbencensulfónico Sódico	SDA
N-Lauroil Sarcosina Sódica	SNS
Octadecil Sulfato de Sodio	SOS
Pentan Sulfonato de Sodio	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
Tween 80	T80

Tabla E. Abreviaturas usadas para tensioactivos

Ejemplo 1: Molienda de Fracción de Volumen Alto

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando una variedad de molinos. Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 1A-C junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Las Figuras 1A-C muestran que una variedad de activos se puede moler a fracción de volumen alto (% v/v $\geq 25\%$) con la invención descrita en la presente y producir nanopartículas. La molienda a fracción de volumen alto se

puede lograr en una variedad de molinos como se demuestra por las Muestras A, H-L, O, P, S, AG-AQ, molidas en molino SPEX; Muestras B, D, X-AC, molidas en molino de atrición 1S de ½ galón (1.89 L); Muestras C, E, G, molidas en molino de atrición horizontal Simoloyer; Muestra M; molida en molino de atrición HD01 de 110 ml; Muestra N, molida en molino de atrición HD01 de 1L; Muestras Q, R, T-W, molidas en molino de atrición 1S de 750 ml y Muestras AD-AF, molidas en molino HICOM.

10

Ejemplo 2: Naproxeno

El naproxeno se molió en manitol con un intervalo de tensioactivos usando el molino 1S de 1/2 Galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 2A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

15

El naproxeno ácido molido en manitol con un tensioactivo (Muestra A, D-J en la Figura 2A) conduce a rendimientos mayores, en comparación con el naproxeno ácido molido en manitol sin tensioactivo (Muestra K, Figura 2A). El naproxeno ácido molido en manitol y ya sea celulosa microcristalina o el desintegrante primelosa (muestra L o M, Figura 2A) conduce a tamaño de partícula pequeño con D(0.5) de alrededor de 0.25 en ambos casos.

20
25

000180

Ejemplo 3: Filtración

Algunas matrices, auxiliares de molienda o agentes facilitadores que se usan por esta invención no son solubles en agua. Los ejemplos de estos son celulosa microcristalina y desintegrantes tales como croscarmelosa y glicolato de almidón de sodio. Para caracterizar más fácilmente el tamaño de partícula del activo después de la molienda con estos materiales, se pueden usar métodos de filtración para removerlos permitiendo una caracterización del activo. En los siguientes ejemplos, el naproxeno se molió con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (MCC). El tamaño de partícula se caracterizó antes y después de la filtración y la capacidad de los rellenadores para dejar pasar el naproxeno se demostró usando ensayos de HPLC. Los detalles de la molienda y el tamaño de partícula se muestran en la Figura 3a. Nótese que en esta tabla el tamaño de partícula con los detalles de molienda está sin filtrar. El tamaño de partícula en las hileras sin detalles de molienda está después de la filtración. La muestra que se filtró se indica en la Sección de material activo. Los ensayos de HPLC se realizaron tomando las muestras antes y después de la filtración a través de filtros de poroplast de 10 micras. Las muestras tomadas se diluyeron para producir una concentración nominal de 100 µg/ml. Los datos del ensayo de HPLC se muestran en la Tabla 3.

000181

La muestra A se molió con 5% MCC. Antes de la filtración la D50 fue 2.5 μm , después de la filtración (muestra B) la D50 fue 183 nm. Cuando la muestra B se sometió a ensayo, la concentración fue 94 $\mu\text{g/ml}$ indicando que el
5 proceso de filtración retuvo poco naproxeno. Una segunda molienda (muestra C) se emprendió sin MCC. La D50 fue 160 nm como se podría esperar. Después de la filtración (muestra D) el tamaño de partícula estuvo sin cambio indicando que si el proceso de filtración removi6 algo de naproxeno entonces se
10 removi6 en una manera uniforme. Algo de la muestra C luego se molió con MCC por 1 minuto. Esto es bastante largo para incorporar la MCC en el polvo pero no bastante largo para afectar la distribución de tamaño de partícula. Se emprendieron dos moliendas. La muestra E incorporó 5% p/p de
15 MCC en el polvo y la muestra F 9% p/p. Después de la incorporación de la MCC el tamaño de partícula incrementó dramáticamente. Estas muestras luego se filtraron (muestras E y F) y el tamaño se volvió a medir. Después de la filtración, el tamaño de partícula es el mismo como la muestra C la cual
20 fue el material de partida. El ensayo de las muestras E-H indica que la filtración no remueve algo de naproxeno de cualquier importancia. La combinación de tamaño de partícula y datos de ensayo claramente muestra que el material tal como MCC puede ser fácilmente y exitosamente removido permitiendo
25 que sea medido el tamaño de partícula verdadero del activo.

Las muestras I y J son moliendas llevadas a cabo con 10 y 20% p/p de MCC. El tamaño de partícula post-filtración se muestra como muestra K y L. De nuevo, la filtración ha suministrado una reducción de tamaño de partícula debido a la remoción del componente MCC. Y de nuevo, el ensayo de HPLC de la muestra I-L muestra que se perdió poco naproxeno durante la filtración.

Estos datos también demuestran que la MCC se puede usar exitosamente como co-matriz en la invención descrita en la presente.

Muestra No.	Ensayo de HPLC ($\mu\text{g/ml}$)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

Tabla 3: El ensayo de HPLC de naproxeno antes y después de la filtración de las muestras.

Ejemplo 4: Disolución de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno

000183

Ejemplo 4(a) Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (200 mg)

Nueve sublotes de polvo molido de nanoformulación de naproxeno se combinaron, se compactaron con rodillos, se
5 procesaron en un Quadro® Comil®, y se encapsularon. Para cada sub lote de molienda, 334 g de naproxeno, 599 g de manitol, 9.55 g de povidona K30, y 9.55 g de lauril sulfato de sodio se cargaron en una mezcladora en V 8-qt y se mezclaron por 10 minutos, produciendo un polvo de composición aproximada de
10 35% naproxeno, 63% manitol, 1% povidona K30, y 1% lauril sulfato de sodio.

Las mezclas luego se molieron individualmente y durante los procesos de molienda, el material no molido y las muestras se descargaron periódicamente y sus cantidades se
15 registraron. Después de la terminación de cada una de las moliendas individuales, una cantidad de croscarmelosa de sodio se agregó a cada molienda. La cantidad de croscarmelosa de sodio agregada se basó en la cantidad teórica de polvo molido que permanece en el molino, de modo que la
20 concentración final de croscarmelosa de sodio en el polvo podría ser 5.38% p/p en la adición de la cantidad calculada. Después de agregar la croscarmelosa de sodio al molino de atrición, el molino se hizo funcionar por 2 minutos. El polvo molido de composición final aproximada de 33.11% naproxeno,
25 59.61% manitol, 0.95% lauril sulfato de sodio, 0.95% povidona

000184

K30, y 5.38% croscarmelosa de sodio luego se descargó del molino.

Los materiales obtenidos se combinaron en una mezcladora V de 1 pie cúbico (28.31 L) y se mezclaron por 20 min. El polvo mezclado se procesó en un compactador de rodillos Freund Modelo TF-156 (velocidad del tornillo = 13.4, velocidad del rodillo = 4.1, presión = 55 kg/cm²). El polvo se procesó por aproximadamente 55 min, produciendo cintas de 2.3 a 2.7 mm de espesor.

Las cintas compactadas por rodillos se aplastaron manualmente y se alimentaron en la tolva de un Quadro® Comil® 197 equipado con una malla de 1143 micras y espaciador de 0.225 pulgadas (0.57 cm), operando a 2000 rpm. El rendimiento neto del material granular molido fue 4.183 kg.

Los gránulos compactados por rodillos molidos se encapsularon en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 00 usando una Máquina de Llenado de Cápsulas MiniCap 100 equipada con piezas de cambio tamaño 00. Las cápsulas se llenaron manualmente con un raspador y periódicamente se verificó el peso bruto, integridad del cierre, y apariencia. El peso de relleno objetivo fue 604 mg, y el peso promedio de la cubierta de la cápsula vacía fue 117 mg. Las cápsulas llenadas luego se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas. El rendimiento neto de cápsulas pulidas llenadas fue 4,183 g (aproximadamente 6,925 cápsulas).

000185

Ejemplo 4(b): Velocidad de disolución de naproxeno molido

La disolución de las cápsulas de naproxeno molido (200 mg) (ver ejemplo 4a), y tabletas de 250 mg de Naprosyn® (naproxeno) comercial (Roche Pharmaceuticals®, Inc., USA) se determinaron usando el equipo de disolución establecido como Aparato II USP (álabes) con una velocidad de agitador de 50 rpm. El medio de disolución fue 900 ml de 0.3% SLS en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a pH 5. La temperatura del recipiente fue 37°C. Las cápsulas se pesaron con un plomo de alambre. Seis artículos de prueba se probaron y los datos se promediaron para cada punto temporal. En cada punto temporal se tomó una muestra de 1 ml de cada recipiente de disolución, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se analizó por HPLC. Los datos en la Tabla 4a posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

20

Tiempo	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)	
	Tabletas de Naprosyn de 250 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53

25

000186

15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

5 Tabla 4a. Perfiles de Disolución de Tabletas de Naprosyn® de
250 mg y Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg

Los resultados demuestran que las cápsulas de naproxeno molido se disuelven más rápidamente y más
10 completamente que el naproxeno de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más agente activo está disponible en cualquier punto temporal. Dicho de otra manera, una cantidad igual de naproxeno
15 disuelto se puede obtener con una cantidad de dosificación inicialmente menor de naproxeno molido, como lo opuesto a la dosis inicial grande requerida para que el naproxeno de referencia alcance la misma cantidad de naproxeno disuelto. Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, el
20 naproxeno de referencia no logra disolución completa aún por el punto temporal final, mientras que el naproxeno molido logra más de 90% de disolución dentro de 20 minutos, y disolución sustancialmente completa por el punto temporal de 45 minutos. De nuevo, una dosis menor de naproxeno molido
25 produce una cantidad de naproxeno disuelto para la cual una

000187

dosis más grande de naproxeno de referencia podría ser
requerida igual.

000188

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una composición, caracterizado porque comprende las etapas de:

5 molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en un material
10 de trituración al menos parcialmente molido,

en donde la composición producida por el método comprende partículas del compuesto biológicamente activo a o superior a una fracción de volumen de 25% v/v.

2. El método de conformidad con la reivindicación
15 1, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de:
10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000
nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm,
20 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm,
600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

3. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de
partícula mediano, determinado en una base de volumen de
25 partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del

000189

grupo que consiste de 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

5 4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

a. 2000 nm (% <2000 nm); o

10 b. 1000 nm (% <1000 nm);

o se selecciona del grupo de 0%, 10%, 20%, 30%, 40% 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

c. 500 nm (% <500 nm);

d. 300 nm (% <300 nm); o

15 e. 200 nm (% <200 nm).

5. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el Dx de la distribución de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que
20 o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

25 6. El método de conformidad con cualquiera de las

000190

reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el período de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 90 minutos, entre 10 minutos y 1 hora, entre 10 minutos y 45 minutos, entre 10 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 20 minutos, entre 2 minutos y 10 minutos, entre 2 minutos y 5 minutos, entre 1 minuto y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, y entre 1 minuto y 5 minutos.

10 7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la molienda en seco se realiza en un molino de atrición (horizontal o vertical), molino vibratorio o molino nutante, mecánicamente agitados, en donde el medio de molienda son
15 bolas de acero que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm.

 8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la
20 cantidad total combinada de material biológicamente activo y matriz de molienda en el molino en cualquier tiempo proporcionado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg,
25 200 kg.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, 5 tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes 10 alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos.

10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que 15 consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, 20 tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o 25 más materiales en cualquier proporción, en donde el material

000192

único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, 5 dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, 10 leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, materiales co-mezclados basados en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido 15 cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de 20 potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de 25 amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de

potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos ácidos, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmica, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado

polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15
 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de
 sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa,
 Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de
 5 Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido
 Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido
 Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico,
 taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina
 de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina,
 10 fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000,
 PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil
 naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de
 Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil
 naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de
 15 Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol
 (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de
 Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio,
 condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio,
 alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato
 20 de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-
 butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol
 tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de
 Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina,
 Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-
 25 hidroxietil)tallowalquilaminas.

000195

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p y la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz de trituración se selecciona del grupo que consiste de:

a. lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de

000196

sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil

000197

- naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 5 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 10 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- b. manitol o manitol combinado con al menos un
 material seleccionado del grupo que consiste de:
 lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra;
 celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
 15 cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 20 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 25 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de

000198

polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 5 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 10 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 15 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 20 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 25 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato

000199

de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- c. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de:
- 5 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
- 10 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
- 15 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
- 20 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
- 25 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de

- condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
- 5 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
- 10 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 15 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 20 d. Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol, celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido
- 25 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 5 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 10 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 15 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 20 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 25 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;

. 000202

- tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquibencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
- 5 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
- 10 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- e. Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra;
- 15 manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
- 20 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
- 25 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen

000203

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 5 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 10 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 15 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 25 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

000204

tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas.

- f. Xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de:
- 5 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de
- 10 citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
- 15 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
- 20 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
- 25 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y

000205

- Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecílencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecílencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquílencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- g. Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato

000206

de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de

000207

- Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 5 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 10 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- h. Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina
 combinada con al menos un material seleccionado del
 grupo que consiste de: lactosa monohidrato;
 15 xilitol; lactosa anhidra; manitol; sacarosa;
 glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato
 de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato
 de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan
 20 sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
 Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
 25 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil

000208

pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

000209

isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- 5 i. Caolín combinado con al menos un material
seleccionado del grupo que consiste de: lactosa
monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol;
celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
10 calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de
citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan
sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
15 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil
pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
20 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
25 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y

000210

- Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- j. Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;

000211

cloruro de sodio; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; 5 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; 10 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y 15 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil 20 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; 25 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

000212

etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato de éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

14. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el auxiliar de molienda o combinación de auxiliares de molienda se usan donde el auxiliar de molienda se selecciona del grupo que consiste de: sílice coloidal, un tensioactivo sólido o semisólido, un tensioactivo líquido, un tensioactivo que puede ser manufactuado en un sólido o semisólido, un polímero, un ácido esteárico y derivados de los mismos.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a

000213

base de sarcosina, polisorbatos, alquil sulfatos y otros tensioactivos de sulfato, aceite de ricino etoxilado, polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros
5 fosfolípidos y sales biliares.

16. El método de conformidad con las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de
10 sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920,
15 Kollidon 25, Kraftsperser 1251, Lecitina, Poloxámero 407, poliétilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet
20 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p,
25 de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 -

000214

2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un agente facilitador se usa o la combinación de agentes facilitadores se usa donde el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenadores, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 100% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

20. El método de conformidad con cualquiera de las

000215

reivindicaciones 18 a 19, caracterizado porque el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: PVP reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada (croscarmelosa), glicolato de sodio de almidón, Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30.

21. Una composición que comprende un material biológicamente activo caracterizada porque es producida por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. Una composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

23. Una composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800

000216

nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se
5 selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

a. 2000 nm (% <2000 nm); o

b. 1000 nm (% <1000 nm);

o se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%,
10 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

c. 500 nm (% <500 nm);

d. 300 nm (% <300 nm); o

e. 200 nm (% <200 nm).

25. La composición de conformidad con la
15 reivindicación 23, caracterizada porque el Dx de la distribución de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300
20 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

26. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 21 a 25, caracterizada porque el material
25 biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste

000217

de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos.

27. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 21 a 26, caracterizada porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

28. Una composición farmacéutica que comprende un material biológicamente activo caracterizada porque se produce por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

29. Un método para tratar un humano con necesidad de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al humano una cantidad efectiva de una

000218

composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28.

30. Uso de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un humano con necesidad de tal tratamiento.

31. Un método de manufactura de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

32. Un método para manufacturar un producto veterinario caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva del material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso veterinario.

33. Un método para manufacturar un producto agrícola caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva del material biológicamente activo preparado por un método de conformidad

000219

con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso agrícola.

000220

000221

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	1	25	29	MAN	3	75										20	0.181	55	74	87	94	97		
B	NAA	60	30	34	MAN	138	69	SDS	2	1							50	0.181	55	73	86	92	96		
C	NAA	70	35	39	MAN	128	64	SDS	2	1							60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		E
E	NAA	70	35	40	LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.224	72	81	92	81	92		
F	NAA	70	35	40	LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		E
G	NAA	80	40	45	LAC	118	59	SDS	2	1							45	2.039	19	26	31	36	49		
H	NAA	1	25	29	XYL	3	75										20	0.177	56	74	85	91	95		
I	NAA	1	25	30	LAA	2.2	55							XYL	0.8	20	20	0.2	50	65	75	79	89		
J	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75										20	0.311	37	49	59	64	75		
K	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1							30	0.303	36	50	62	77	89		
L	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1							90	0.202	49	69	83	88	92		
M	DIC	3	30	31	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3							90	0.157	63	79	86	88	93		
N	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3							15	0.283	33	53	73	84	92		
O	MTX	1.5	30	33	LAC	3.45	69	P407	0.1	1							60	0.16	63	77	84	89	93		2
P	MTX	1.5	30	33	LAC	3.5	70										60	0.28	40	52	59	59	71		2
Q	MTX	17.2	43	47	LAC	22	56	SDS	0.4	1								0.142	70	83	88	91	94		2
R	MTX	20	50	57	LAC	10.4	26	SDS	0.8	2	P407	0.8	2	SB	8	20		0.137	73	89	95	100	100		9
S	MTX	2.5	50	54	LAC	2.35	47	SDS	0.8	2	P407	0.1	2				60	0.148	67	83	92	98	99		2

1/5
Figura 1A

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
T	MTX	17.2	43	47	MAN	22.4	56	SDS	0.4	1							60	0.254	42	55	64	67	72		2
U	NAA	17.5	35	39	MAN	32	64	SDS	0.5	1							80	0.249	42	56	64	67	74		
V	NAA	17.5	35	39	MAN	31.5	63	SDS	0.5	1	P40S	0.5	1				80	0.261	39	55	67	77	88		
W	NAA	17.5	35	39	MAN	31.5	63	SDS	0.5	1	P3000	0.5	1				80	0.188	53	70	81	88	95		
X	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	90	5
Y	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	56	5
Z	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84	76	5
AA	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	81	
AB	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5				21	0.142	67	85	92	95	96	ND	2
AC	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5				20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E
AD	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
AE	NAA		35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
AF	NAA		35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
AG	MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3							15	0.318	31	48	65	80	84		5
AH	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1							15	0.33	30	46	64	77	82		5
AI	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1							15	0.333	30	46	63	75	80		5
AJ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1							15	0.337	29	46	63	76	81		5
AK	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1							15	0.342	28	45	63	76	82		5
AL	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	1	0.05	1							15	0.411	24	40	56	69	75		5

2/5
Figura 1B

000223

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
AM	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1							15	0.462	22	37	52	65	71		5
AN	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1							15	1.369	1	6	20	43	56		5
AO	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1							15	1.766	0	2	14	38	52		5
AP	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1							15	1.86	0	2	14	37	51		5
AQ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50										15	2.578	0	1	11	31	45		5

Figura 1C

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tensioactivo #3			Desintegrante			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	95	90	
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	51	57		
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	76		
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							80	0.19	52	70	84	90	93	82	
E	NAA	105.1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1										80	0.24	43	59	72	78	81	84.6	
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2	12
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80							88.2	
H	NAA	105.2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	5	80							87.1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88	
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7	
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	195	65.0												80	0.19	53	70	82	87	91	81		
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.26	40	54	65	69	75	66	12,D
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12,D

Figura 2A

000224

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	96	99	100		12
H	14F													0.2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

Figura 3A

000225

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 October 2010 (28.10.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/121320 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/AU2010/000464

(22) International Filing Date:
23 April 2010 (23.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2009901744 24 April 2009 (24.04.2009) AU
61/172,278 24 April 2009 (24.04.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ICEU-
TICA PTY LTD [AU/AU]; 52 Fairfield Street, Mount
Hawthorn, Western Australia 6016 (AU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DODD, Aaron
[AU/AU]; 368/58 Cook Road, Centennial Park, New
South Wales 2021 (AU). MEISER, Felix [DE/AU]; 7
Beecham Road, Mount Claremont, Western Australia
6010 (AU). RUSSELL, Adrian [AU/AU]; 139 Gladstone
Road, Rivervale, Western Australia 6103 (AU). NOR-
RET, Marck [DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington,
Western Australia 6070 (AU). BOSCH, H., William
[US/US]; 237 Rodney Circle, Bryn Mawr, Pennsylvania
19010 (US).

(74) Agent: WRAYS; Ground Floor, 56 Ord Street, West
Perth, Western Australia 6005 (AU).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PRODUCTION OF ENCAPSULATED NANOPARTICLES AT HIGH VOLUME FRACTIONS

(57) Abstract: The present invention relates to methods for producing particles of a biologically active material using dry milling processes as well as compositions comprising such materials, medicaments produced using said biologically active materials in particulate form and/or compositions, and to methods of treatment of an animal, including man, using a therapeutically effective amount of said biologically active materials administered by way of said medicaments.



WO 2010/121320 A1

- 000226



No. 11-160575- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐