SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160580- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** **UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE NAPROXENO.**

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.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160580- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo 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. [X] 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/AU2010/000470** Fecha **23 de abril de 2010**

Publicación Internacional No. **WO 2010/121326 A1** Fecha **28 de octubre de 2010**

6 TITULO (54) **UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE NAPROXENO.**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/14

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Australia	24 de abril de 2009	2009901746
	Estados Unidos de América	24 de abril de 2009	61/172.289

9 Comprobante de pago No. 11-102357 // 11-102333 // 11-102392 // 11-97762 // 11-87396
Fecha 19 de octubre de 2011 // 07 de septiembre 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**

As. P-3117

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.) NORRET, Marck

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

4.) RUSSELL, Adrian

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

5.) BOSCH, H. William

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102357

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 INVENCION	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. 11-160580- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

3

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102333

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	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSION	485.000.00	485.000.00
				$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160580- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102392

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	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENiMINETO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				$301.000.00

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160580- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097762

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.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160580- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

6

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087396

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:44:52

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	325037926	07/09/2011	51.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160580- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

P: 3117

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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

UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE NAPROXENO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La pobre biodisponibilidad es un problema significativo encontrado en el desarrollo de composiciones en las industrias terapéuticas, cosméticas, agrícolas y 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 otro medio después de la administración sistémica a través 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.

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 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 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 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 generalmente en la región de aproximadamente 100 micras (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 micronización, modificación de la estructura cristalina o polimórfica, desarrollo de soluciones a base de aceite, uso de co-solventes, estabilizadores de 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 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.

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 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-mezcla sinergética".

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 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 en la Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977, 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.

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 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 podría ser convertido exitosamente a partículas más pequeñas.

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

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

proporciona alivio de dolor para dolor crónico. Como un resultado los mismos son tomados comúnmente en una base diaria para mantener un nivel terapéutico efectivo. Debido a que el naproxeno es un fármaco pobremente soluble en agua, la disolución y absorción en el cuerpo es lenta con el Tmax de formulaciones comerciales comunes en el rango de 1-4 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 más rápida, un fármaco tal como naproxeno, podrá ser usado más fácilmente para tratar el dolor agudo así como también el dolor crónico.

Las dosis de naproxeno típicamente varían de 200-500 mg de activo. Debido a este requerimiento para altas 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 medicamentos tales como naproxeno.

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 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 nutracéuticos y nutricionales, compuestos medicinales complementarios, aplicaciones terapéuticas veterinarias y aplicaciones químicas agrícolas, tales como plaguicidas, fungicidas o herbicidas.

Además, una aplicación adicional 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 nutracéutico 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 y sólidos 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 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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 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 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. En una

modalidad preferida, la presente invención está dirigida al descubrimiento inesperado de que las partículas de naproxeno se pueden producir por procesos de molienda a escala comercial.

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

En una 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 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.

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 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% 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). 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 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 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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 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 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 método como se describe en la presente.

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 después 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, 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. En otra modalidad preferida, el medio de molienda es bolas de óxido de circonio 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 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 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 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

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, 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, 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, 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, materiales co-mezclados a base de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, 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 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 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, poloxámero 338, 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 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, 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 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 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-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 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.

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

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

(b) 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 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 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.

(c) manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; 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 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 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.

(d) 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 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 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.

(e) 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 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 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.

(f) 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 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 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.

(g) Xilitol o xilitol 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; 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 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.

(h) 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 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 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) 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 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.

(j) 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 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 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.

(k) 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; 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 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 de éster de Trietanolamina; 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 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 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 se puede manufacturar 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, 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, 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 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 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 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, 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 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 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-hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivínilico, 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, 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.

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 rellenadores, 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. 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 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 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, 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 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 facilitador a la mezcla molida de material biológicamente 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, 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.

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

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 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 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 lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, 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 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.

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 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 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 preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio, poloxámero 407 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 lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio, poloxámero 407 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 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. 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. 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 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 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 naproxeno es molido con manitol, ácido tartárico y lauril 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 naproxeno es molido

con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, bicarbonato de potasio 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 material biológicamente activo como se describe en la presente. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 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 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%, 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 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. Preferiblemente, el material biológicamente activo comprendido en la composición es naproxeno o cualquier sal o derivado del mismo.

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, 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 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 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 en la presente bajo los métodos de la invención. 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 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 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: menor que 2000 nm (% <2000 nm) se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 1000 nm (% <1000 nm) se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 500 nm (% <500 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 300 nm (% <300 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; y menor que 200 nm (% < 200 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%.

Preferiblemente, 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 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 activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es cristalino. 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 descrito en la presente. Preferiblemente, 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 después de someter el material al método como se describe en la presente.

Preferiblemente, el material biológicamente activo es naproxeno o derivados o sales del mismo. Preferiblemente, la composición tiene un $T_{máx}$ menor que aquel de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis, en donde la composición comprende naproxeno. Preferiblemente la composición tiene un C_{max} mayor que aquél de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis, en donde la composición comprende naproxeno. Preferiblemente, la composición tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis, en donde la composición comprende naproxeno.

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 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.

En un sexto aspecto, la invención comprende un 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, 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 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 veterinario.

En un octavo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar una formulación farmacéutica que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente junto con excipientes aceptables para producir una formulación que pueda administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de activo al área pulmonar o nasal. Tal formulación podría ser, pero no se limita a una formulación de polvo seco para inhalación oral a los pulmones o una formuación para inhalación nasal. Preferiblemente el método para manufacturar tal formulación usa lactosa, manitol, sucrosa, sorbitol, xilitol u otros azúcares o polioles como la matriz de co-trituración junto con el tensioactivo tal como, pero sin limitarse a lecitina, DPPC

(dipalmitol fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitol fosfatidil etanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilnositol (DPPI) u otro 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.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos A a S.

Figura 1B. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos T a AL.

Figura 1C. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos AM a BE.

Figura 1D. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos BF a BX.

Figura 1E. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos BY a CQ.

Figura 1F. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos CR a DJ.

Figura 1G. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino SPEX, ejemplos DK a EC.

Figura 1H. La figura muestra los patrones de difracción de rayos X: (A) después de la molienda de Naproxeno sódico en ácido tartárico; (B) Naproxeno sódico no

molido y (C) Naproxeno ácido no molido.

Figura 2A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino HD01 Attritor de 110 mL, ejemplos A a F.

Figura 3A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material que contiene una mezcla de 2 matrices, molido en molino SPEX, ejemplos A a E.

Figura 4A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino HD01 Attritor de 1 L, ejemplos A a G.

Figura 5A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 750 mL, ejemplos A a F.

Figura 6A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos A a R.

Figura 6B. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos S a AK.

Figura 6C. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos AL a AU.

Figura 7A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de Naproxeno molido en

una variedad de molinos, ejemplos A a O.

Figura 8A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino HICOM, ejemplos A a P.

Figura 9A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1 1/2 galón (5.67 L), ejemplos A a S.

Figura 9b. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1 1/2 galón (5.67 L), ejemplos T a AL.

Figura 10A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en una variedad de molinos de gran escala, ejemplos A a F.

Figura 11A. Composición de carga de polvo y 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 12A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula Naproxeno Ácido molido en molino SPEX y distribución de tamaño de partícula después de la filtración, ejemplos A a L.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

límite del intervalo.

Las descripciones completas de todas las publicaciones (incluyendo patentes, solicitudes de patente, artículos de revista, manuales de laboratorio, libros, u 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 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 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", "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 la presente con respecto a los métodos de tratamiento y en 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 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 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 mide en la sangre.

El término "inhibir" se define para incluir su 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, 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 entiende que significa una entidad química distinta donde una 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. Algunos compuestos pueden ser más complejos y tener una estructura química mezclada. Tales compuestos solamente pueden tener una fórmula empírica o ser identificados cualitativamente. Un compuesto podría ser generalmente un material puro, aunque se podría esperar que hasta 10%, 20%, 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, activos farmacéuticos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que contiene un compuesto biológicamente activo es cualquier sustancia la cual tiene como uno de sus componentes un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, productos y formulaciones farmacéuticas.

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

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".

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 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 '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 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 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 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. Como un resultado, el tamaño de partícula usado para 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 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 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 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, 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 consiguiente, D90 se refiere al 90° percentil, D95 se refiere 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 Dx, 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.

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 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 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 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 material activo fue removido por la técnica de separación de modo que esto se podrá tomar en cuenta.
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, 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 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.

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 transmisión (TEM), microscopia electrónica de 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 rama, espectroscopia FTIR o espectroscopia de fluorescencia.

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 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 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 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 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. 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 biológicamente activo.

Otras definiciones de términos seleccionados usados en la presente se pueden encontrar dentro de la descripción detalla 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 significativo como comúnmente se entiende por uno de experiencia ordinaria en el arte al cual pertenece la invención.

Específico

En una modalidad, la presente invención se dirige a 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, 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 método comprende partículas del compuesto biológicamente activo a o superior a una fracción 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 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.

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 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 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.

Incremento de 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 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 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 activo que tiene un perfil de disolución mejorado. Un perfil 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*. 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 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 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 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 de medición con las mismas proporciones relativas de activo, 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 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 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.

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 diferencial, espectroscopia raman o IR.

Perfil de Amorficidad

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

Matriz de Trituración

Como se describirá posteriormente, la selección de 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 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 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 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 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 degradación física (incluyendo pero no limitado a la 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. 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 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, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

El medicamento puede incluir solamente el 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 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 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.

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 la siguiente descripción detallada de la invención. 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.

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 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 interacción con el material biológicamente activo. La cantidad de 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 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 inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo en forma nanoparticulada.

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 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 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 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 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 a un grado suficiente siempre que sea sometida a condiciones 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, 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 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 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 obtener midiendo el nivel de contaminantes basado en la molienda.

Preferiblemente, la matriz de trituración tiene una

88

baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Mientras que es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible 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.

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), celulosas 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 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, 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 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 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 aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio, 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 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 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, 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 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 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-hidroxietil)tallowalquilaminas.

En una modalidad preferida, la matriz de trituración es una matriz que se considera GRAS (generalmente 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 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 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 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 inorgánicos tal como sílice (incluyendo sílice coloidal), 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 es 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, 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 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 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 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 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, 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 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 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-hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivínilico, 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, 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 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.

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 cualquiera de una variedad de formas regulares lisas, 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 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).

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 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 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 tipo 316 o 440C o acero de alto contenido de carbono tipo 1065.

Las cerámicas preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de un amplio arreglo de cerámicas que deseablemente tienen suficiente dureza y resistencia a la 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/cm^3, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm^3. Las 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 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. 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 para minimizar la reducción que resulta en contaminación del 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 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 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 desde aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm^3. 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 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/cm^3.

En una modalidad de la invención, los medios de 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.

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 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 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.

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 cuerpos de molienda en una cámara de molienda que es 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 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.

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 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 pequeño. El aparato de molienda también puede contener uno o más ejes rotatorios.

En una forma preferida de la invención, la molienda en seco se realiza en un molino de bolas. En todo el resto de la especificación se hará referencia a la molienda en seco que 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 con el método de la invención también se puede lograr por 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.

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, y similares.

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 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 naproxeno.

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.

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 a 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 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 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 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 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 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 completamente dispersadas o parcialmente aglomeradas.

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

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, caen dentro del alcance de la presente invención, sin considerar si los aglomerados exceden los intervalos especificados 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.

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 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 procesamiento adicional, caen dentro del alcance de la presente invención, sin considerar si los aglomerados exceden los intervalos especificados anteriormente.

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 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 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 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 biológicamente activo y matriz de trituración, y otros 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 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 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 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 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, 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 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 medicamentos.

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 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.

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

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.

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, y el grado de molienda de la matriz de trituración, es suficiente para proporcionar tamaño de partícula reducido del material biológicamente activo.

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 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.

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

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:

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;

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.

La presente invención incluye medicamentos 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.

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 aglutinantes, agentes rellenadores, 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 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.

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 tales materiales junto con la matriz de trituración con o sin 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 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, 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 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 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 limitado a polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidon-polivinilacrilato, derivados de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetiletil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles, y sus polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, vinil pirrolidona y acetato de vinilo; y/o

(2) agentes aglutinantes tales como varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o

(3) agentes rellenadores tales como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, celulosa

microcristalina y varios almidones; y/o

(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

(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 alcohol etílico o bencílico, químicos fenólicos tal como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio; y/o

(8) amortiguadores; y/o

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

(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

(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 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

(13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los medicamentos de la invención adecuados para el uso en animales y en particular en el hombre, típicamente deben ser 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 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.

Propiedades Farmacocinéticas de las Composiciones de Naproxeno

Los modelos animales adecuados para determinar los parámetros farmacocinéticos se describen en el arte previo, tal como el modelo de perro beagle descrito en la Patente de Estados Unidos No. 7,101,576.

Rápido Comienzo de la Actividad

Las composiciones de naproxeno de la invención exhiben efectos terapéuticos más rápidos.

En un ejemplo, después de la administración las composiciones de naproxeno de la invención tienen un T_{max} menor que aproximadamente 5 horas, menor que aproximadamente 4.5 horas, menor que aproximadamente 4 horas, menor que aproximadamente 3.5 horas, menor que aproximadamente 3 horas, menor que aproximadamente 2.75 horas, menor que aproximadamente 2.5 horas, menor que aproximadamente 2.25 horas, menor que aproximadamente 2 horas, menor que aproximadamente 1.75 horas, menor que aproximadamente 1.5 horas, menor que aproximadamente 1.25 horas, menor que aproximadamente 1.0 horas, menor que aproximadamente 50 minutos, menor que aproximadamente 40 minutos, menor que aproximadamente 30 minutos, menor que aproximadamente 25 minutos, menor que aproximadamente 20 minutos, menor que aproximadamente 15 minutos, menor que aproximadamente 10

minutos, menor que aproximadamente 5 minutos, o menor que aproximadamente 1 minuto.

Biodisponibilidad Incrementada

Las composiciones de naproxeno de la invención preferiblemente exhiben biodisponibilidad incrementada (AUC) y requieren dosis menores en comparación con las composiciones convencionales previas administradas a la misma dosis. Cualquier composición farmacológica puede tener efectos secundarios adversos. Por consiguiente, se desean las dosis menores de fármacos que pueden lograr los mismos o mejores efectos terapéuticos como aquellos observados con dosis más grandes de composiciones convencionales. Tales dosis menores se pueden realizar con las composiciones de la invención debido a que la mayor biodisponibilidad observada con las composiciones en comparación con las formulaciones farmacológicas convencionales significa que son requeridas dosis menores de fármaco para obtener el efecto terapéutico deseado.

Los Perfiles Farmacocinéticos de las Composiciones de la Invención no son Sustancialmente Afectados por el Estado con Alimentos o En Ayuno del Sujeto Que Ingiere las Composiciones

La invención abarca composiciones de naproxeno en

donde el perfil farmacocinético de la composición no es sustancialmente afectado por el estado con alimentos o en ayuno de un sujeto que ingiere la composición. Esto significa que no hay diferencia sustancial en la cantidad de composición o la velocidad de absorción de la composición cuando las composiciones se administran en el estado con alimentos contra el estado en ayuno. Por consiguiente, las composiciones de la invención sustancialmente eliminan el efecto del alimento en la farmacocinética de la composición.

La diferencia en la absorción de la composición de naproxeno de la invención, cuando se administra en el estado con alimentos contra el estado en ayuno, es menor que aproximadamente 35%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 25%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 5%, o menor que aproximadamente 3%. Esta es una característica especialmente importante en el tratamiento de pacientes con dificultad de mantener un estado con alimentos.

Además, preferiblemente la diferencia de la velocidad de absorción (es decir, T_{max}) de las composiciones de naproxeno de la invención, cuando se administran en el estado con alimentos contra el estado en ayuno, es menor que aproximadamente 100%, menor que aproximadamente 90%, menor que aproximadamente 80%, menor que aproximadamente 70%, menor

que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 5%, menor que aproximadamente 3%, o esencialmente ninguna diferencia. Los beneficios de una forma farmacéutica la cual elimina sustancialmente el efecto del alimento incluyen un incremento de la conveniencia del sujeto, incrementando el cumplimiento del sujeto, ya que el sujeto no necesita asegurarse que está tomando una dosis ya sea con o sin alimento.

Preferiblemente, el T_{max} de una dosis administrada de una composición de naproxeno de la invención es menor que aquella de una composición de fármaco activo convencional, administrada a la misma dosificación.

Una composición de naproxeno preferida de la invención exhibe en la prueba farmacocinética comparativa con una composición de fármaco activo convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta oral, un T_{max} la cual es menor que aproximadamente 100%, menor que aproximadamente 90%, menor que aproximadamente 80%, menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 25%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, o menor que aproximadamente 10% del T_{max} exhibido por la composición de

fármaco activo convencional estándar.

Además, preferiblemente la C_{max} de una composición de naproxeno de la invención es mayor que la C_{max} de una composición de fármaco activo convencional, administrada a la misma dosificación. Una composición preferida de la invención exhibe, en la prueba farmacocinética comparativa con una composición de fármaco activo convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta, una C_{max} la cual es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente 70%, mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que aproximadamente 100%, mayor que aproximadamente 110%, mayor que aproximadamente 120%, mayor que aproximadamente 130%, mayor que aproximadamente 140%, o mayor que aproximadamente 150% que la C_{max} exhibida por la composición de fármaco activo convencional estándar.

Además, preferiblemente la composición de naproxeno tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación. Una composición preferida de la invención exhibe, en la prueba farmacocinética comparativa con una composición de fármaco activo convencional estándar, en forma

de suspensión, cápsula o tableta oral, un AUC la cual es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente 70%, mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que aproximadamente 100%, mayor que aproximadamente 110%, mayor que aproximadamente 120%, mayor que aproximadamente 130%, mayor que aproximadamente 140%, o mayor que aproximadamente 150% que la AUC exhibida por la composición de fármaco activo convencional estándar.

Se puede usar cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración de plasma en sangre en humanos después de la administración de una composición, y establecer si esta composición cumple los criterios farmacocinéticos descritos en la presente. Por ejemplo, se puede realizar un estudio cruzado de dosis única aleatorizado usando un grupo de sujetos humanos adultos saludables. El número de sujetos deberá ser suficiente para proporcionar control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y típicamente es aproximadamente 10 o mayor, aunque para ciertos propósitos puede ser suficiente un grupo menor. Cada sujeto recibe por administración oral en el tiempo cero una dosis única (por ejemplo, 300 mg) de una

formulación de prueba de la composición, normalmente alrededor de las 8 am después de un ayuno durante la noche. Los sujetos continúan en ayuno y permanecen en una posición recta por aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición. Se colectan muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y a diversos intervalos después de la administración. Para el presente propósito es preferido tomar varias muestras dentro de la primera hora, y tomar muestras con menos frecuencia después. Ilustrativamente, las muestras de sangre se podrán colectar a 15, 30, 45, 60, y 90 minutos después de la administración, luego cada hora desde 2 a 10 horas después de la administración. Las muestras de sangre adicionales también se pueden tomar más tarde, por ejemplo a 12 y 24 horas después de la administración. Si los mismos sujetos serán usados para el estudio de una segunda formulación de prueba, deberá transcurrir un período de al menos 7 días antes de la administración de la segunda formulación. El plasma se separa de las muestras de sangre por centrifugación y el plasma separado se analiza para composición por un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o espectrometría de masas de cromatografía líquida (LCMS). Las concentraciones en plasma de la composición referenciada en la presente se propone que signifiquen las concentraciones totales

incluyendo composición tanto libre como unida.

Cualquier formulación que produce el perfil farmacocinético deseado es adecuada para la administración de acuerdo con los presentes métodos. Los tipos de formulaciones ejemplares que producen tales perfiles son formas de dosis sólida y dispersiones líquidas de la composición. Si el medio de dispersión líquido es uno en el cual la composición tiene muy baja solubilidad, las partículas están presentes como partículas suspendidas. Tanto menores las partículas cuanto mayor la probabilidad que la formulación exhiba el perfil farmacocinético deseado.

Por consiguiente, una composición de naproxeno de la invención, en la administración a un sujeto, proporciona propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas mejoradas en comparación con una composición de indometacina de referencia estándar como se mide por al menos una de la velocidad de absorción, potencia de dosificación, eficacia, y seguridad.

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 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.

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 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 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 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, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol 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, 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 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, 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.

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 necesidad de agregar agentes estabilizadores puesto que la 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, 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 la minimización de la aglomeración de partículas.

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 medicamentos 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 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.

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.

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 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.

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 anteriormente sin apartarse de los conceptos inventivos 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" (0.95 cm) como el medio de trituración. La carga de polvo y medio de trituración 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 trituración.

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 trituración de 110 mL. El medio de trituración 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 trituración. 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 trituración.

Los experimentos de molienda por atrición a media escala se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union

Process con una cámara de trituración de 1 L o un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 750 mL. El medio de trituración 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. El 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.

Los experimentos de molienda por atrición a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 1 1/2 galón (5.67 L). El medio de trituración consistió de 20 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, luego seguido por los polvos secos. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a temperatura ambiente y el eje rotando a 300 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.

Las moliendas por atrición a escala más grande se hicieron en un molino de atrición 30S Union Process con una cámara de trituración de 25 galones (94.63 L) (Union Process, Akron OH, USA). El medio de trituración consistió de 454 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través de su tapa superior dividida, con el medio de trituración agregado inicialmente, luego seguido por los polvos secos (25 kg). El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10°C y el eje rotando a 130 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 Siebtechnik

Los experimentos de molienda a escala media también se realizaron en un Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik, GmbH, Alemania) con dos cámaras de molienda de 1 L. Cada cámara se llenó con 2.7 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 3/8" (0.95 cm). El medio y polvo se cargaron con la tapa fuera. El molino se operó a temperatura ambiente. La velocidad de vibración fue de ajuste de molino estándar. En la terminación de la molienda el medio se separó del polvo por tamizado.

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 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 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.

Los experimentos de molienda a gran escala se

realizaron en un Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 100 L. El medio de trituración consistió de 100 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 3/16" (0.47 cm). La carga de polvo (11 kg) se agregó a la cámara de molienda, la cual ya contenía el medio de trituración, a través de un orificio de carga. La cámara de molienda se enfrió a 18°C y el polvo se molió por un total de 20 minutos usando un modo de ciclos equivalente a una velocidad de punta a 1330/500 rpm por 2/0.5 min en el molino tipo CM-01. En la terminación de la molienda el molino se descargó succionando el polvo en un ciclón.

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 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 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 variaciones se muestra en la Tabla A.

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.

Análisis de XRD:

Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRD) se midieron con un Difractómetro D 5000, Kristalloflex

(Siemens). El intervalo de medición fue desde 5-18 grados 2-Theta. La anchura de división se estableció a 2 mm y el tubo de rayos catódicos se operó a 40 kV y 35 mA. Las mediciones se registraron a temperatura ambiente. Las trazas registradas se procesaron posteriormente usando software Bruker EVA para obtener el patrón de difracción.

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			
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	
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

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.

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
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

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

Abreviaturas:

HCl: Ácido clorhídrico

Nap: Naproxeno ácido

PSD: Distribución de tamaño de partículas

PVP: Polivinil pirrolidona

RI: Índice de refracción

Rpm: Revoluciones por minuto

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 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 intercambiable y no necesariamente definen la naturaleza de este material.

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
Naproxeno	MTX
Metsulfuron	MET
Naproxeno Ácido	NAA
Naproxeno Sódico	NAS
Progesterona	PRO
Salbutamol	SAL
Azufre	SUL
Tribenuran	TRI

Tabla C. Abreviaturas usadas para ingredientes farmacéuticos activos.

Nombre de la Matriz	**Abreviatura**
Carbonato de Calcio	CAC
Glucosa	GLU
Lactosa Anhidra	LAA
Lactosa monohidrato	LAC
Lactosa monohidrato Grado Alimenticio	LFG
Ácido Málico	MAA
Maltitol	MAL
Manitol	MAN
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.

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
Kraftsperse 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxámero 188	P188
Celulosa Microcristalina	MCC
Poloxámero 407	P407
Polietilen Glicol 3000	P3000
Polietilen Glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S
Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP
Primelosa	PML
Primojel	PRI
Desoxicolato de Sodio	SDC
Dodecil Sulfato de Sodio	SDS
Ácido Dodecilbencensulfónico Sódico	SDA
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 Spex

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

Estas moliendas demuestran que la adición de una cantidad pequeña de tensioactivo a la matriz de molienda suministra un tamaño de partícula menor en comparación con las moliendas de solo un activo y una matriz única. Algunos ejemplos de estos son las muestras Z y AA en comparación con la muestra Y; muestra AB en comparación con la muestra AC; muestra AE en comparación con la muestra AD; muestra AG en comparación con la muestra AF; muestra AP en comparación con la muestra AO; muestra AR en comparación con la muestra AQ; muestra AT en comparación con la muestra AS; muestras AX, AY y AZ en comparación con la muestra AW; muestra BC en comparación con la muestra BD; muestra BI en comparación con BH; muestras BL-BR en comparación con la muestra BK; muestras

CS-DB en comparación con la muestra DC. Este último ejemplo es particularmente digno de mencionar ya que estas moliendas se emprendieron a 45% v/v. Esto demuestra la amplia aplicabilidad de esta invención. Algunos otros ejemplos de la adición de tensioactivo que se benefician de la reducción de tamaño son las muestras DD-DG y DI-DK en comparación con la muestra DH; muestra DM en comparación con la muestra DL. Otras muestras tales como las muestras DY-EC en comparación con la muestra DX; muestra AV en comparación con la muestra AU; muestras B-H en comparación con la muestra A y muestras K-M en comparación con la muestra J muestran que esto también es cierto cuando se usan las estadísticas de tamaño de partícula tal como % <1 micra.

Nótese que esto se aplica también a la molienda de matriz mecanoquímica. Esto se demuestra por la muestra BI donde el naproxeno sódico es molido con ácido tartárico y convertido a naproxeno ácido. La Figura 1H muestra los datos de XRD que demuestran la transformación.

Otras muestras tales como CB-CR muestran ejemplos donde los tensioactivos adecuados para el uso con formulaciones IV se pueden usar para manufacturar partículas muy pequeñas.

También es digno de mencionar que las muestras DS y DT se podrán dimensionar usando una solución saturada del activo (salbutamol) demostrando que los activos con alta

solubilidad en agua se pueden medir siempre que se tenga cuidado cuando se mide el tamaño.

Dos conjuntos de datos, muestras N-Q y muestras R-U, también demuestran que la invención descrita en la presente es única. En estas muestras, el activo molido con una matriz y tensioactivo produce partículas pequeñas. Cuando es molido con la matriz sola, los tamaños de partícula son grandes, en el caso de la muestra Q aún no son nanopartículas. Cuando el activo es molido con solo 1% de tensioactivo, el tamaño de partícula resultante es muy grande. Aún cuando 80% de tensioactivo se usa, el tamaño es grande.

Ejemplo 2: Attritor de 110 mL

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando el molino de atrición agitado de 110 ml. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 2A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Estas moliendas también demuestran que la adición de una cantidad pequeña de tensioactivo a la matriz de molienda suministra un tamaño de partícula más pequeño en comparación con las moliendas de solo un activo y una matriz única en un molino agitado de escala pequeña así como también

el molino Spex vibratorio. La muestra F también demuestra que las partículas pequeñas se pueden lograr a altos % de activos cuando un tensioactivo está presente. Las muestras D y E también muestran que la adición del tensioactivo también incrementa el rendimiento de polvo del molino.

Ejemplo 3: Segunda Matriz

En este ejemplo, el naproxeno se molió con una mezcla de dos matrices usando el molino Spex. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 3A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron. Las muestras A y B se molieron en una matriz primaria de lactosa monohidrato y 20% de la segunda matriz. El tamaño de partícula de estas moliendas es menor que la misma molienda con solo lactosa monohidrato (Ver ejemplo 1 muestra No. AH, Figura 1B). El tamaño de partícula también es menor que el naproxeno molido en las matrices secundarias (Ver ejemplo 1 muestra No. AI y AJ, Figura 1B). Esto muestra que las matrices mezcladas tienen sinergia juntas.

Las muestras C-E se molieron en lactosa anhidra con 20% de una segunda matriz. Todas estas muestras tuvieron un tamaño de partícula mucho menor que el naproxeno molido en lactosa anhidra sola (Ver ejemplo 1 muestra No. AK, Figura 1B).

Estas moliendas demuestran que la adición de una

segunda matriz a la matriz de molienda primaria suministra un tamaño de partícula menor en comparación con las moliendas con solo una matriz única.

Ejemplo 4: Attritor de 1L

Dos activos con varias combinaciones de lactosa monohidrato y SDS se molieron usando el molino de atrición agitado de 1 L. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 4A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Las muestras A y B son moliendas de meloxicam a 20%. Aunque que la muestra B tiene un tamaño de partícula ligeramente menor que la muestra A, existe una diferencia dramática en la cantidad de material recuperado de la molienda. La muestra A, molida con 3% SDS tiene un alto rendimiento de 90% mientras que la muestra B sin tensioactivo prácticamente no tiene rendimiento con todo el polvo apelmazado en el molino.

En las muestras C-F, la molienda de 13% indometacina muestra que el uso de una segunda matriz (ácido tartárico) en combinación con 1% SDS suministra el mejor resultado de un buen tamaño de partícula y alto rendimiento. La muestra D la cual solo tiene la matriz mezclada tiene muy buen tamaño de partícula pero pobre rendimiento.

Estos resultados muestran que la adición de una

pequeña cantidad de tensioactivo mejora el desempeño de la molienda.

Ejemplo 5: Attritor de 750 mL

Dos activos con varias combinaciones de tensioactivos se molieron usando el molino de atrición agitado de 750 ml. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 5A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

En las muestras A-C se muestran tres moliendas de naproxeno. La muestra A solo tiene 1% SDS como un tensioactivo. Las muestras B y C tienen un segundo tensioactivo presente y estas muestras tienen un tamaño de partícula menor como se mide por el % <500 nm, % <1000 nm y % <2000 nm.

En las muestras D-F se muestran tres moliendas de indometacina. La muestra D solo tiene 1% SDS como un tensioactivo. Las muestras E y F tienen un segundo tensioactivo presente y estas muestras tienen un tamaño de partícula menor en comparación con la muestra D.

Estos ejemplos demuestran que el uso de la combinación de tensioactivos puede ser útil para lograr mejor reducción del tamaño de partícula.

Ejemplo 6: 1S de 1/2 Galón (1.89 L)

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando el molino 1S de 1/2 galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 6A-C junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Los siguientes ejemplos demuestran el rendimiento incrementado obtenido cuando es molido un activo en un molino de atrición 1S de 1/2 galón (1.89 L) con un tensioactivo en comparación sin tensioactivo, con todos los otros factores idénticos. Las muestras C y D (Figura 6A) muestran naproxeno ácido molido en manitol con rendimientos de 92% y 23%, con y sin tensioactivo. Las muestras S y AL (Figura 6B y C) muestran lo mismo para glifosato con rendimientos de 95% y 26%, respectivamente. Las muestras AI y AJ (Figura 6B) muestran ciprofloxacina con rendimientos de 94% y 37% con y sin tensioactivo mientras que las muestras AM y AN (Figura 6C) muestran celecoxib con rendimientos de 86% y 57% con y sin tensioactivos. Finalmente, las muestras AP y AQ (Figura 6C) muestran que la molienda de Mancozeb con o sin tensioactivos resulta en rendimientos de 90% y 56%, respectivamente.

Los siguientes ejemplos ilustran que la molienda de un activo en un molino de atrición 1S de 1/2 galón (1.89 L) con un tensioactivo en comparación sin tensioactivo y todos los otros factores idénticos, conduce a tamaño de partícula

menor después de la molienda. Las muestras C y D (Figura 6A) muestran una D(0.5) de 0.181 y 0.319 con o sin tensioactivo, mientras que las muestras AM y AN (Figura 6C) muestran D(0.5) de 0.205 y 4.775 con y sin tensioactivos.

La serie de muestras Q-S son puntos temporales tomados de una molienda de glifosato único. Los datos demuestran que el tamaño de los activos disminuye con el tiempo de molienda.

Otras muestras tales como V-AA muestran ejemplos donde los tensioactivos adecuados para uso con formulaciones IV se pueden usar para manufacturar partículas muy pequeñas.

Algunos de los datos de tamaño de partícula en las Figuras 6A-C se convirtieron a un tamaño de partícula promedio numérico y se muestran en las tablas. Este número se calculó de la siguiente manera. La distribución de volumen se transformó a la distribución numérica usando el software Malvern Mastersizer. Para cada bote de tamaño el tamaño del bote se multiplicó por el % de partículas en el bote. Estos números se agregaron juntos y se dividieron por 100 para dar el tamaño de partícula promedio numérico.

Ejemplo 7: Naproxeno

El Naproxeno se molió con varias combinaciones de matrices y tensioactivos usando una variedad de molinos. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 7A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que

se molieron. Las muestras A, B, E, G, H e I se molieron en un molino Spex. Las muestras C, D y F se molieron en el attritor de 750 ml. Las muestras restantes se molieron en el molino 1S de 1/2 galón (1.89 L).

La muestra A en comparación con la muestra B y muestra H en comparación con la muestra G demuestran que la adición de uno o más tensioactivos habilita la producción de partículas activas más pequeñas. Otras moliendas tales como las muestras C-F muestran que el naproxeno se puede moler pequeño a cargas de activo muy altas. La muestra I muestra que el desintegrante se puede agregar durante la molienda y no afecta la producción de partículas activas pequeñas. Nótese que el tamaño de partícula en la muestra I es después de la filtración a través de un filtro de 10 micras. La muestra N muestra una manera alternativa para manufacturar una formulación con partículas pequeñas y desintegrantes. En este ejemplo, el polvo de la muestra M se dejó en el molino y se agregaron un agente humectante (PVP) y desintegrante. El polvo se molió por unos 2 minutos adicionales y luego se descargó con un rendimiento muy alto de 97%.

La serie de muestras J-M son puntos temporales tomados de una molienda única. Los datos demuestran que el tamaño de los activos disminuye con el tiempo de molienda.

Ejemplo 8: Hicom

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando el molino Hicom. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 8A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Los datos muestran que la invención descrita en la presente se puede usar con el molino Hicom con su acción nutante. Los datos en la Figura 8A muestran que una variedad de activos se pueden moler pequeños en tiempos muy cortos y producir rendimientos muy buenos a escala de 500 gramos.

Las muestras N y O muestran que el cacao en polvo se puede reducir a tamaños muy finos en cortos tiempos usando la invención descrita aquí en combinación con el molino nutante Hicom. Igualmente la muestra P muestra que este también es el caso para plumillas de cacao.

Ejemplo 9: 1S de 1.5 Galones (5.67 L)

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando el molino 1S de 1.5 galones (5.67 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 9A-B junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Los siguientes ejemplos demuestran el rendimiento incrementado obtenido cuando es molido un activo en un molino

de atrición 1S de 1.5 galones (5.67 L) con un tensioactivo en comparación con sin tensioactivo, con todos los otros factores idénticos. Las muestras J y N (Figura 9A) muestran rendimientos de 51% y 80%, sin y con tensioactivo. Las muestras K y P (Figura 9A) muestran rendimientos de 27% y 80%, sin y con tensioactivo, mientras que la muestra L (Figura 9A) muestra un rendimiento de 94% con tensioactivo y el control sin tensioactivo (muestra M, Figura 9A) resultó en ningún rendimiento debido al apelmazamiento dentro del molino.

Los siguientes ejemplos ilustran que la molienda de un activo en un molino de atrición 1S de 1.5 galones (5.67 L) con un tensioactivo en comparación con sin tensioactivo y todos los otros factores idénticos, conduce a tamaño de partícula más pequeño después de la molienda. Las muestras F y G (Figura 9A) muestran una D(0.5) de 0.137 y 4.94 con y sin tensioactivo, mientras que las muestras K y P (Figura 9A) muestran D(0.5) de 0.242 y 0.152 sin y con tensioactivos.

La serie de muestras AI-AL son puntos temporales tomados de una molienda de meloxicam única. Los datos demuestran que el tamaño de los activos disminuye con el tiempo de molienda.

Otras muestras tales como A-E muestran ejemplos donde tensioactivos adecuados para uso con formulaciones IV se pueden usar para manufacturar partículas muy pequeñas.

La muestra M fue una molienda de meloxicam en lactosa monohidrato sin tensioactivo. 3 minutos en la molienda el molino se niega a girar. La molienda se detuvo e inició de nuevo pero solamente funcionó por otros 3 minutos antes de detenerse de nuevo. En este punto, el molino se desmontó y no se encontró evidencia de apelmazamiento. Sin embargo el polvo tuvo una sensación arenosa y se enclavó el medio y eje de modo que no fue posible girar. El medio se pesó y se encontró que 150 gramos de polvo no estuvieron en el medio indicando que se pegó al medio y se hizo difícil moverlo. En este punto, el molino se re-ensambló y el polvo y medio se colocaron de nuevo. 30.4 gramos de SDS se incluyeron en la molienda haciéndola similar a la molienda L. Después de la adición del tensioactivo, el molino se hizo funcionar por otros 14 minutos (dando un total de 20 mins) sin incidente. Después de descargar el polvo, el medio se pesó y el peso del polvo en el medio solamente fue 40.5 gramos. Esto indica que la adición de tensioactivo mejoró el desempeño de la molienda y la capacidad de moler el polvo.

Algunos datos de tamaño de partícula en las Figuras 9A-B se convirtieron a un tamaño de partícula promedio numérico y se muestran en las tablas. Este número se calculó de la siguiente manera. La distribución de volumen se transformó a la distribución numérica usando el software Malvern Mastersizer. Para cada bote de tamaño el tamaño del

bote se multiplicó por el % de partículas en el bote. Estos números se agregaron juntos y se dividieron por 100 para dar el tamaño de partícula promedio numérico.

Ejemplo 10: Gran escala 25/11 kg

La muestra A (Figura 10A) se molió en el molino Siebtechnik por 15 minutos. Después de este tiempo el polvo se apelmazó completamente en las paredes del molino y el medio. Ningún polvo se puede remover para medir el tamaño de partícula. En este punto, se agregaron 0.25 g (1% p/p) de SLS a la cámara de molino y la molienda luego se emprendió por unos 15 minutos adicionales. Después del segundo período de molienda en la presencia de SLS, nada de polvo se apelmazó en el medio y algo de polvo libre también estuvo presente. Las observaciones hechas antes y después de la adición del SLS demuestran que la adición del tensioactivo disminuye el problema de apelmazamiento. Con la adición de tensioactivo, el material apelmazado se podrá recuperar para llegar a ser polvo suelto de nuevo con tamaño de partícula pequeño.

Las muestras B-E se molieron en molinos Simoloyer horizontales. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 10A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Los datos muestran que la invención descrita en la presente se puede usar con molinos Simoloyer con su acción de

atrición horizontal. De nota particular está el ejemplo E el cual se molió a escala de 11 kg. Esto demuestra que la invención descrita en la presente es adecuada para molienda a escala comercial.

La muestra F se molió en un molino de atrición vertical (Union Process S-30). Los detalles de esta molienda se muestran en la Figura 10A junto con la distribución de tamaño de partícula del activo molido.

Los datos muestran que la invención descrita en la presente se puede usar con unos molinos S-30 con su acción de atrición vertical. De nota particular es que esta molienda fue a escala de 25 kg. Esto demuestra que la invención descrita en la presente es adecuada para molienda a escala comercial.

Ejemplo 11: 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 11A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

El naproxeno ácido molido en manitol con un tensioactivo (Muestra A, D-J en la Figura 11A) conduce a rendimientos mayores, en comparación con el Naproxeno ácido molido en manitol sin tensioactivo (Muestra K, Figura 11A).

El naproxeno ácido molido en manitol y ya sea celulosa microcristalina o el desintegrante primelosa (muestra L o M, Figura 11A) conduce a tamaño de partícula pequeño con D(0.5) de alrededor de 0.25 en ambos casos.

Ejemplo 12: 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 12A. 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 12.

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 µg/ml indicando que el 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 removió algo de naproxeno entonces se removió 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 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 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 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 (µg/ml)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89

K	91
L	84

Tabla 12: El ensayo de HPLC de naproxeno antes y después de la filtración de las muestras.

Ejemplo 13: Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación

Ejemplo 13(a) Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (200 mg)

Nueve sublotes de polvo molido de nanoformulación de naproxeno se combinaron (Ejemplo 9, Muestra Z-AH), se compactaron con rodillos, se procesaron en un Quadro® Comil®, y se encapsularon. Para cada sublote 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 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 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 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, 59.61% manitol, 0.95% lauril sulfato de sodio, 0.95% povidona K30, y 5.38% croscarmelosa de sodio luego se descargó del molino.

Los materiales obtenidos del Ejemplo 9, muestras Z-AH 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/cm^2). 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).

Ejemplo 13(b): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de indometacina (20 mg)

El polvo molido de indometacina (750.0 g, Ejemplo 9, Muestra T) se cargó en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% de povidona K30 en agua purificada se preparó disolviendo 47.8 g de povidona en 111.6 g de agua purificada.

El granulador de alto cizallamiento se operó con una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de povidona (80.3 g) se introdujo en el granulador durante un período de aproximadamente 8 minutos usando una bomba peristáltica. Unos 30 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación.

Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se

esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm), y se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 1 hora. Los gránulos luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel para secado adicional. Los gránulos se secaron por una segunda hora, y luego se probaron para pérdida en el secado; el valor de LOD fue 1.987%.

Los gránulos secos se procesaron en un Quadro CoMill (malla de 20 mesh, espaciador de 0.225 pulgadas (0.57 cm)) a 2500 rpm, produciendo 689.9 g de gránulos molidos que tienen la composición final de 12.60% indometacina, 62.50% lactosa monohidrato, 20.86% ácido tartárico, 0.95% lauril sulfato de sodio, 3.09% povidona K30.

Los gránulos se llenaron manualmente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 4 usando una Máquina de Llenado de Cápsulas MiniCap 100 equipada con piezas de cambio de cápsula tamaño 4. El peso de relleno objetivo de cada cápsula fue 158.7 mg, y el peso promedio de la cubierta de la cápsula vacía fue 38 mg. Las cápsulas se llenaron manualmente usando un raspador y se probaron periódicamente para peso bruto. El apisonamiento y vibración se ajustaron como sea necesario para lograr el peso de llenado objetivo.

Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas, produciendo un peso neto de 803 g de

cápsulas llenadas (aproximadamente 4,056 cápsulas).

Ejemplo 13(c): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de indometacina (40 mg)

Dos sublotes de granulación separados se manufacturaron y combinaron para producir las cápsulas de nanoformulación de indometacina de 40 mg.

El sublote de granulación A se preparó cargando polvo molido de indometacina (750.0 g, Ejemplo 9, muestra U) en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% de povidona K30 en agua purificada se preparó disolviendo 47.8 g de povidona en 111.5 g de agua purificada. El granulador se operó con una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de povidona (80.3 g) se introdujo en el granulador durante un período de aproximadamente 9 minutos, usando una bomba peristáltica. Unos 20 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación.

Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm).

El sublote de granulación B se preparó cargando polvo molido de indometacina (731.6 g, Ejemplo 9, muestra V

y 18.4 g, Ejemplo 9, muestra U) en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% de povidona K30 en agua purificada se preparó disolviendo 47.8 g de povidona en 111.5 g de agua purificada. El granulador se operó con una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de povidona (80.3 g) se introdujo en el granulador durante un período de aproximadamente 10 minutos, usando una bomba peristáltica. Unos 20 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación. Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm). Los gránulos húmedos de ambos sublotes se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 2.5 horas. Los gránulos luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel para secado adicional. Los gránulos se secaron por otras 1.5 horas, hasta que el valor de LOD fue 1.699%.

Los gránulos secos se procesaron en un Quadro CoMill (malla de 20 mesh, espaciador de 0.225 pulgadas (0.57 cm)) a 2500 rpm. Los gránulos molidos luego se agregaron a una mezcladora en V 8 qt y se mezclaron por 5 minutos, produciendo 1390.7 g de gránulos con una

composición final de 12.60% indometacina, 62.50% lactosa monohidrato, 20.86% ácido tartárico, 0.95% lauril sulfato de sodio, 3.09% povidona K30.

Una máquina automatizada de llenado de cápsulas IN-CAP® (Dott, Bonapace & C., Milán, Italia) se equipó con disco de dosificación de 16 mm de tamaño (2) y pernos de apisonamiento de tamaño (2). Los gránulos molidos se cargaron en el encapsulador, junto con cubiertas de cápsula de gelatina dura opacas blancas de tamaño 1. El peso de llenado de cápsula objetivo fue 317.7 mg, y el peso promedio de cubierta de la cápsula vacía fue 75 mg. Los pernos de apisonamiento 1-4 estuvieron todos ajustados a 9 mm, y el encapsulador funcionó a una velocidad 2. Las verificaciones de peso, verificaciones de cierre, y verificaciones de apariencia se realizaron cada 15 minutos. Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas. El peso neto de las cápsulas pulidas llenadas fue 1225.5 g (aproximadamente 3,183 cápsulas).

Ejemplo 13(d): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de meloxicam (7.5 mg)

Polvo molido (Ejemplo 9, Muestra Q) se encapsuló manualmente usando un dispositivo de llenado de cápsulas (placa de cobre y cargador de cápsula) en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "4". En la

encapsulación, cada cápsula contiene 7.5 mg de ingrediente activo con un peso de llenado total de 105 mg. Las cápsulas terminadas se envasaron en frascos de HDPE de 40cc (50 cuentas por frasco) con los frascos siendo cerrados usando un sello de inducción.

Ejemplo 14: Disolución

Ejemplo 14(a): Velocidad de disolución de naproxeno molido

La disolución de las cápsulas de naproxeno molido (200 mg), 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 14a posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)	
Tiempo	Tabletas de Naprosyn de 250 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

Tabla 14a. 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 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 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

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 produce una cantidad de naproxeno disuelto para la cual una dosis más grande de naproxeno de referencia podría ser requerida igual.

Ejemplo 14(b): Velocidad de disolución de indometacina molida

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre nanoformulaciones de 20 mg y 40 mg de la invención (Ejemplo 13(b) y 13(c)), y cápsulas de 25 mg de indometacina de referencia comercial USP 25 (Mylan Pharmaceuticals Inc.). La disolución se realizó usando el Aparato 1 (cestas) de acuerdo con USP <711>. El medio de disolución (900 ml a 37°C) fue amortiguador de ácido cítrico 100 mM (pH 5.5 ± 0.05). El aparato se agitó a 100 rpm. Los tiempos de muestreo fueron 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min más un punto temporal adicional a 75 min (250 rpm). Se tomaron muestras de 8 mL y se filtraron a través de un filtro de PVDF de 0.45 µm. Las muestras se sometieron a ensayo por espectroscopia UV-visible con una longitud de onda de detección = 319 nm. Los datos en la Tabla 14b posterior

reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)		
Tiempo (min)	Cápsulas de indometacina USP, 25 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Indometacina de 20 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Indometacina de 40 mg
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

Tabla 14b. Perfiles de Disolución de Cápsulas de Indometacina USP (25 mg) y Cápsulas de Nanoformulación de Indometacina (20 mg y 40 mg)

Los resultados demuestran que las cápsulas de indometacina nanomolida se disuelven más rápidamente y más completamente que la indometacina de referencia comercial. Estas mismas cápsulas también fueron probadas en un ensayo clínico en humanos in vivo (como se describe en la solicitud de patente, *"Una formulación nueva de indometacina"*,

presentada como PCT/A2010/_____ que reclama la prioridad a la solicitud provisional AU 2009901740): Este ensayo (etapa en ayuno) demuestra que 20 y 40 mg de indometacina nanomolida tuvo un comienzo más rápido en comparación con la referencia comercial (50 mg)(Tmax = 1.1 horas por 20 mg nano, 1.25 horas por 40 mg nano y 2.0 horas por 50 mg de referencia) y que la indometacina nanomolida de 40 mg tuvo una Cmax mayor en comparación con la referencia comercial (50 mg) (C_{max} = 2995 ng/ml por 40 mg nano y 2652 ng/ml por 50 mg de referencia). Estos datos in vivo demuestran que la prueba de disolución in vitro es indicativa del comportamiento de NSAID manufacturado usando esta invención.

Ejemplo 14(c): Velocidad de disolución de meloxicam molido

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre una nanoformulación de 7.5 mg de esta invención (Ejemplo 13(d)), y dos productos de referencia comercial Tabletas de Mobicox® de 7.5 mg y Cápsulas de Mobic® de 7.5 mg (Ambos de Boehringer Ingelheim). La disolución se realizó usando el Aparato II (álabes) de acuerdo con USP <711>. El medio de disolución fue amortiguador de fosfato 10 Mm (pH 6.1) con 0.1% p/p de lauril sulfato de sodio (500 ml a 37°C). El aparato se agitó a 50 rpm. Se tomaron muestras en varios puntos temporales desde 5 a 60 minutos. Para cada muestra se

tomó 1 mL, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se analizó por HPLC usando una longitud de onda de detección de 362 nm. Los datos en la Tabla 14c posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)		
Tiempo (min)	Tabletas de Mobicox® de 7.5 mg	Cápsulas de Mobic® de 7.5 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89
60	73	72	93

Tabla 14C. Perfiles de Disolución de Tabletas y Cápsulas de Meloxicam Comercial y Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam

Los resultados demuestran que las cápsulas de meloxicam molido se disuelven más rápidamente y más completamente que el meloxicam de referencia comercial. Las cápsulas probadas en este estudio de disolucón también se probaron en un ensayo clínico en humanos in vivo (como se describe en la solicitud de patente, "*Una formulación*

novedosa de meloxicam", PCT/A2010/_____, que reclama la prioridad a la solicitud provisional AU 2009901742): Este ensayo (etapa en ayuno) demuestra que el meloxicam nanomolido de 7.5 mg tuvo un comienzo más rápido en comparación con la referencia comercial (Tmax = 2.0 horas para nano, 5.0 horas para referencia) y que el meloxicam nanomolido tuvo una Cmax mayor en comparación con la referencia comercial (C_{max} = 1087 ng/ml para nano y 628 ng/ml para la referencia). Estos datos in vivo demuestran que la prueba de disolución in vitro es indicativa del comportamiento de un NSAID manufacturado usando esta invención.

Ejemplo 15: Biodisponibilidad de Naproxeno molido

Este ejemplo describe un Estudio de Biodisponibilidad Relativa, Cruzado de Cinco Vías, de Dosis Única de Cápsulas de Naproxeno (200 mg) en Sujetos Saludables bajo Condiciones con Alimento y en Ayuno.

El estudio farmacocinético descrito en este ejemplo usa Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno manufacturadas como se describe en el Ejemplo 13.

Naprosyn® (naproxeno) es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID) con propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción del anión naproxeno, como aquel de otros NSAIDs, no es completamente

entendido pero se puede relacionar con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

El naproxeno se absorbe rápidamente y completamente del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad in vivo de 95%. La vida media de eliminación del naproxeno varía desde 12 a 17 horas.

Después de la administración de tabletas de Naprosyn®, los niveles en plasma picos se logran en 2 a 4 horas.

El naproxeno tiene un volumen de distribución de 0.16 L/kg. A niveles terapéuticos el naproxeno es más de 99% unido a la albúmina.

El naproxeno se metaboliza extensamente a 6-O-desmetilnaproxeno, y tanto progenitor como metabolitos no inducen la metabolización de enzimas. Tanto el naproxeno como 6-O-desmetilnaproxeno adicionalmente se metabolizan a sus respectivos metabolitos conjugados con acil glucuronido.

La depuración del naproxeno es 0.13 mL/min/kg. Aproximadamente 95% del naproxeno de cualquier dosis es excretado en la orina, principalmente como naproxeno (<1%), 6-O-desmetil naproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). La vida media en plasma del anión naproxeno en humanos varía desde 12 a 17 horas. Las vidas medias correspondientes de tanto de los metabolitos como los conjugados del naproxeno son más cortas que 12 horas, y se ha encontrado que sus

velocidades de excreción coinciden estrechamente con la velocidad de desaparición del naproxeno del plasma. Cantidades pequeñas, 3% o menos de la dosis administrada, son excretadas en las heces.

En pacientes que toman naproxeno en ensayos clínicos, las experiencias adversas más frecuentemente reportadas en aproximadamente 1% a 10% de pacientes son: experiencias gastrointestinales (GI), incluyendo: acidez, dolor abdominal, náusea, constipación, diarrea, dispepsia, estomatitis; sistema nervioso central: cefalea, vértigo, somnolencia, desvanecimientos, vértigo; prurito dermatológico (picazón), erupciones cutáneas, equimosis, sudoración, púrpura; sentidos especiales: tinitus, alteraciones visuales, alteraciones auditivas; cardiovascular: edema, palpitaciones; general: disnea, sed.[2]

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio cruzado de 5 tratamientos, de 5 períodos, aleatorizado, abierto, de dosis única es evaluar la biodisponibilidad relativa y farmacocinética de una formulación de prueba de naproxeno 400 mg bajo condiciones con alimento y en ayuno, y una formulación de prueba de naproxeno 200 mg bajo condiciones en ayuno, en comparación con una dosis oral de 500 mg del producto de referencia comercialmente disponible, Naprosyn®

manufacturado por Roche Pharmaceuticals bajo condiciones con alimento y en ayuno.

Los objetivos primarios del estudio son:

Determinar la biodisponibilidad relativa de naproxeno de las cápsulas de Prueba de 1 x 200 mg y 2 x 200 mg contra la tableta de Referencia de 500 mg cuando se administran a sujetos saludables bajo condiciones en ayuno.

Determinar el efecto del alimento en la velocidad y grado de absorción de una dosis única de la formulación de cápsula de Prueba de 2 x 200 mg de nanoformulación de naproxeno administrada a sujetos saludables.

Determinar el efecto del alimento en la velocidad y grado de absorción de una dosis única de la formulación de tableta de Referencia de 500 mg de naproxeno administrada a sujetos saludables.

Evaluar la proporcionalidad de la dosis entre una cápsula de Prueba de 200 mg única y una dosis de 400 mg (2 X cápsulas de 200 mg) de nanoformulación de naproxeno administrada a sujetos saludables bajo condiciones en ayuno.

RESUMEN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio cruzado de 5 tratamientos, de 5 períodos, aleatorizado, abierto, de dosis única en el cual 40 sujetos adultos saludables recibirán 5 administraciones de dosis únicas separadas de naproxeno.

Los sujetos que reciben los tratamientos con

alimento serán administrados con el fármaco de estudio después de un ayuno durante la noche de al menos 10 horas, seguido por consumo de un desayuno alto en grasa, alto en calorías, estándar de la FDA comenzando 30 minutos previo a cada dosis.

Los sujetos que reciben los tratamientos en ayuno serán administrados con el fármaco de estudio después de un ayuno durante la noche de al menos 10 horas.

Los sujetos serán asignados con números en un orden ascendente, con base en la terminación exitosa del proceso de selección. Los sujetos recibirán cada uno de los tratamientos listados posteriormente en forma aleatorizada durante los cinco períodos de tratamiento.

Tratamiento A:	Formulación de Prueba
Condiciones con alimento	Naproxeno
	Dosis = 2 x cápsula de 200 mg
Tratamiento B:	Formulación de Prueba
Condiciones en ayuno	Naproxeno
	Dosis = 2 x cápsula de 200 mg
Tratamiento C:	Formulación de Prueba
Condiciones en ayuno:	Naproxeno
	Dosis = 1 x cápsula de 200 mg

Tratamiento D:	Producto de Referencia
Condiciones con alimento:	Naprosyn®
	Dosis = 1 x tableta de 500 mg
	Roche Pharmaceuticals

Tratamiento E:	Producto de Referencia
Condiciones en ayuno:	Naprosyn®
	Dosis = 1 x tableta de 500 mg
	Roche Pharmaceuticals

Cada administración de fármaco será separada por un período de reposo farmacológico de al menos 7 días. Los tratamientos A y D serán administrados oralmente junto con 240 mL (8 ft. Oz) de agua de la llave a temperatura ambiente después de un ayuno durante la noche de 10 horas y la administración de desayuno alto en calorías, alto en grasa estándar. Los tratamientos B, C, y E serán administrados oralmente junto con 240 mL (8 fl. oz.) de agua de la llave a temperatura ambiente después de un ayuno durante la noche de 10 horas.

Después de la dosificación, ningún alimento se permitirá hasta 4 horas posterior a la dosis. Excepto los 240 mL de agua de la llave a temperatura ambiente proporcionada con la dosis, no se puede consumir agua por 1 hora previa hasta 1 hora posterior a la dosis. El consumo de agua seguirá las directrices en la Sección 5.4. Con la excepción del

desayuno alto en calorías, alto en grasa estándar con los Tratamientos A y D, las comidas serán las mismas y se programarán a aproximadamente las mismas horas con relación a la dosis para cada período de estudio.

Los sujetos quiénes se retiran del estudio no serán remplazados.

Durante cada período de estudio, se obtendrán 6 mL de muestras de sangre previo a cada dosificación y después de cada dosis en los tiempos seleccionados hasta 72 horas posterior a la dosis. Un total de 115 muestras de sangre farmacocinéticas (PK) se colectarán de cada sujeto, 23 muestras en cada período de estudio. Las muestras farmacocinéticas de plasma serán analizadas para naproxeno usando un método analítico validado. Los parámetros farmacocinéticos apropiados serán calculados para cada formulación usando métodos no compartimentales. Además, será extraída sangre y la orina será colectada para pruebas clínicas de laboratorio en la selección y al final del estudio.

SELECCIÓN DEL SUJETO

Criterios de Inclusión

Todos los sujetos deben satisfacer los siguientes criterios que serán considerados para la participación en el estudio:

El sujeto debe ser un hombre o mujer no en

lactancia materna, no embarazada.

El sujeto debe estar entre 18 y 55 años de edad (inclusive).

El Índice de Masa Corporal del Sujeto (BMI) debe estar entre 18 y 30 kg/m^2 (inclusive), y el sujeto debe pesar un mínimo de 50 kg (110 lbs).

Los sujetos femeninos deben estar de acuerdo en usar uno de las siguientes formas de control de natalidad de la selección hasta 14 días después de la terminación del estudio:

Cónyuge vasectomizado (al menos 6 meses previo a la dosificación)

Postmenopausia (al menos 2 años previo a la dosificación)

Quirúrgicamente estéril (ligadura de trompas bilateral, histerectomía, ooforectomía bilateral) al menos 6 meses previo a la dosificación

DIU (dispositivo intrauterino) de doble barrera (diafragma con espermicida, condones con espermicida)

Abstinencia (debe estar de acuerdo en usar un método de doble barrera si llegan a estar sexualmente activos durante el estudio)

Anticonceptivos hormonales intrauterinos o

implantados en uso por al menos 6 meses consecutivos previo a la dosificación de estudio y durante toda la duración del estudio

Anticonceptivos orales, de parche e inyectados en uso por al menos 3 meses consecutivos previo a la dosificación del estudio y durante toda la duración del estudio.

El sujeto debe dar voluntariamente el consentimiento para participar en este estudio y proporcionar su consentimiento por escrito previo al inicio de cualquiera de los procedimientos específicos del estudio.

El sujeto está dispuesto y es capaz de permanecer en la unidad de estudio por la duración completa de cada período de confinamiento y regresar para las visitas ambulatorias.

El sujeto está dispuesto y es capaz de consumir el desayuno alto en grasa, alto en calorías completo en el cuadro temporal designado cuando sea asignado a un período de estudio con alimento.

Criterios de Exclusión

Los sujetos serán excluidos por cualquiera de lo siguiente:

Historial o presencia de enfermedad cardiovascular,

pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endocrina, inmunológica, dermatológica, neurológica, oncológica, o psiquiátrica o cualquier otra afección que, en la opinión del Investigador, podría arriesgar la seguridad del sujeto o la validez de los resultados del estudio.

Específicamente, los sujetos con historial o presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de arteria coronaria, retención de fluidos, hipertensión, enfermedad de úlceras o sangrado gastrointestinal, enfermedad de riñón activo, o trastorno de sangrado.

Tiene un hallazgo anormal clínicamente significativo en el examen físico, historial médico, ECG, o resultados clínicos de laboratorio en la selección.

Historial o presencia de respuesta alérgica o adversa al naproxeno o fármacos relacionados.

Ha estado con una dieta significativamente anormal durante las 4 semanas precedentes a la primera dosis del medicamento de estudio.

Ha donado sangre o plasma dentro de 30 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio.

Ha usado algún medicamento de venta sin receta (OTC), incluyendo suplementos nutricionales, dentro de 7 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio.

Ha usado algún medicamento de prescripción, excepto

anticonceptivos hormonales o terapia de remplazo hormonal, dentro de 14 días previo a la primera dosis de medicamento de estudio.

Sujetos que han suspendido el uso de anticonceptivos hormonales implantados, intrauterinos o inyectados no deben haber usado alguno por 6 meses previo al inicio del estudio.

Sujetos que han suspendido el uso de anticonceptivos hormonales orales o de parche no deben haber usado alguno por 1 mes previo al inicio del estudio.

Ha sido tratado con algunos fármacos que alteran la enzima conocidos, tales como barbituratos, fenotiazinas, cimetidina, carbamazepina, etc., dentro de 30 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio.

Ha fumado o usado productos de tabaco dentro de 60 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio.

Tiene algún historial previo de abuso de sustancias o tratamiento (incluyendo alcohol) dentro de los pasados 2 años.

Es una mujer con un resultado positivo de prueba de embarazo.

Tiene un análisis de orina positivo para abuso de

fármacos (anfetaminas, barbituratos, benzodiazepinas, cocaína, cannabinoides, opiatos). Ha tenido una prueba positiva para, o ha sido tratado para, hepatitis B, hepatitis C o VIH.

Restricciones

El sujeto no debe tomar algún medicamento OTC, incluyendo suplementos nutricionales, dentro de los 7 días previo a la primera dosis de medicamento de estudio hasta la visita final del estudio sin evaluación y aprobación por el investigador del estudio.

El sujeto no debe tomar algún medicamento de prescripción, con la excepción de anticonceptivos hormonales femeninos o terapia de remplazo de hormonas, desde 14 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio hasta la visita final del estudio sin evaluación y aprobación del investigador del estudio.

El sujeto no debe consumir bebidas y alimentos que contengan alcohol, toronja, o cafeína/xantina desde 48 horas previo a la primera dosis del medicamento de estudio hasta la vista final del estudio. Los sujetos serán instruidos a no consumir algunos de los productos anteriores; sin embargo, la

autorización para un consumo incidental único aislado se puede evaluar y aprobar por el investigador del estudio con base en el potencial de interacción con el fármaco de estudio.

El sujeto no debe donar sangre o plasma 30 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio hasta la vista final del estudio. Se recomienda que las donaciones de sangre/plasma no se hagan por al menos 30 días después de la visita final del estudio.

El sujeto no debe usar productos de tabaco desde 60 días previo a la primera dosis del medicamento de estudio hasta la visita final del estudio.

El sujeto no debe realizar ejercicio extenuante desde 48 horas previo a la primera dosis del medicamento de estudio hasta la visita final del estudio.

Los sujetos femeninos deben utilizar una de las siguientes formas de anticoncepción, si es sexualmente activo con un cónyuge masculino, desde la selección hasta 14 días después de la terminación del estudio. Las formas de anticoncepción aprobadas son:

Cónyuge vasectomizado (al menos 6 meses previo a la dosificación)

Postmenopausia (al menos 2 años previo a la dosificación)

Quirúrgicamente estéril (ligadura de trompas bilateral, histerectomía, ooforectomía bilateral) al menos 6 meses previo a la dosificación

DIU (dispositivo intrauterino) de doble barrera (diafragma con espermicida, condones con espermicida)

Abstinencia (debe estar de acuerdo en usar un método de doble barrera si llegan a estar sexualmente activos durante el estudio)

Los anticonceptivos hormonales intrauterinos o implantados se deben usar por al menos 6 meses consecutivos previo a la dosificación de estudio y durante toda la duración del estudio

Los anticonceptivos orales, de parche e inyectados se deben usar por al menos 3 meses consecutivos previo a la dosificación del estudio y durante toda la duración del estudio.

Sujetos quiénes han suspendido el uso de los anticonceptivos hormonales implantados, intrauterinos, o inyectados no deben haber usado alguno por 6 meses previo al inicio del estudio.

Sujetos que han suspendido el uso de

anticonceptivos hormonales orales o de parche no deben haber usado alguno por 1 mes previo al inicio del estudio.

Selección

Cada participante potencial del estudio tendrá las siguientes evaluaciones por el Investigador o persona designada dentro de 28 días previo al inicio del estudio: historial médico y datos demográficos, incluyendo sexo, edad, raza, etnicidad, peso corporal (kg), altura (cm), BMI (kg/m^2), y hábitos de fumar. Cada participante potencial recibirá un examen físico, electrocardiograma (ECG), y las pruebas de laboratorio para función hematológica, hepática, y renal listadas posteriormente. Los ECGs serán realizados después que el sujeto ha estado en posición supina por un mínimo de 5 minutos. Todos los sujetos potenciales serán sometidos a pruebas para hepatitis B, hepatitis C, y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en la selección. Las pruebas de análisis farmacológico en orina serán llevadas a cabo en todos los sujetos potenciales. Las pruebas de embarazo en suero serán llevadas a cabo en todos los sujetos femeninos.

Solamente los sujetos médicamente saludables con ECGs y perfiles de laboratorio clínicamente aceptables serán

inscritos en el estudio. Los documentos de consentimiento informado serán discutidos con cada participante potencial, y cada individuo firmará un documento de consentimiento informado para el estudio antes que cualquiera de los procedimientos específicos del estudio sea realizado.

Un resultado positivo de prueba de embarazo, VIH, hepatitis B, hepatitis C, o análisis farmacológico en orina finalizará el proceso de selección.

Pruebas de Laboratorio

Un laboratorio clínico de Enmiendas de Mejoramiento de Laboratorio Clínico (CLIA) realizará las siguientes pruebas de laboratorio clínico para este estudio:

Hematología

Lo siguiente será evaluado: hemoglobina, hematocritos, conteo total y diferencial de leucocitos, conteo de glóbulos rojos (RBC) y conteo de plaquetas.

Química de Suero

Lo siguiente será evaluado: albúmina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina (ALP), aspartato

transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), sodio (Na^+), potasio (K^+), cloruro (Cl^-), lactato deshidrogenasa (LDH), calcio (Ca), ácido úrico, y glucosa.

Serología

La sangre será sometida a pruebas para Antígeno de Superficie de Hepatitis B, Anticuerpo de Hepatitis C, y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Análisis de Orina

Lo siguiente será evaluado por un método con "tiras reactivas" para orina manual o automatizado: pH, gravedad específica, proteína, glucosa, cetonas, bilirrubina, sangre, nitrito, leucocito esterasa, y urobilinógeno. Si los valores de proteína, sangre oculta, nitrito, o leucocito esterasa están fuera de rango, se realizará un examen microscópico.

Análisis Farmacológicos en Orina y Alcohol

Las muestras de orina serán sometidas a pruebas para abuso de fármacos (anfetaminas, benzodiazepinas, barbituratos, cannabinoides, cocaína, opiatos) en la selección. Las muestras de orina serán sometidas a pruebas para abuso de fármacos y alcohol en cada verificación.

Prueba de Embarazo (Sujeto Femenino Solamente)

Una prueba de embarazo en suero será realizada en todos los sujetos femeninos en la selección.

Una prueba de embarazo en orina será realizada en todos los sujetos femeninos en cada verificación.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Asignación del Sujeto

Cuarenta sujetos serán dosificados en este estudio. Cada sujeto recibirá una secuencia de tratamiento asignada con base en el programa de aleatorización preparado por el sitio clínico. Los sujetos serán aleatorizados para recibir ya sea el Tratamiento A, B, C, D, o E durante el primer período del estudio. Después de un reposo farmacológico mínimo de 7 días, cada sujeto se cruzará para recibir un tratamiento alterno. En la terminación del estudio, cada sujeto habrá recibido una dosis única de Tratamiento A, una dosis única de Tratamiento B, una dosis única de Tratamiento C, una dosis única de Tratamiento D, y una dosis única de Tratamiento E.

Número de Secuencia	Tratamiento Período 1	Tratamiento Período 2	Tratamiento Período 3	Tratamiento Período 4	Tratamiento Período 5
1	A	B	C	D	E
2	B	C	D	E	A
3	C	D	E	A	B
4	D	E	A	B	C
5	E	A	B	C	D

La máxima duración del estudio desde la selección a la salida del estudio será aproximadamente 59 días.

Procedimientos de Verificación

Se les pedirá a todos los sujetos afirmar que los criterios de exclusión y restricciones no se han violado desde la selección. Las respuestas de los sujetos serán documentadas.

Una muestra de orina será colectada de todos los sujetos en cada verificación del estudio para análisis de abuso de fármacos (UDS) y alcohol. Si en cualquier momento la prueba de fármaco o alcohol es positiva, el sujeto será suspendido de la participación en el estudio.

Una muestra de orina será colectada de todos los sujetos femeninos para una prueba de embarazo en orina en cada verificación. Esta prueba debe ser negativa para que el sujeto continúe la participación en el estudio.

Los sujetos serán admitidos al centro de investigación en un momento apropiado de la noche previo a la administración del fármaco de estudio para asegurar un mínimo de ayuno de 10 horas. Los sujetos permanecerán en el centro de investigación hasta la terminación de los procedimientos de 24 horas para cada período del estudio y regresarán para visitas ambulatorias en aproximadamente 36, 48, y 72 horas posterior a la dosis en cada período del estudio.

Ayuno/Comidas/Bebidas

Tratamientos con Alimento (A y D)

Un refrigerio opcional será servido en la noche de la verificación. Luego se les requerirá ayunar a todos los sujetos por al menos 10 horas previo al consumo de un desayuno estándar. Los sujetos recibirán un desayuno requerido alto en calorías, alto en grasa estándar de la FDA al comienzo 30 minutos previo a la administración programada de la dosis y al final (última mordida) dentro de 5 minutos previo a la dosificación. Los sujetos ayunarán por 4 horas después. Las comidas estándares serán proporcionadas a aproximadamente 4 y 10 horas después de la administración del fármaco y en tiempos apropiados después. Los menús de comida/refrigerio serán los mismos para todos los períodos del estudio.

El siguiente desayuno alto en grasa (aproximadamente 50% de contenido calórico total de la comida), alto en calorías (aproximadamente 1000 calorías) serán ingerido aproximadamente 30 minutos previo a la administración del fármaco.

2 huevos fritos en mantequilla

2 tiras de tocino

2 rebanadas de pan tostado con mantequilla

4 onzas (113.4 g) de papas ralladas

8 onzas (227.3 ml) de leche entera

Esta comida contiene aproximadamente 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos, y 500-600 calorías de grasa. Una comida equivalente se puede sustituir con la documentación del menú y contenidos calóricos.

Se permitirá agua ad lib durante el estudio excepto por 1 hora previa hasta 1 hora posterior a la dosis.

Tratamientos en Ayuno (B, C, y E)

Se servirá un refrigerio opcional la noche de la verificación. Luego se les requerirá a todos los sujetos ayunar por al menos 10 horas previo a la administración programada de la dosis. Las comidas estándares serán proporcionadas en aproximadamente 4 y 10 horas después de la administración del fármaco y en horas apropiadas después. Los menús de comida/refrigerio serán los mismos para todos los períodos del estudio.

Se permitirá agua ad lib durante el estudio excepto por 1 hora previa hasta 1 hora posterior a la dosis.

Administración del Fármaco

Cada sujeto recibirá la dosis oral de la formulación de naproxeno asignada con 240 mL (8 fl. oz.) de agua de la llave a temperatura ambiente. Los sujetos deben tragarse el medicamento de estudio intacto. El medicamento No deberá ser triturado o masticado. Se realizará una verificación de la boca inmediatamente después de la dosis para asegurar que el medicamento se ha tragado apropiadamente.

Los sujetos permanecerán sentados, excepto como se requiera de otra manera para los procedimientos del estudio o lo necesite el personal, por las primeras 4 horas después de la dosificación. No se dejará acostarse a los sujetos, excepto como se dirija por el personal de la clínica secundario a los eventos adversos, por las primeras 4 horas después de la dosificación.

Muestreo de Sangre, Procesamiento y Envío

Un total de 690 mL (115 x muestras de 6 ml) serán colectados para el análisis PK. Además, aproximadamente 40 mL de sangre serán colectados para la selección y las evaluaciones de laboratorio clínico al final del estudio. El volumen total de sangre colectada no excederá 730 mL.

Las muestras de sangre (1 x 6 mL) serán colectadas en tubos vacutainer que contienen K_2EDTA como un conservador, a 0 (pre-dosis) y a 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.5, 4, 5, 8, 12, 16, 24, 36, 48, y 72 horas después de la dosificación. La muestra de sangre pre-dosis será colectada dentro de 60 minutos previo a cada dosis del fármaco de estudio. Las muestras de sangre de pre-dosis obtenidas de los sujetos de respaldo quiénes son aleatorizados en el estudio pueden exceder la ventana de colección de pre-dosis. Se registrará la hora y fecha de colección para cada muestra.

Las muestras de sangre serán centrifugadas a aproximadamente 3000 rpm por 10 minutos a 4 grados centígrados. Las muestras de plasma resultantes serán recolectadas y transferidas en tubos con tapa de rosca de polipropileno apropiadamente etiquetados. Las muestras PK se colocarán en un congelador de almacenamiento a menos de 20 grados centígrados o inferior dentro de 60 minutos de sangre extraída. Las muestras permanecerán congeladas hasta el ensayo. Una descripción más detallada de los requerimientos de preparación de muestra de plasma se puede proporcionar por el laboratorio analítico. Si se proporciona tal descripción, el método de preparación de muestra

proporcionado por el laboratorio deberá remplazar aquellos proporcionados en este protocolo y la documentación apropiada se deberá colocar en el archivo maestro del estudio.

Las muestras serán transferidas al laboratorio analítico después de la terminación del estudio o mutuamente acordado en puntos temporales durante la conducción clínica del estudio. Previo al envío, las muestras serán apropiadamente envasadas en una nevera Styrofoam® que contiene hielo seco. Se agregará suficiente hielo seco para asegurar que las muestras permanecerán congeladas por al menos 24 horas para envíos locales y por al menos 72 horas para envíos remotos. El envío será acompañado por la documentación que contiene la siguiente información: nombre del producto farmacéutico de estudio, número de protocolo, número de sujetos, y número de muestras incluidas en el envío.

Procedimientos de Final del Estudio

Los signos vitales (presión arterial, frecuencia de pulso, frecuencia de respiración, y temperatura) serán medidos previo a la colección de la muestra de sangre de 72 horas en el Período de Estudio 5. Después de la colección de la muestra de sangre de 72 horas en el Período de Estudio 5, todos los sujetos se someterán a

un examen físico y ECG. El ECG será realizado después que el sujeto ha estado en posición supina por un mínimo de 5 minutos. La sangre y orina serán colectadas para las mismas pruebas de hematología, química, y análisis de orina realizadas durante la selección. Cuando sea posible, los procedimientos de final del estudio serán realizados en el caso de una terminación temprana del sujeto del estudio.

Monitoreo de Seguridad y Procedimientos

En la selección, previo a cada administración de naproxeno, y en la visita de final del estudio (previo a la última colección de sangre PK), los siguientes signos vitales se medirán:

presión arterial

frecuencia de pulso

frecuencia de respiración

temperatura

Para propósitos de calificar cualquier sujeto dado para la participación en el estudio, los signos vitales fuera de rango se pueden repetir una vez.

A aproximadamente 2, 4, 24 y 72 horas después de cada dosis del fármaco de estudio se colectarán los siguientes signos vitales:

presión arterial

frecuencia de pulso

Se pueden realizar mediciones de signos vitales adicionales como se considere médicamente necesario por el personal de investigación. Todas las mediciones de signos vitales serán tomadas después que el sujeto ha completado una posición sentada de mínimo 3 minutos.

Los sujetos serán monitoreados estrechamente durante cada período de confinamiento en la instalación de investigación. Los sujetos permanecerán sentado, excepto como se requiera de otra manera para los procedimientos del estudio o el personal lo necesite, por las primeras cuatro horas después de la dosificación. En caso de que se presente necesidad de moverse durante las primeras cuatro horas después de cada dosis, los sujetos pueden ser acompañados a tales procedimientos o actividades por el personal de investigación como se considere médicamente necesario.

Los sujetos serán instruidos para informar al médico del estudio y/o personal de investigación de cualquiera de los eventos adversos (AEs) que se presente en cualquier momento durante el estudio.

El personal de emergencia médica capacitado en apoyo vital cardiaco avanzado estará en el lugar para monitorear los sujetos durante el período de confinamiento en el centro de investigación. El equipo

médico de emergencia incluyendo, pero no limitado a equipo de entubación y oximetría de pulso se deberá mantener en el lugar para administrar atención médica apropiada que se requiera. Un médico permanecerá en el lugar por un mínimo de 4 horas después de cada administración de dosis y estará inmediatamente disponible por teléfono celular o localizador personal después.

EVENTOS ADVERSOS

Los sujetos serán monitoreados para cualquiera de los eventos adversos desde el comienzo del confinamiento hasta la visita final del estudio. El Investigador o una persona designada médicamente calificada revisará cada evento y evaluará su relación con el fármaco de estudio. Cada signo o síntoma será graduado para severidad, y la fecha y hora de comienzo, se registrarán el cese y resolución. El tratamiento de cualquiera de las reacciones adversas será evaluado y manejado por un médico, ya sea en el lugar del estudio o en una sala de emergencias de hospital cercano, como sea apropiado.

Definiciones

Evento Adverso (AE)

Un AE es cualquier ocurrencia médica inconveniente

en un paciente o sujeto de investigación clínica administrado con un producto farmacéutico que no necesariamente tiene una relación causal con el producto. Un AE, por lo tanto, puede ser cualquier signo desfavorable o no propuesto (incluyendo un nuevo hallazgo de laboratorio anormal clínicamente importante), síntoma, o enfermedad, temporalmente asociado con el producto, si o no relacionado con el producto.

Los resultados anormales de los procedimientos de diagnóstico, incluyendo hallazgos de laboratorio, se consideran AEs si la anormalidad:

resulta en el retiro del estudio

está asociada con un evento adverso serio (SAE)

está asociada con síntomas o signos clínicos

está considerada por el médico como de significancia clínica

La relación con el tratamiento de estudio se caracteriza como:

TÉRMINO	DEFINICIÓN	ACLARACIÓN
No relacionado	Esta categoría se aplica a aquellos eventos adversos los cuales, después de la consideración cuidadosa, son claramente e incontrovertidamente debido a causas extrañas (enfermedad, medio ambiente, etc.)	
Posiblemente	Esta categoría se aplica a aquellos eventos adversos los cuales, después de la consideración médica cuidadosa en el momento que se evaluaron, aparece una conexión con la administración del Producto Farmacéutico de Investigación (IMP) poco probable pero no se puede descartar con certeza.	Una experiencia adversa se puede considerar posiblemente relacionada si o cuando (al menos dos de los siguientes): Sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del Producto Farmacéutico de Investigación (IMP). No puede haber sido fácilmente producida por el estado clínico del sujeto, factores ambientales o tóxicos, u otros modos de terapia administrados al sujeto. Sigue un patrón de respuesta conocido para el IMP.
Probablemente	Esta categoría se aplica a aquellos eventos adversos los cuales, después de la consideración médica cuidadosa en el momento que se evaluaron, se sienten con un alto grado de certeza para estar relacionados con el IMP.	Una experiencia adversa se puede considerar posiblemente relacionada si o cuando (al menos tres de los siguientes): Sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del IMP. No puede ser razonablemente explicada por las características conocidas del estado clínico del sujeto, factores ambientales o tóxicos, u otros modos de terapia administrados al sujeto. Desaparece o disminuye por el cese o reducción de la dosis. Hay excepciones importantes cuando un evento adverso no desaparece en la suspensión del fármaco, aún claramente existe relación con el fármaco.

Eventos Adversos Serios (SAE)

Un AE serio (SAE) es cualquier ocurrencia médica inconveniente que a cualquier dosis:

Resulta en la muerte

Es amenazador de vida

Requiere hospitalización interna o prolongación de hospitalización existente

Resulta en discapacidad/incapacidad persistente o significativa

Es una anomalía congénita

Es un evento médico importante

El juicio médico y científico se deberá ejercer en decidir si es apropiado considerar otras situaciones serias, tales como eventos médicos importantes que pueden no ser inmediatamente amenazadores de vida o resultar en muerte u hospitalización pero pueden arriesgar al sujeto o pueden requerir intervención para prevenir otro de los resultados listados en la definición anterior.

Los ejemplos de tales eventos son tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en casa para broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas, o convulsiones que no resultan en hospitalización, o desarrollo de dependencia de fármacos o abuso de fármacos.

Una admisión electiva al hospital para tratar una afección presente antes de la exposición al fármaco de estudio, o una admisión al hospital para una evaluación de diagnóstico de un AE, no calificar la afección o evento como un SAE.

Un embarazo recientemente diagnosticado en un sujeto quién ha recibido un fármaco de estudio no se considera un SAE a menos que se sospeche que el fármaco de estudio interactuó con un método anticonceptivo y condujo al embarazo. Una anomalía congénita en un lactante nacido de una madre quién estuvo expuesta al fármaco de estudio durante el embarazo es un SAE.

El Investigador debe reportar todos los SAEs inmediatamente, y no más tarde de 24 horas después de la primera toma de conciencia del evento completando el formato de SAE.

En el momento de la primera notificación de un SAE, la siguiente información se deberá proporcionar por el lugar del estudio, si está disponible:

Número de estudio e iniciales del sujeto

Fecha de nacimiento del sujeto

Género del sujeto

Fecha de la primera dosis del(los) fármaco(s)

de estudio

Fecha de la última dosis del(los) fármaco(s) de estudio, si es aplicable

Término de AE

Hora y fecha de la ocurrencia del evento

Una breve descripción del evento, resultado hasta la fecha, y cualquiera de las acciones tomadas

Los criterios de gravedad que se cumplieron

Medicamento concomitante al comienzo del evento

Información relevante del historial médico

Hallazgos relevantes de la prueba de laboratorio

Opinión del Investigador de la relación con el fármaco de estudio ("¿Existe una posibilidad razonable que el fármaco de estudio causó el SAE? ¿Si o no?).

Si y cuando la asignación de tratamiento del sujeto fue descubierta

Cualquier información relevante ausente o adicional concerniente con el AE serio (o no esperado) se deberá proporcionar en un reporte de seguimiento por escrito.

Se requiere que el investigador cumpla con las

regulaciones aplicables con respecto a la notificación de su IRB o IEC.

Embarazo

Todas las mujeres con potencial reproductivo quiénes participan en el ensayo deberán ser aconsejadas sobre la necesidad de practicar el control de natalidad adecuado y sobre la importancia de evitar el embarazo durante la participación en el estudio. Las mujeres se deberán instruir para hacer contacto con el investigador o personal del estudio inmediatamente si se sospecha o ocurre el embarazo.

Cualquier AE será seguido para una resolución satisfactoria, hasta que llegue a ser estable, o hasta que se pueda explicar por otras causas conocidas (es decir, la medicación o condición concurrente) y el juicio clínico indique que la evaluación adicional no es garantizada. Todos los hallazgos relevantes para el resultado final de un AE se deben reportar en el registro médico del sujeto.

CONSIDERACIONES GENERALES

Principios Básicos

Esta investigación será realizada de conformidad con el protocolo, buenas prácticas clínicas (GCPs), y requerimientos regulatorios aplicables incluyendo directrices de investigación clínica establecidas por los Principios Básicos definidos en la U.S. 21 CFR Partes 50, 56, y 312 y los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (versión revisada Seúl 2008).

Consejo de Revisión Institucional

Este protocolo será revisado por un IRB apropiado y la inscripción en el estudio no comenzará hasta que el Consejo haya aprobado el protocolo o una modificación del mismo. El Consejo está constituido y opera de conformidad con los principios y requerimientos descritos en el Código de Regulaciones Federales de Estados Unidos (21 CFR Parte 56).

Consentimiento Informado

El consentimiento informado por escrito será obtenido de cada sujeto previo a realizar cualquiera de las evaluaciones de valor basal específicas del estudio. El documento de consentimiento informado se prepara por el Investigador o persona asignada, sujeto a revisión y aprobación por el Patrocinador, y transmitido a un IRB

calificado para revisión final y aprobación. El documento aprobado por el IRB debe contener, como mínimo, los ocho elementos básicos del consentimiento informado. Solamente el Documento de Consentimiento Informado aprobado por el IRB más reciente se debe usar para el consentimiento de los sujetos del estudio prospectivo. Una copia del documento de consentimiento informado firmado y fechado se dará al sujeto y el original se retiene por el Investigador/lugar.

Indicaciones para el Retiro del Sujeto

Los sujetos estarán libres de retirarse en cualquier momento por cualquier razón, o pueden ser retirados si es necesario, para proteger su salud y seguridad o la integridad de los datos del estudio. El reporte final incluirá las razones de los retiros.

Terminación del Estudio

El Investigador Principal se reserva el derecho de terminar el estudio en beneficio de la seguridad y bienestar del sujeto. El Patrocinador se reserva el derecho de terminar el estudio en cualquier momento por razones administrativas.

Documentación

Todos los documentos que pertenecen al estudio,

incluyendo una copia del protocolo aprobado, copia del documento de consentimiento informado y documentos de la Ley de Transferencia y Responsabilidad de los Seguros Médicos (HIPAA), formatos de reporte de caso completado (donde sean aplicables), registros de retención y contabilidad del fármaco, y otros documentos relacionados con el estudio serán retenidos en los archivos permanentes del lugar del estudio. Estarán disponibles para inspección en cualquier momento por el Patrocinador o la FDA. Según 21 CFR 312, la retención de registro para este estudio se requiere por un período de 2 años después de la fecha en la cual este agente de estudio es aprobado por la FDA para los propósitos de mercadotecnia que fueron el objeto de esta investigación; o, si ninguna solicitud será presentada o si la solicitud no es aprobada para tal indicación, hasta 2 años después de la fecha en la cual el estudio completo (no solamente la porción del estudio del Investigador, si está involucrado más de un investigador) se completa, termina, o suspende, y la FDA es notificada.

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICOS

Metodología Analítica

Una validación completa de un ensayo de LC-MS-MS

sensible para naproxeno en plasma, incluyendo precisión, exactitud, reproducibilidad, y selectividad, será proporcionada al Patrocinador. El reporte de validación incluirá la estabilidad de las muestras congeladas, límite de cuantificación, recuperación, y tablas de resumen de Watson LIMS. Serán analizadas las muestras de todos los sujetos evaluables que completaron al menos un período de estudio.

Análisis Farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos para naproxeno serán calculados usando análisis no compartimental. Los siguientes parámetros farmacocinéticos serán determinados:

La concentración máxima en plasma (C_{max}) y tiempo para C_{max} (T_{max}) se tomarán directamente de los datos. La constante de velocidad de eliminación, λ_z, será calculada como la negativa de la inclinación del segmento de logaritmo lineal terminal de la curva de concentración en plasma-tiempo; el intervalo de datos que se usa será determinado por la inspección visual de una gráfica logarítmica de concentración contra tiempo. La vida media de eliminación ($T_{1/2}$) será calculada de acuerdo con la siguiente ecuación

$$T_{1/2} = 0.693/\lambda_z$$

El área bajo la curva para la muestra final con una concentración mayor que LOQ ($AUC_{última}$) será calculada usando el método trapezoidal lineal y extrapolada a infinito usando:

$$AUC_{inf} = AUC_{última} + C_{última}/\lambda_z$$

donde $C_{última}$ es la concentración final ≥ LOQ.

Todos los sujetos evaluables que completaron al menos un período de estudio serán incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico. Los cálculos farmacocinéticos serán realizados usando software apropiado, por ejemplo WinNonlin (Pharsight Corporation) y/o SAS® para Windows® (SAS Institute).

La biodisponibilidad relativa de la formulación de prueba de naproxeno será evaluada bajo condiciones en ayuno y con alimento usando $AUC_{última}$ y AUC_{inf} después de los 2 x 200 mg tratamientos (Tratamiento A-con alimento, Tratamiento B-en ayuno), en comparación con el 1 x 500 mg tratamiento de Naprosyn (Tratamiento D-con alimento, Tratamiento E-en ayuno). La biodisponibilidad relativa será calculada para los sujetos individuales de acuerdo con la siguiente ecuación,

F = [Dosis(ref)*AUC(prueba)]/[Dosis(prueba)*AUC(ref)],

donde Dosis(ref) = 500 mg, Dosis(prueba) = 400 mg, AUC(prueba) = $AUC_{última}$ o AUC_{inf} después de la administración de la formulación de prueba, y AUC(ref) =

$AUC_{última}$ o AUC_{inf} después de la administración del producto de referencia. Los tratamientos en ayuno y con alimento serán evaluados separadamente y las estimaciones de biodisponibilidad bajo cada condición serán resumidas usando estadísticas descriptivas.

La proporcionalidad de la dosis de naproxeno en la formulación de prueba será evaluada usando los datos adquiridos después de la administración del Tratamiento B (2 x 200 mg, en ayuno) y Tratamiento C (1 x 200 mg, en ayuno). Los parámetros de exposición farmacocinéticos C_{max}, $AUC_{última}$, y AUC_{inf} para sujetos individuales serán normalizados por la dosis dividiendo por la dosis administrada (200 mg o 400 mg). Los parámetros normalizados por la dosis luego serán comparados usando un modelo ANOVA, como se describe en la Sección 8.3.

Análisis Estadísticos

La comparación de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente C_{max}, $AUC_{última}$, y AUC_{inf} para naproxeno a través de los tratamientos será realizada usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) y el procedimiento de pruebas t de un lado. El modelo ANOVA incluirá factores para secuencia, sujetos dentro de la secuencia, tratamiento, y período. Las relaciones de las medias geométricas (prueba para

referencia) e intervalos de confidencia de 90% serán reportadas. Los análisis estadísticos serán realizados usando software apropiado, por ejemplo, WinNonlin (Pharsight Corporation) y/o SAS® para Windows® (SAS Institute).

SUMINISTROS DE FÁRMACO

Se suministrarán las cantidades suficientes de la formulación del fármaco de estudio para permitir la terminación de este estudio. Las formulaciones del fármaco de estudio de cápsulas de naproxeno de 200 mg y tabletas de Naprosyn® de 500 mg serán enviadas al lugar de investigación clínica de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándares (SOPs). No se requerirá la retención de muestras de naproxeno de investigación. En la recepción de los productos farmacéuticos del estudio, los suministros serán inventariados y almacenados en un área de acceso limitado, ambientalmente controlada y segura. Los números de lote de los fármacos junto con las fechas de vencimiento (donde esté disponible) serán registrados y las copias del Certificado de Análisis (donde esté disponible) serán mantenidas en archivo.

Los registros serán mantenidos de la recepción y dispensación de los fármacos suministrados. En la conclusión del estudio, cualquier fármaco de estudio no usuario será devuelto al patrocinador o destruido por el lugar de acuerdo

con la autorización escrita por el patrocinador y las regulaciones federales y estatales aplicables.

ASUNTOS ADMINISTRATIVOS

El Investigador es referido al inserto del envase de Naprosyn®, información proporcionada durante la visita de inicio del estudio, información proporcionada por el monitor del estudio, y Directrices de ICH para la Buena Práctica Clínica para Información con respecto al fármaco de estudio, detalles, o consideraciones generales que se siguen durante el transcurso de este estudio.

PROGRAMA DE EVENTOS

PROCEDIMIENTO	SELECCIÓN	ESTUDIO	FINAL DEL ESTUDIO
Consentimiento informado	X		
Historiales médicos y de medicamentos	X	X	
ECG	X		X
Signos vitales	X	X	X
Examen físico	X		X
Bioquímica, hematología, análisis de orina	X		X
Serología	X		
Análisis farmacológico en orina	X	X	
Análisis farmacológico en orina y alcohol			
Prueba de embarazo (sujetos femeninos)	X	X	
Desayuno alto en calorías, alto en grasa, estándar[1]		X	
Administración del fármaco		X	
Colección de muestra de sangre para análisis farmacocinético		X	
Eventos adversos		X	X

[1] Tratamientos A y D solamente
Hacer referencia al texto del protocolo para detalles.

Ejemplo 16:

Este Ejemplo describe un Estudio Controlado por Activo y Placebo, de Grupo Paralelo, de Dosis Única, Doble Ciego, Aleatorizado, Fase 2 de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno para el Tratamiento de Dolor Después de la Remoción Quirúrgica de Terceros Molares Impactados.

El estudio de eficacia fase II descrito en este ejemplo usa Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg manufacturadas como se describe en el Ejemplo 13.

OBJETIVOS:

El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia analgésica y seguridad de las Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno en comparación con el placebo en sujetos con dolor dental agudo después de la extracción del tercer molar. El objetivo secundario de este estudio es evaluar el tiempo para el comienzo de analgesia para Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno en comparación con la formulación estándar de Naprosyn.

NÚMERO DE SUJETOS:

Inscripción planificada (y/o terminación): Aproximadamente 250 sujetos (50 en cada grupo de tratamiento) serán inscritos.

POBLACIÓN DE SUJETOS:

Criterios de Inclusión:

Un sujeto será elegible para la entrada al estudio si se cumplen todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Es hombre o mujer ≥18 y ≤50 años de edad.
2. Requiere la extracción de 2 o más terceros molares. Al menos 1 de los terceros molares debe ser un molar mandibular completamente o parcialmente impactado en el hueso. Si solamente 2 molares son removidos, entonces deben ser ipsilaterales.
3. Experimenta intensidad de dolor moderado a severo dentro de 6 horas después de la cirugía, como se mide por un registro de Escala Análoga Visual (VAS) de ≥50 mm en una escala de 100 mm.
4. Tiene un peso corporal de ≥45 kg y un índice de masa corporal (BMI) ≤35 kg/m^2.
5. Si es mujer y con potencial reproductivo, no está en lactancia materna y no embarazada (tiene resultados de prueba negativa de embarazo en la selección [suero] y en el día de la cirugía previo a la cirugía [orina]).
6. Si es mujer, ya sea no está con potencial reproductivo (definido como postmenopausia por al menos 1 año o quirúrgicamente estéril [ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral, o

histerectomía]) o que práctica 1 de los siguientes métodos médicamente aceptables de control de natalidad:

a. Métodos hormonales tales como anticonceptivos orales, implantables, inyectables o transdérmicos por un mínimo de 1 ciclo completo (con base en el período de ciclo menstrual usual del sujeto) antes de la administración del fármaco de estudio.

b. Abstinencia total de relaciones sexuales (desde la última menstruación antes de la administración del fármaco de estudio).

c. Dispositivo intrauterino (DIU).

d. Método de doble barrera (preservativos, esponja, diafragma, o anillo vaginal con cremas o jaleas espermicidas).

7. Está con buena salud, en la opinión del investigador.

8. Es capaz de proporcionar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y capaz de entender los procedimientos y requerimientos del estudio.

9. Debe firmar y fechar voluntariamente un formato de consentimiento informado (ICF) que es aprobado por

un Consejo de Revisión Institucional (IRB) previo a la conducción de cualquier procedimiento del estudio.

10. Está dispuesto y es capaz de cumplir con los requerimientos del estudio (incluyendo dieta y restricciones de fumar), completar las evaluaciones de dolor, permanecer en el lugar del estudio durante la noche, y volver para el seguimiento 7 ± 2 días después de la cirugía.

Criterios de Exclusión:

Un sujeto no será elegible para la entrada en el estudio si se cumplen algunos de los siguientes criterios de exclusión:

1. Tiene un historial conocido de reacción alérgica o intolerancia clínicamente significativa a acetaminofeno, aspirina, o cualquier fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAIDs, incluyendo naproxeno); historial de broncoespasmo inducido por NSAID (sujetos con la triada de asma, pólipos nasales, y rinitis crónica están en riesgo mayor de broncoespasmo y deberán ser considerados cuidadosamente); o hipersensibilidad, alergia, o reacción significativa a medicinas sulfamida (incluyendo sulfonamida), ingredientes del fármaco

de estudio, o cualquiera de otros fármacos usados en el estudio incluyendo anestésicos y antibióticos que se pueden requerir en el día de la cirugía.

2. Tiene prueba positiva ya sea en el análisis farmacológico en orina o en la prueba de analizador de aliento para alcohol. Los sujetos quiénes tienen prueba positiva en la selección solamente y pueden producir una prescripción para el medicamento de su médico, se pueden considerar para la inscripción al estudio a la discreción del investigador.

3. Tiene historial conocido o sospechoso de alcoholismo o mal uso o abuso de fármaco dentro de 2 años de la selección o evidencia de tolerancia o dependencia física antes de la dosificación con el fármaco de estudio.

4. Ha recibido o requerirá algún medicamento (excepto anticonceptivos hormonales, vitaminas, o suplementos nutricionales) dentro de 5 vidas medias (o, si la vida media es desconocida, dentro de 48 horas) antes de la dosificación con el fármaco de estudio.

5. Tiene una enfermedad cardiaca, respiratoria, neurológica, inmunológica, hematológica, o renal inestable clínicamente significativa o cualquier otra afección que, en la opinión del investigador,

podrá comprometer el bienestar del sujeto, capacidad de comunicarse con el personal del estudio, o de otra manera contraindicar la participación en el estudio.

6. Tiene un historial o diagnóstico actual de un trastorno psiquiátrico significativo que, en la opinión del investigador, podría afectar la capacidad del sujeto para cumplir con los requerimientos del estudio.

7. Está recibiendo quimioterapia sistemática, tiene una malignidad activa de cualquier tipo, o ha sido diagnosticado con cáncer con 5 años de la selección (excluyendo carcinoma de célula basal o escamosa de la piel).

8. Tiene un historial de evento gastrointestinal (GI) clínicamente significativo (opinión del investigador) dentro de 6 meses antes de la selección o tiene algún historial de úlceras pépticas o gástricas o sangrado GI.

9. Tiene una afección médica o quirúrgica del sistema renal o GI que significativamente puede alterar la absorción, distribución, o excreción de cualquier sustancia farmacológica.

10. Es considerado por el investigador, por cualquier razón (incluyendo, pero no limitado a, los riesgos

descritos como precauciones, advertencias, y contraindicaciones en la versión actual del Manual del Investigador [IB] para Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno), que es un candidato inadecuado para recibir el fármaco de estudio.

11. Tiene historial de uso crónico (definido como uso diario para > 2 semanas) de NSAIDs, opiatos, o glucocorticoides (excepto esteroides nasales inhalados y corticoesteroides tópicos), para cualquier afección dentro de 6 meses antes de la dosificación con el fármaco de estudio. Se permitió la aspirina a una dosis diaria de ≤325 mg para profilaxis cardiovascular (CV) si el sujeto ha estado en un régimen de dosis estable por ≥30 días antes de la selección y no ha experimentado algún problema médico relevante.

12. Tiene una enfermedad renal o hepática significativa, como se indica por la evaluación de laboratorio clínico (resultados ≥3 veces el límite superior de lo normal [ULN] para cualquier prueba de función hepática, incluyendo aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], y lactato deshidrogenasa, o creatinina ≥1.5 veces el ULN) o tiene cualquiera de los hallazgos de laboratorio clínicamente significativos en la

selección que en la opinión del investigador contraindican la participación en el estudio.

13. Tiene dificultades significativas para tragar las cápsulas o es incapaz de tolerar el medicamento oral.

14. Previamente participó en otro estudio de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno, o recibió cualquier fármaco de investigación o dispositivo o terapia de investigación dentro de 30 días antes de la selección.

DISEÑO:

Este es un estudio controlado por activo y placebo, de grupo paralelo, de dosis única, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (dosis de 200 mg y 400 mg) en sujetos con dolor dental post-operatorio. Los sujetos elegibles completarán todos los procedimientos de selección dentro de 28 días antes de la cirugía.

En la selección, los sujetos proporcionarán consentimiento informado por escrito para participar en el estudio antes de que se complete cualquiera de las evaluaciones o procedimientos específicos del protocolo. En el Día 1, los sujetos quiénes continúan siendo elegibles para la participación en el estudio después de completar las

evaluaciones y procedimientos de selección se someterán a la extracción de 2 o más terceros molares. Al menos 1 de los terceros molares debe ser un molar mandibular completamente o parcialmente impactado al hueso. Si solamente son removidos 2 molares, entonces deben ser ipsilaterales. Todos los sujetos recibirán anestesia local (2% lidocaína con 1:100,000 epinefrina). Se permitirá óxido nitroso a la discreción del investigador. Los sujetos quiénes experimentan intensidad de dolor moderado a severo (un registro de ≥50 mm en un VAS de 100 mm) dentro de 6 horas después de la cirugía y quiénes continúan cumpliendo todos los criterios de entrada en el estudio serán aleatorizados en una relación 1:1:1:1:1 para recibir 1 dosis oral de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (200 mg o 400 mg), tabletas de Naprosyn (250 mg o 500 mg), o placebo. El fármaco de estudio será administrado por una tercera persona dosificadora, al descubierto quién no conducirá algunas evaluaciones de eficacia o seguridad.

Los sujetos evaluarán su intensidad de dolor de valor basal (VAS) antes de recibir el fármaco de estudio (predosis, Tiempo 0) y su intensidad de dolor (VAS) y alivio de dolor (escala categórica de 5 puntos) en los siguientes puntos temporales: 15, 30, y 45 minutos y 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 12 horas después del Tiempo 0; e inmediatamente antes de la primera dosis de medicación de rescate. Se utilizará el método de 2 cronómetros para

registrar el tiempo de alivio de dolor perceptible y tiempo de alivio de dolor significativo, respectivamente. Los sujetos completarán una evaluación global de fármaco de estudio 12 horas después del Tiempo 0 o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate (cualquiera que ocurra primero). Los signos vitales serán registrados después que el sujeto ha estado en posición sentada por 5 minutos en los siguientes tiempos: antes de la cirugía, antes del Tiempo 0, 12 horas después del Tiempo 0, y/o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate. Los eventos adversos (AEs) serán monitoreados y registrados desde el momento de la firma del ICF hasta la Visita de Seguimiento (o Visita de Terminación Temprana). Durante las 12 horas después del Tiempo 0, los sujetos completarán las evaluaciones de eficacia y seguridad. Los sujetos permanecerán en el lugar del estudio durante la noche y serán dados de alta en la mañana del Día 2. En el alta del lugar del estudio, a los sujetos se les dará un diario para registrar los medicamentos concomitantes tomados y AEs experimentados después del alta.

El acetaminofeno (1000 mg) será permitido como el medicamento de rescate inicial. Los sujetos serán alentados a esperar al menos 60 minutos después de recibir el fármaco de estudio antes de tomar el medicamento de rescate. El medicamento de rescate analgésico adicional se puede administrar a la discreción del investigador si el

medicamento de rescate especificado por el protocolo se considera inadecuado. A los sujetos no se les permite tomar medicamento (excepto anticonceptivos hormonales, vitaminas, suplementos nutricionales, y fármaco de estudio) dentro de 5 vidas medias (o, si la vida media es desconocida, dentro de 48 horas) antes de la dosificación con fármaco de estudio hasta el alta del estudio (Día 2). Otras restricciones incluyen las siguientes: está prohibido tomar alcohol desde 24 horas antes de la cirugía hasta la dada de alta en el Día 2; nada por vía oral (NPO) desde la media noche antes de la cirugía hasta 1 hora después de la cirugía; solamente se permiten líquidos claros partiendo 1 hora después de la cirugía hasta 1 hora después de la dosificación; y adelanto de la dieta 1 hora después de la dosificación de acuerdo con la práctica estándar.

En el alta del lugar del estudio, los sujetos pueden ser prescritos con medicamento para el dolor para uso en casa de acuerdo con la práctica estándar del lugar del estudio. En el Día 8 (± 2 días), los sujetos regresarán al lugar del estudio para una evaluación física confirmatoria abreviada y medicamento concomitante y evaluaciones de AE.

FÁRMACO DE ESTUDIO:

Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (200 mg) para administración oral en una dosis única ya sea de 200 mg

(1 cápsula) o 400 mg (2 cápsulas)

PRODUCTOS DE REFERENCIA:

Tabletas de Naprosyn (250 mg y 500 mg)

Cápsula de placebo

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

Los sujetos elegibles que cumplen todos los criterios de entrada al estudio serán aleatorizados para recibir 1 de los siguientes tratamientos:

Tratamientos	Dosis
Naproxeno 200 mg	• Una Cápsula de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg • Dos cápsulas de placebo
Naproxeno 400 mg	• Dos Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg • Una cápsula de placebo
Naprosyn 250 mg	• Una tableta de Naprosyn de 250 mg • Dos cápsulas de placebo
Naprosyn 250 mg	• Una tableta de Naprosyn de 500 mg • Dos cápsulas de placebo
Placebo	• Tres cápsulas de placebo

DURACIÓN DEL ESTUDIO:

Hasta aproximadamente 5 semanas para cada sujeto, incluyendo un período de selección de 4 semanas y una Visita de Seguimiento posterior al tratamiento aproximadamente 1 semana después de la dosificación con el fármaco de estudio.

LUGARES O PAÍSES DE INVESTIGACIÓN:

Dos lugares de estudio en los Estados Unidos (US).

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO:

Criterios de valoración de Eficacia:

El criterio de valoración de eficacia primaria es la suma del alivio de dolor total (TOTPAR) durante 0 a 12 horas (TOTPAR-12) después del Tiempo 0.

Los criterios de valoración secundarios son los siguientes:

- TOTPAR durante 0 a 4 horas (TOTPAR-4) y durante 0 a 8 horas (TOTPAR-8) después del Tiempo 0.
- Diferencia de intensidad de dolor de VAS (VASPID) en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Tiempo al comienzo de analgesia (medido como tiempo al alivio de dolor perceptible confirmado por el alivio de dolor significativo).
- Registro de intensidad de dolor de VAS en cada punto temporal programado.
- Diferencia de intensidad de dolor sumada de VAS (VASSPID) durante 0 a 4 horas (VASSPID-4), durante 0 a 8 horas (VASSPID-8), y durante 0 a 12 horas (VASSPID-12) después del Tiempo 0.
- Diferencia de intensidad y alivio de dolor sumada (suma de TOTPAR y VASSPID [SPRID]) durante 0 a 4 horas (SPRID-4), durante 0 a 8 horas (SPRID-8), y durante 0 a 12 horas (SPRID-12) después del Tiempo

0.

- Registro de alivio de dolor en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Alivio de dolor pico.
- Tiempo al alivio de dolor pico.
- Tiempo al primer alivio de dolor perceptible.
- Tiempo al alivio de dolor significativo.
- Proporción de sujetos que usan medicamento de rescate.
- Tiempo al primer uso de medicamento de rescate (duración de analgesia).
- Evaluación global del paciente del fármaco de estudio.

Criterios de Valoración de Seguridad:

Los criterios de valoración de seguridad son la incidencia de AEs surgidos durante el tratamiento (TEAEs) y cambios en las mediciones de signos vitales.

RESUMEN DE MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Poblaciones de Análisis:

Las poblaciones de análisis incluyen las siguientes:

- La población de intención de tratar (ITT) consistirá de todos los sujetos quiénes son

tratados con el fármaco de estudio y quiénes tienen al menos 1 evaluación de alivio de dolor después del Tiempo 0. La población de ITT es la población primaria para el análisis de eficacia.

- La población según el protocolo (PP) consistirá de todos los sujetos de ITT quiénes permanecen en el estudio por al menos 12 horas de tratamiento y quiénes no incurren en una violación de protocolo mayor que podría desafiar la validez de sus datos. Esta población será utilizada para evaluar la sensibilidad del análisis de eficacia primaria.
- La población de seguridad incluirá todos los sujetos quiénes son tratados con el fármaco de estudio. La población de seguridad es la población para todas las evaluaciones de seguridad.

Características del Sujeto:

Las características demográficas y de valor basal (incluyendo edad, sexo, raza, peso, altura, BMI, historial médico, duración de la cirugía, y valores basales de variables de eficacia) serán resumidas para cada grupo de tratamiento y para la población en general por estadísticas descriptivas. No se realizarán análisis estadísticos formales.

Análisis de Eficacia:

La hipótesis nula en este estudio es que TOTPAR-12 para placebo es igual a TOTPAR-12 para la dosis de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 400 mg. Se analizará usando modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), los cuales incluyen el efecto del tratamiento y covariantes significativas. El efecto de las covariantes potenciales, tales como sexo, intensidad de dolor de valor basal, y clasificación de trauma quirúrgico, se evaluarán usando modelos de ANCOVA apropiados. El análisis se basará en una prueba de 2 lados como el nivel de significancia de 0.05.

Otras comparaciones entre los regímenes de tratamiento, incluyendo la dosis de 200 mg de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno contra placebo, tabletas de Naprosyn de 250 mg contra placebo, y tabletas de Naprosyn de 500 mg contra placebo, serán consideradas secundarias. Ningún ajuste de valor P se hará para múltiples criterios de valoración o múltiples comparaciones. Cada criterio de valoración de eficacia será resumido descriptivamente por grupo de tratamiento.

Para los criterios de valoración secundarios ordinales tal como alivio de dolor en cada punto temporal programado, alivio de dolor pico, y evaluación global del fármaco de estudio, se proporcionarán resúmenes descriptivos para incluir el número y porcentaje de sujetos con cada

categoría para cada grupo de tratamiento. Se proporcionarán valores *P* nominales de las pruebas exactas de Fisher (o pruebas chi-cuadrado, como sea apropiado) que comparan el grupo de placebo con otros grupos de tratamiento, pero no se extraerán inferencias estadísticas formales sobre la base de estas pruebas.

Para cada criterio de valoración de tiempo para el evento, se utilizará el método de Kaplan-Meier para evaluar el efecto del tratamiento. El tiempo al comienzo de analgesia (medido como el tiempo al alivio de dolor perceptible confirmado por el alivio de dolor significativo) se basará en los datos colectados usando el método de 2 cronómetros. El tiempo al comienzo de analgesia se censuró por la derecha a 12 horas para sujetos quiénes no experimentaron tanto alivio de dolor perceptible como alivio de dolor significativo durante el intervalo de 12 horas después del Tiempo 0. Para el tiempo al comienzo de analgesia, las comparaciones de interés serán el grupo de tratamiento con Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg contra el grupo de Naprosyn de 250 mg y el grupo de tratamiento con Nanoformulación de Naproxeno de 400 mg contra el grupo de Naprosyn de 500 mg. La tabla de resumen proporcionará el número de sujetos analizados, el número de sujetos censurados, estimaciones para los cuartiles, e intervalos de confidencia de 95% (CIs) para la mediana estimada y las estimaciones medias restringidas. Los

valores *P* de las pruebas de rango logarítmico o Wilcoxon (como sea apropiado) también se usarán para examinar el efecto del tratamiento. Los modelos de riesgo proporcional a Cox se usarán para explorar tales covariantes potenciales como sexo, intensidad de dolor de valor basal, y clasificación de trauma quirúrgico, si es apropiado.

Para la proporción de sujetos que usan medicamento de rescate, se utilizará un modelo de regresión logística que se ajusta para la intensidad de dolor de valor basal, si es apropiado, para evaluar el efecto del tratamiento. El análisis de subgrupo por sexo se puede realizar si se confirma que es una covariante estadísticamente significativa para TOTPAR-12. Los valores de valor basal se definen como las últimas mediciones tomadas antes de la dosificación con un fármaco del estudio.

Para la intensidad de dolor, las observaciones ausentes serán imputadas usando observación de valor basal llevada a cabo (BOCF) par sujetos quiénes se retiran del estudio debido a la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco de estudio. La imputación de BOCF se aplicará en lugar de todas las evaluaciones programadas después del tiempo de terminación temprana debido a la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco de estudio usando la observación de valor basal tomada antes del Tiempo 0.

Para sujetos quiénes se retiran del estudio debido

a razones diferentes de la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco de estudio, las observaciones ausentes para la intensidad de dolor y alivio de dolor se imputarán usando última observación llevada a cabo (LOCF). La imputación de LOCF se aplicará en lugar de todas las evaluaciones programadas después del tiempo de terminación temprana debido a razones diferentes de la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco.

Para sujetos quiénes toman alguna dosis de medicamento de rescate, se ignorarán las mediciones subsecuentes después de la primera dosis de medicamento de rescate. En su lugar, todas las evaluaciones programadas después de la primera dosis de medicamento de rescate se imputarán usando BOCF, usando la observación de valor basal tomada antes del Tiempo 0. Los puntos de datos ausentes únicos serán imputados usando interpolación lineal, si no ocurren al final del estudio. Para otras condiciones antes de la terminación temprana o medicamento de rescate, los datos ausentes serán imputados usando LOCF.

Análisis de Seguridad:

Los listados de datos serán proporcionados para datos de seguridad específicos del protocolo. El Diccionario Médico para las Actividades Regulatorias (MedDRA) (versión 9.1 o mayor) se utilizará para clasificar todos los

AEs con respecto a la clase de órgano de sistema y término preferido. Los resúmenes de evento adverso incluirán solamente TEAEs, los cuales serán resumidos para cada grupo de tratamiento. La prueba exacta de 2 lados de Fisher se utilizará para comparar las velocidades de ocurrencia entre los grupos de Cápsula de Nanoformulación de Naproxeno y placebo para todos los TEAEs.

Para mediciones de signos vitales, las estadísticas descriptivas se proporcionarán en cada punto temporal programado para cada grupo de tratamiento. Los cambios de Valor Basal para signos vitales serán calculados para cada sujeto, y las estadísticas descriptivas se proporcionarán sobre los cambios de signos vitales desde Valor basal para cada grupo de tratamiento en cada punto temporal programado después del Valor basal. No se realizarán pruebas estadísticas formales.

Tamaño de la Muestra:

Se asume que la desviación estándar de TOTPAR-12 es $\leq$ 14.0. Un tamaño de muestra de 50 sujetos por grupo de tratamiento proporcionará $\geq$ 80% de potencia para detectar una mínima diferencia de 8.0 en TOTPAR-12 usando una prueba t de 2 muestras con un nivel de significancia de dos lados de 0.05 (nQuery Advisor v6.0).

	A	B[a]						J	K
		C	D						
			E	F	G	H	I		
Consentimiento Informado por Escrito	X								
Asignar un número de selección	X								
Criterios de inclusión/exclusión	X	X							
Demografía	X								
Historial Médico	X	X[b]							
Examen Físicoc	X								X
Signos vitalesd	X	X	X				X		X
Altura, peso, y BMI	X								
Pruebas de laboratorio clínico (hematología, química, análisis de orina)	X								
Prueba de embarazo para sujetos femeninos de potencial reproductivoc	X	X							
Análisis farmacológico en orina	X	X							
Prueba de analizador de aliento para alcohol		X							
Radiografía oralf	X								
Revisar restricciones del estudio con el sujeto	X								
Intensidad de dolor (VAS)g			X		X	X	X		
Aleatorización			X						
Dosificación con el fármaco de estudio				X					
Evaluación con cronómetro				X					
Alivio de dolor (escala categórica de 5 puntos)g					X	X	X		
Evaluación global del fármaco de estudioi							X		
Medicamentos concomitantes		X b	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversosj		X	X	X	X	X	X	X	X
Distribuir medicamento de rescate/medicamentos para el dolor								X	
Colectar medicamento de rescate/medicamentos para el dolor no usados									X
Distribuir/colectar diario al sujeto								X	X
Alta del lugar del estudio								X	

Tabla 16a. Programa de Eventos

A: Selección (Días - 28 a -1); B: Día de la Cirugía (Día 1); C: Preop; D: Postop; E: Predosis; F: 0 h; G: 15, 30, 45 min; H: 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 h; I: 12 h; J: Día 2; K: Seguimiento (Día 8 ± 2 días o ET).

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; ET, terminación temprana; h, hora; min, minuto; preop, pre-operatorio; postop, post-operatorio; VAS, Escala Análoga Visual.

[a] Los tiempos listados son relativos a la dosificación con el fármaco de estudio.

[b] El historial médico y medicamento concomitante usado desde la selección serán actualizados el Día 1 antes de la cirugía.

[c] Un examen físico completo (excluyendo el examen genitourinario) será realizado en la selección. Una evaluación física confirmatoria abreviada, que incluye un examen de la boca y cuello del sujeto, será realizada en la visita de Seguimiento (o visita de Terminación Temprana).

[d] Los signos vitales serán registrados después que el sujeto ha estado en una posición sentada por 5 minutos en los siguientes tiempo: en la selección, antes de la cirugía, antes del Tiempo 0, 12 horas después del Tiempo 0, y/o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate, y la Visita de Seguimiento (o visita de

Terminación Temprana).

[e] La prueba de embarazo en suero en la selección y prueba de embarazo en orina antes de la cirugía en el Día 1 (sujetos femeninos con potencial reproductivo solamente). Los resultados de la prueba deben ser negativos para que el sujeto continúe en el estudio.

[f] Las radiografías orales tomadas dentro de 1 año antes de la selección serán aceptables y no necesitarán ser repetidas.

[g] Las evaluaciones de dolor serán llevadas a cabo a los 15, 30, y 45 minutos y 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 12 horas después del Tiempo 0 e inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate. La intensidad de dolor también será evaluada predosis. En cada punto temporal de evaluación, la evaluación de intensidad de dolor será completada primero y la evaluación de alivio de dolor será completada en segundo lugar. Los sujetos no serán capaces de comparar sus respuestas con sus respuestas previas.

[h] Dos cronómetros serán iniciados inmediatamente después que el sujeto ha tragado el fármaco de estudio con 8 onzas (227.3 ml) de agua (Tiempo 0). Los sujetos registrarán el tiempo al primer alivio de dolor perceptible y significativo, respectivamente, deteniendo los cronómetros.

i Los sujetos completarán una evaluación global del fármaco de estudio 12 horas después del Tiempo 0 o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate (cualquiera que ocurra primero).

j Los eventos adversos serán monitoreados y registrados desde el tiempo de firma del formato de consentimiento informado (ICF) hasta la Visita de Seguimiento (o visita de Terminación Temprana).

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una composición, caracterizado porque 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, 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 el material biológicamente activo es naproxeno.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición producida por el método comprende partículas del compuesto biológicamente activo a o superior a una fracción de volumen de 25% v/v.

3. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, 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: 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.

4. El método de conformidad con las

reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque 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.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, 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

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

e. 200 nm (% <200 nm).

6. El método de conformidad con la reivindicación 4, 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 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.

7. El método de conformidad con cualquiera de las 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.

8. 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 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.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cantidad total combinada de material biológicamente activo y matriz de trituración 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, 200 kg.

10. 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 más materiales en cualquier proporción, en donde 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, 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, 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, materiales co-mezclados basados en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, 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 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 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 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, 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 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 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-hidroxietil)tallowalquilaminas.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, 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.

12. 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 monohidrato o lactosa monohidrato combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; 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 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 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; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas

b. 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 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 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.

(c) manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; 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 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 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.

(d) 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 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 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.

(e) 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 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 de sodio; 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

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) 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 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 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.

(g) xilitol o xilitol 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; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; 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 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.

(h) 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 de sodio; 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 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) 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 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.

(j) 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 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 de sodio; 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 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.

(k) 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;

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 de sodio; 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 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.

13. 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.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a 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 fosfolípidos y sales biliares.

15. El método de conformidad con las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de 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, Kollidon 25, Kraftsperse 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, 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, 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.

17. 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.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona durante la molinda 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.

19. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, 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.

20. Una composición, caracterizada porque comprende naproxeno producido por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 20, 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 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.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 20, 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 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. La composición de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada 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

b. 1000 nm (% <1000 nm);

o se selecciona del grupo 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

e. 200 nm (% <200 nm).

24. La composición de conformidad con la reivindicación 22, 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 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. Una composición, caracterizada porque comprende partículas de naproxeno dispersadas en al menos dos materiales de trituración parcialmente molidos, en donde las partículas tienen al menos uno de

a. un tamaño de partícula mediano, como se mide en una base de número de partículas, es menor o igual a un

tamaño seleccionado del grupo que consiste de 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; y

b. un tamaño de partícula promedio, como se mide en una base de número de partículas, es menor o igual a un tamaño seleccionado del grupo que consiste de 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.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el Dx de la distribución de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 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.

27. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque los materiales de trituración se seleccionan del grupo que consiste de:

a. lactosa monohidrato o lactosa monohidrato combinada

con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; 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 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 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; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

b. 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 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 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.

c. manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; 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 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 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.

d. 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 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 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.

e. 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 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 de sodio; 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 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. 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 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 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.

g. xilitol o xilitol 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; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; 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 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.

h. 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 de sodio; 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 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

i. 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 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.

j. 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 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 de sodio; 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 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.

k. 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; 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 de sodio; 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

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.

28. La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque los materiales de trituración son al menos dos de lauril sulfato de sodio, povidona, y manitol.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 20-45% naproxeno, 0.5-3% lauril sulfato de sodio, 0-5% povidona, y 47-79% manitol.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 35% naproxeno, 1% lauril sulfato de sodio, 1% povidona, y 63% manitol.

31. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque en la administración a un sujeto, proporciona propiedades farmacocinéticas y/o

farmacodinámicas mejoradas comparadas con una composición de naproxeno de referencia estándar cuando se mide por al menos una de la velocidad de absorción, potencia de dosificación, eficacia, y seguridad.

32. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-31.

33. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la composición de naproxeno tiene un T_{max} menor que aquel de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

34. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 33, caracterizada porque la composición de naproxeno de la invención exhibe en la prueba farmacocinética comparativa con una composición activa de fármaco convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta oral, un $T_{máx}$ que se selecciona del grupo que consiste de: menos de aproximadamente 100%, menos de aproximadamente 90%, menos de aproximadamente 80%, menos de aproximadamente 70%, menos de aproximadamente 60%, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, o menos de aproximadamente 10%, del $T_{máx}$ exhibido por la composición activa del fármaco convencional estándar.

35. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 34, caracterizada porque la composición de naproxeno tiene una C_{max} mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

36. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 35, caracterizada porque la composición de naproxeno de la invención exhibe en la prueba farmacocinética comparativa con una composición activa de fármaco convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta oral, una C_{max} que se selecciona del grupo que consiste de: mayor de aproximadamente 5%, mayor de aproximadamente 10%, mayor de aproximadamente 15%, mayor de aproximadamente 20%, mayor de aproximadamente 30%, mayor de aproximadamente 40%, mayor de aproximadamente 50%, mayor de aproximadamente 60%, mayor de aproximadamente 70%, mayor de aproximadamente 80%, mayor de aproximadamente 90%, mayor de aproximadamente 100%, mayor de aproximadamente 110%, mayor de aproximadamente 120%, mayor de aproximadamente 130%, mayor de aproximadamente 140%, o mayor de aproximadamente 150%, que la C_{max} exhibida por la composición activa del fármaco convencional estándar.

37. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque la composición de naproxeno tiene un AUC mayor que aquella de la

composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

38. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 37, caracterizada porque la composición de naproxeno de la invención exhibe en la prueba farmacocinética comparativa con una composición activa de fármaco convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta oral, un AUC que se selecciona del grupo que consiste de: mayor de aproximadamente 5%, mayor de aproximadamente 10%, mayor de aproximadamente 15%, mayor de aproximadamente 20%, mayor de aproximadamente 30%, mayor de aproximadamente 40%, mayor de aproximadamente 50%, mayor de aproximadamente 60%, mayor de aproximadamente 70%, mayor de aproximadamente 80%, mayor de aproximadamente 90%, mayor de aproximadamente 100%, mayor de aproximadamente 110%, mayor de aproximadamente 120%, mayor de aproximadamente 130%, mayor de aproximadamente 140%, o mayor de aproximadamente 150%, que el AUC exhibida por la composición activa del fármaco convencional estándar.

39. 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 composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38.

40. Uso de una composición farmacéutica de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un humano con necesidad de tal tratamiento.

41. Un método de manufactura de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, 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 23 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

Figura 1A

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
T	DIC	4.95	99					SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20		LAC	4.00	80							30	0.178	56	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20		MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	91	97		
X	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.195	51	71	85	92	97		
Y	NAA	1.75	35		LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	26	38		
Z	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40		LAC	5.9	59	P40S	0.1	1				120	0.285	37	52	66	75	82		
AC	NAA	4.0	40		LAC	6.0	60							120	6.1	0	0	0	0	8		
AD	NAA	1.40	35		MAN	2.60	65							20	0.171	58	73	82	86	88		
AE	NAA	1.40	35		MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	96	98		
AF	NAA	1.2	30		MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30		MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0		LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0		TCD	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0		CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	46	49	67		
AL	NAA	1	25.0		XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

Figura 1B

2 of 2

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	69	86		
AV	SUL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2	60	0.148	67	83	92	98	99		2

Figura 1C

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	56	74	85	91	95		
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75							20	0.311	37	49	59	64	75		
BI	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1				30	0.303	36	50	62	77	89		
BJ	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1				90	0.202	49	69	83	88	92		
BK	2,4D	1	20		LAC	4	80							30	1.205	17	23	29	43	72	93	1
BL	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDA	0.05	1				30	0.473	20	33	52	75	82	91	1
BM	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T3785	0.05	1				30	0.414	24	38	57	78	94	93	1
BN	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	D920	0.05	1				30	0.402	26	40	57	78	91	93	1
BO	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.276	36	54	74	92	96		1
BP	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	0.269	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	56	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T305	0.05	1				30	0.231	44	59	73	87	96	94	1
BS	GLY	1	20		LAC	3.95	79	T2700	0.05	1				30	0.976	25	35	43	50	64	59	4
BT	GLY	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	1.449	21	27	33	42	57	84	4
BU	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	30	0.311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	30	1.085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	P188	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	96	79	4

Figura 1D

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

Figura 1E

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

Figura 1F

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
DK	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	DS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0.5	10		SOR	4.5	90							15	16.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				15	0.173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	C40	0.1	1				20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15		MAL	4.1	83	T80	0.05	1	DS			20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15		LAC	4.2	85							20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15		MAL	4.3	85							20	0.238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

Figura 1G

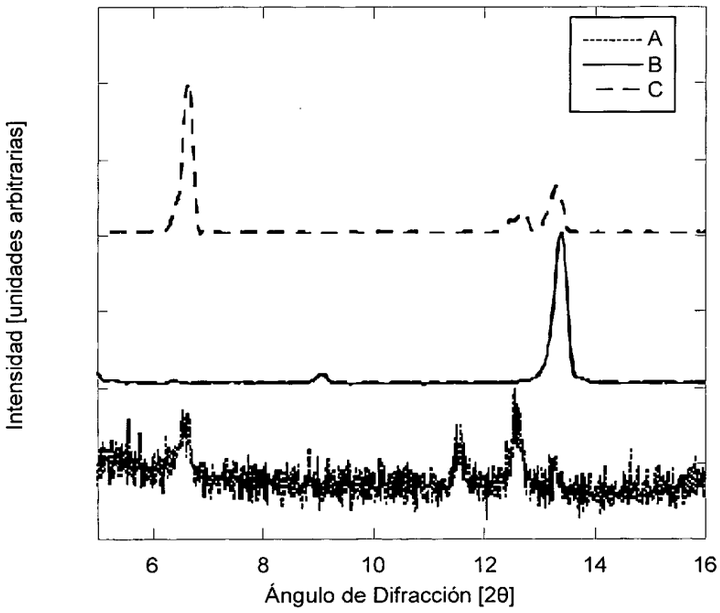


Figura 1H

303

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	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	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

Figura 2A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	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	1.2	30.0	LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

Figura 3A

304

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			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		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	IND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	76	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Figura 4A

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	17.5	35.0	MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0	LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	96	98	98		

Figura 5A

305

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	No. Prom. nm		
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58			C
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96		92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99		64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100		92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87		18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96		79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9			D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94			D

Figura 6A

306

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª			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	No. Prom. nm		
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97		94.7	D
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99		81	
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91		59	1
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100		90	1
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100		67	1
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99		94	1
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98		97	1
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94		52	1
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100		87	1
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97		32	1
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98		79	1
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85		56	1
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89		79	7
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100		84	5,D
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89		74	5,D
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61		66	5,D
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82		36.75	E
AK	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56		72	E

Figura 6B

307

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2nd			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	No. Prom. nm		
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26	3,P
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5							80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D

Figura 6C

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			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	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	76	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PR	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.61	1				PR	8.04	5	2							97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E

Figura 7A

309

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	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1
D	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

Figura 8A

310

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			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	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm	No. Prom. (nm)		
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.116	84	97	100	100	100		96	1,I
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				45	0.122	82	97	100	100	100		95	1,I
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.124	80	96	100	100	100		97	1,I
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5				50	0.156	64	81	89	90	93		88	1,H
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5				40	0.142	71	88	93	93	95		96	1,I
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00								15	0.137	72	85	89	90	92	75	92	L
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90										15	4.954	0	0	2	11	24		95	L
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87										36	0.18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130.1	13	LAC	860.1	86	SDS	10.00	1							36	0.192	52	73	90	95	97	83	85	
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87										36	0.186	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85										36	0.242	41	60	79	92	99	87	27	
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3							20	0.137	74	90	95	95	96	79	94	G
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0										20									1,G
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1							36	0.161	62	79	90	93	95		80	11,N
O	IND	130.0	13	LAA	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	62	79	90	94	96		87	11,N
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1							36	0.152	66	84	95	98	99		80	11,N
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3							30	0.129	78	94		100			89	1,M
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3							30	0.312	72	89	94	94	96		92	1,F
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	43.5	44	0.168	60	79	92	98	100		80	11,K

Figura 9A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						No. Prom. (nm)	Rendimiento (%)	Variaciones
	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			
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	98	99			11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69			
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71			
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76			
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69			
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69			
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75			
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74			
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83			
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76			
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100		90	F

Figura 9B

312

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	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	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

Figura 10A

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 11A

314

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 12A

(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)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/121326 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/AU2010/000470

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2009901746	24 April 2009 (24.04.2009)	AU
61/172,289	24 April 2009 (24.04.2009)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ICEUTICA 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). **NORRET, Marck** [DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington, Western Australia 6070 (AU). **RUSSELL, Adrian** [AU/AU]; 139 Gladstone Road, Rivervale, Western Australia 6103 (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))*

WO 2010/121326 A1

(54) Title: A NOVEL FORMULATION OF NAPROXEN

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160580- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **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 INVENCIÓN 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 ☐