



No. 11-160596-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:57:44

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 288

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE DICLOFENACO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/196

1. SOLICITANTE ICEUTICA PTY LTD

DOMICILIO Mount Hawthorn, Western Australia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ICEUTICA PTY LTD

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

Nacionalidad o domicilio: Western, Australia

Lugar de Constitución: Australia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

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

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU2010/000471 Fecha 23 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121327 A1 Fecha 28 de octubre de 2010

6 TÍTULO (54) UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE DICLOFENACO.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/196

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Australia

Estados Unidos de América

(32) Fecha

24 de abril de 2009

24 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

2009901748

61/172.291

9 Comprobante de pago No. 11-102353 // 11-102335 // 11-97718 // 11-97758 // 11-87404

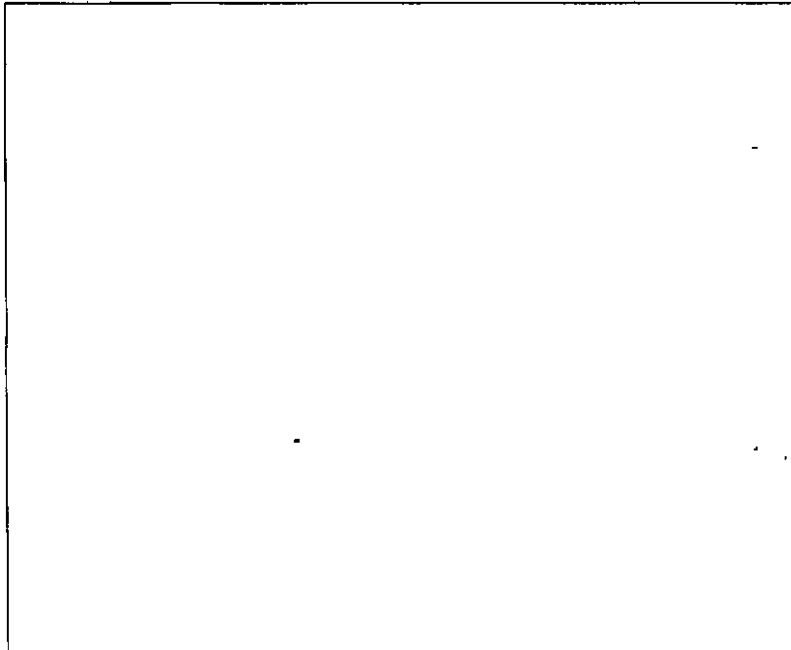
Fecha 19 de octubre de 2011 // 07 de septiembre de 2011

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

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
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102353

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. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable:

Recibo de Caja-Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160596-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:57:44
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 288

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

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

Octubre 19 de 2011 - 16:52:52

P 3118

3

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102335

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 INVENSIÓN	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. 11-160596-00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:57:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 288

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

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

, Octubre 19 de 2011 - 16:52:51

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097718

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160596-00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:57:44 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0097758
		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. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS 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. 11-160596-00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:57:44 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087404

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. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

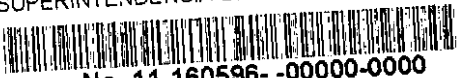
=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160596-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:57:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

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

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

Septiembre 7 de 2011 - 16:45:19

7

RESUMEN DE LA INVENCION

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

UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE DICLOFENACO

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La pobre biodisponibilidad es un problema
15 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
20 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
25 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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 del tamaño de partícula. Alternativamente, la trituration

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
5 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
10 (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
15 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
20 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
25 sólidas. Más de uno de estos procesos se puede usar en

11

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 sinérgica".

La Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977 (Composiciones de Nanopartículas y Método de Síntesis de las Mismas) describe, *inter alia*, un método que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto 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",
5 "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,
10 *inter alia*, un método para molienda en seco de raloxifeno con lactosa y NaCl que produce raloxifeno nanoparticulado sin problemas de agregación significativos.

Una limitación de muchos de los procesos del arte previo es que no son adecuados para molienda a escala
15 comercial. La presente invención proporciona métodos para superar los problemas identificados por el arte previo proporcionando un proceso de molienda que proporciona partículas con área de superficie incrementada, aún también se pueden escalar a una escala comercial.

20 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 diclofenaco son comúnmente prescritos como alivio de dolor para dolor crónico. Como un resultado son comúnmente tomados en una base
25 diaria para mantener un nivel terapéutico efectivo. El

diclofenaco es un fármaco pobremente soluble en agua de este modo la disolución y absorción al cuerpo es lenta. De este modo 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 diclofenaco, podrá ser usado más fácilmente para tratar el dolor agudo así como también dolor crónico.

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 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.

Una aplicación adicional de la invención actual
5 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
10 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.
15 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
20 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
25 activo podría ser más biodisponible.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se dirige al descubrimiento inesperado que partículas de un material biológicamente activo se pueden producir por procesos de molienda en seco a escala comercial. 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 se dirige al descubrimiento inesperado que partículas de diclofenaco se pueden producir por procesos de molienda en seco a escala comercial.

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 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, 1900² 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 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%, 5 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, 10 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 15 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 20 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 25 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 trituración es menor que 2000 kg.

Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: diclofenaco o un derivado o sal del mismo.

En otra modalidad preferida, la matriz de
10 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,
15 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,
20 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, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados,
25 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
5 potasio, acetato de sodio, ascorbato de potasio, carbonato de
sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio,
bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de
calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio
tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito
10 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 de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de
15 metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico,
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,
20 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
25 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
 5 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
 10 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
 15 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,
 20 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
 25 calcio, dodecilbencen sulfonato de sodio, diisopropil

naftalensulfonato, diestearato de eritritol, condensado de faftalen sulfonato formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de tristirilfenol, tallowalquilaminas de polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, 5 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 10 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 - 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% 20 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 25 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

Preferiblemente, la matriz de trituration 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;
- 5 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
- 10 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;
- 15 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (b)
- 20 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
- 25 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
5 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
10 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
15 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
20 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;
25 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
 5 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 10 hidroxietil)tallowalquilaminas.
 (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;
 15 cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 20 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 25 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de

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

30

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

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

- condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
- 5 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
- 10 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 15 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 20 (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
- 25 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante

5 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de

10 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,

15 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato 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

20 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;

25

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

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 Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de 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:
- 5 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de
- 10 citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
- 15 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
- 20 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
- 25 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y

- 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
 5 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 10 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (i) Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina
 combinada con al menos un material seleccionado del
 15 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
 20 sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
 Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
 25 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil

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
 5 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
 10 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
 15 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 25 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

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

- 5 (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
- 10 calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
- 15 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
- 20 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
- 25 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y

- 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;
 5 N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 10 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 15 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
 20 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 25 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

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. 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, 5 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 10 sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril 15 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 20 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 25 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,
 5 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, Dodecylbencen Sulfonato de
 10 Calcio, Dodecylbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil
 naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de
 Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol
 (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de
 Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio,
 15 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
 20 Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina,
 Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la
 lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico,
 25 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, 5 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 10 selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polimeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegradores, agentes efervescentes, agentes que pueden 15 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 20 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 25 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
5 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
10 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
15 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,
20 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
25 sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido

palmitico, 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

5 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

10 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

15 molienda.

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

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

25 sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es

50

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

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

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

15 sólido. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con

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

25 diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y

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

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

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

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

10 otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol

15 y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el diclofenaco es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra

20 modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato

25 de potasio y lauril sulfato de sodio.

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, 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

5 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

10 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,

15 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 perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se

20 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,

25 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.

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.

- 5 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
- 10 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
- 15 presente, en concentraciones y relaciones como se describe 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,
- 20 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
- 25 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

5 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 (%

10 <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%,

15 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, la composición tiene un T_{max} menor que aquel de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación, en donde la

20 composición comprende diclofenaco. Preferiblemente, la composición tiene una C_{max} mayor que aquella de la composición convencional administrada a la misma dosificación, en donde la composición comprende diclofenaco. Preferiblemente, la composición tiene un AUC mayor que aquella de la composición

25 convencional equivalente administrada a la misma

dosificación, en donde la composición comprende diclofenaco.

En un cuarto aspecto, la invención comprende un método para tratar un humano en necesidad de tal tratamiento
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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
5 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 para producir una formulación que puede suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 activo al área pulmonar o nasal. Tal formulación podrá ser, pero no se limita a una formulación de polvo seco para inhalación oral a los pulmones o una formulación para inhalación nasal. Preferiblemente el método para manufacturar tal formulación usa lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol,
15 xilitol u otros azúcares o polioles como la matriz de co-trituración junto con tensioactivo tal como, pero no limitado a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI) u otro
20 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.

25 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

5 materiales biológicamente activo 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

10 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

15 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

20 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

25 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.

5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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
5 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
10 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.

15 Figura 7A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de Metaxalona 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
20 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
25 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.

5 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.

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

15

20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION*General*

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

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

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

límite del intervalo.

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

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

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

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

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

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

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

5 Algunos compuestos pueden 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%,

10 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de la sustancia podrá ser otras impurezas y similares. Los ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, activos farmacéuticos, y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que contiene un compuesto

15 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, formulaciones farmacéuticas y productos.

20 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

25 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".

5 **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
10 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
15 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
20 '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
25 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
5 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
10 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.
15 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
20 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
25 partícula promedio como se determina en una base numérica.

71

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 raman, 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
5 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
10 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
15 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
20 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.
25 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

5 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

10 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

15 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

20 del material biológicamente activo dispersado en material de trituración al menos parcialmente molido.

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

25 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
5 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
10 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,
15 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.

20

Escala Comercial

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
25 como se describe en la presente a escala comercial. En un

78

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
5 proceso más eficiente y rentable.

Uno de los objetivos clave para reducir los costos de manufactura es la encapsulación de las nanopartículas en materiales que no tienen que ser removidos. Esto habilita un proceso de manufactura simple donde se pueden usar las
10 tecnologías de formulación convencionales para mejorar las nanopartículas encapsuladas en matriz directamente a un producto final. Para hacer esto, los materiales usados dentro de la matriz deben ser aceptables para los reguladores de la industria. En algunos casos, los materiales pueden ser
15 aceptables para uso, pero no solamente en cantidades limitadas. Otro aspecto de la elección de matriz es la funcionalidad. Algunas matrices que producen buenas nanopartículas encapsuladas pueden ser aceptables desde una perspectiva de seguridad pero estos materiales pueden volver
20 limitada la manufactura de una forma farmacéutica tal como tableta.

Mejoramiento del perfil de disolución

El proceso resulta en el material biológicamente
25 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*.

5 Alternativamente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* están disponibles en el arte. Un método adecuado para

10 determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede incluir determinar la concentración del material de muestra en una solución durante un período de tiempo y comparar los resultados del material de muestra con una muestra de control. Una observación que la concentración de solución

15 pico para el material de muestra se logra en menos tiempo que la muestra de control podría indicar (asumiendo su significancia estadística), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en la presente como la mezcla de material

20 biológicamente activo con la matriz de trituración y/u otros aditivos que se ha sometido a los procesos de la invención descritos aquí. En la presente una muestra de control se define como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta invención) de los componentes en la muestra

25 de medición con las mismas proporciones relativas de activo,

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
5 un pH seleccionado del grupo que consiste de: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 o un pH con 0.5 de una unidad de pH de cualquiera de este grupo.

10 ***Perfil de Cristalización***

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

Perfil de Amorficidad

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

Matriz de Trituración

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

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

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

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

5 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

10 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

15 cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

Análogamente, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el

20 método de la invención, también son apropiadas para el uso en un portador para un químico agrícola, tal como un plaguicida, fungicida, o herbicida. La presente invención abarca métodos para la producción de una composición química agrícola que incorpora tanto el material biológicamente activo en forma

25 particulada como la matriz de trituración, o en algunos casos

el material biológicamente activo, y una porción de la matriz de trituración, y composiciones químicas agrícolas así producidas. El medicamento puede incluir solamente el material biológicamente activo junto con la matriz de
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 inhibir 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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.

5 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
10 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
15 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.

20 Preferiblemente, la matriz de trituración tiene una 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
25 "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.

- 5 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, 10 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) 15 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, 20 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 25 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) 5 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 10 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, 15 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 20 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 25 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

5 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,

10 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

15 bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, 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,

20 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

25 ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado

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

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.

5 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 del perfil de
10 disolución. 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
15 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
20 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.

25 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:

5 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

10 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 glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de

15 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

20 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

25 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.

- 5 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, 10 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, 15 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 20 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 25 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
- 5 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,
- 10 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
- 15 (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-
- 20 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.
- 25 Preferiblemente, el polímero se selecciona de la

lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico, polímeros a base de ácido Acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

Preferiblemente, el auxiliar de molienda tiene una
5 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.

10 **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
15 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.

20 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
25 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
5 pueden variar desde aproximadamente 1 a 15 g/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm³. 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
10 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
15 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
20 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
25 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 ,
5 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
10 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/cm³. Son preferidas las resinas poliméricas de mayor densidad. Alternativamente, los medios de molienda pueden ser partículas compuestas que comprenden
15 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.
20 Las sustancias de núcleo preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

En una modalidad de la invención, los medios de molienda se forman de una sustancia ferromagnética, facilitando la remoción de contaminantes que surgen del
25 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

5 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,

10 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

15 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

20 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

25 usando molinos de chorro, molinos de barra, molinos de

rodillos o molinos trituradores.

Material biológicamente activo

El material biológicamente activo incluye
5 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
10 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.

15 Los materiales biológicamente activos adecuados
para uso en la invención incluyen diclofenaco.

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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 **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
10 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.

15 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
20 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.

25 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 la 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 5 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 10 dispersadas o parcialmente aglomeradas.

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

15 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 20 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 25 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
5 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
10 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.

15 ***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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 solamente el material biológicamente activo y la matriz de

trituration, o más preferiblemente, los materiales biológicamente activos y matriz de trituration se pueden combinar con uno o más portadores aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros
5 agentes similares comúnmente usados en la preparación de composiciones químicas agrícolas.

En una forma particular de la invención, la matriz de trituration es tanto apropiada para el uso en un medicamento como fácilmente separable del material
10 biológicamente activo por métodos no dependientes del tamaño de partícula. Tales matrices de trituration son altamente ventajosas porque proporcionan flexibilidad significativa al grado en el cual la matriz de trituration se puede incorporar con el material biológicamente activo en un medicamento.

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

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

25 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
5 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
10 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.

15 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
20 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:

25 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;

5 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.

10 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.

15 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
20 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
25 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.

5 ***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
10 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
15 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%
20 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
25 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 toda la
5 matriz de trituración 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 toda la matriz de trituración se remueve, la
10 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
15 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
20 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

25 Los medicamentos de la presente invención pueden

117

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
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 acuerdo con la invención.

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

- 5 (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
- 10 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
- 15 acetato de vinilo;
- (2) agentes aglutinantes tales como varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o
- 20 (3) agentes rellenos tales como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y varios almidones; y/o
- 25 (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
- 5 (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
- 10 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 rellenos inertes
- 15 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,
- 20 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
- 25 (12) agentes efervescentes tales como pares

5 efervescentes tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y alginico 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

10 (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
15 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
20 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,
25 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
5 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;
10 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
15 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
20 material biológicamente activo de tamaño promedio grande.

Propiedades Farmacocinéticas de las Composiciones de Diclofenaco

Los modelos animales adecuados para determinar los
25 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

5 Las composiciones de diclofenaco de la invención exhiben efectos terapéuticos más rápidos.

En un ejemplo, después de la administración las composiciones de diclofenaco de la invención que comprenden diclofenaco 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.

25

Biodisponibilidad Incrementada

Las composiciones de diclofenaco de la invención preferiblemente exhiben biodisponibilidad incrementada (AUC) y requieren dosis menores en comparación con las composiciones convencionales previas administradas a la misma
5 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
10 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 los efectos
15 terapéuticos deseados.

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
20 *Composiciones*

La invención abarca composiciones de diclofenaco 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
25 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
5 efecto del alimento en la farmacocinética de la composición.

La diferencia en la absorción de la composición de diclofenaco 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
10 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
15 alimento.

Además, preferiblemente la diferencia de la velocidad de absorción (es decir, T_{max}) de las composiciones de diclofenaco de la invención, cuando se administran en el estado con alimentos contra el estado en ayuno, es menor que
20 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
25 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
5 tomando una dosis ya sea con o sin alimento.

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

Una composición de diclofenaco 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
15 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 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 la composición de diclofenaco de la invención es mayor que la C_{max} de una
25 composición de fármaco activo convencional, administrada a la

misma dosificación. Una composición de diclofenaco preferida de la invención exhibe, en la prueba farmacocinética comparativa con una composición de fármaco activo convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o
5 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%,
10 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
15 composición de fármaco activo convencional estándar.

Además, preferiblemente la composición de diclofenaco tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación. Una composición de diclofenaco preferida de la
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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
5 partículas suspendidas. Tanto menores las partículas cuanto mayor la probabilidad que la formulación exhiba el perfil farmacocinético deseado.

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

15

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
20 manera farmacéuticamente aceptable, tal como oralmente, rectalmente, pulmonar, intravaginalmente, localmente (polveros, ungüentos o gotas), transdérmica, administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual o como un aerosol bucal o nasal.

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 removido sustancialmente para asegurar la eliminación, o al menos minimización de la aglomeración de partículas.

Usos terapéuticos

Los usos terapéuticos de los medicamentos de la
15 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
20 está en el alivio del dolor. Los analgésicos menores, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (fármacos relacionados con la aspirina) se pueden preparar como medicamento de acuerdo con la presente invención.

Los medicamentos de la invención también se pueden
25 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
5 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
10 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
15 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
20 proporciona para ejemplificación de los métodos y composiciones de la invención.

Ejemplos

Será evidente para las personas expertas en las
25 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
5 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
10 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.

15 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.

20

Los siguientes molinos se usaron para los experimentos de trituración.

Molino tipo Spex:

Los experimentos de molienda a escala pequeña se
25 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.

5 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

10 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,

15 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.

20 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

25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 5 la terminación de la molienda el medio se separó del polvo por tamizado.

Molino Simoloyer

Los experimentos de molienda a escala media se 10 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 15 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 20 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 25 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
5 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

10 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
15 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.

20 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.

25 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:

5 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 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
15 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
20 (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
25 obtener el patrón de difracción.

5

10

15

20

25

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.

5	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
10	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 de 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

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.

5

10

15

20

25

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
Kraftperse 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
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

5

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
5 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
10 con la muestra DX; muestra AV en comparación con la muestra AU; muestra 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.

15 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.

20 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
25 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-
5 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
10 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.

15 **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
20 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
25 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
5 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
10 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.
15 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
20 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
25 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.

5

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%. Mientras 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% diclofenaco 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.*

5 **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
10 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
15 partícula menor como se mide por el % <500 nm, % <1000 nm y % <2000 nm.

En las muestras D-F se muestran tres moliendas de diclofenaco. La muestra D solo tiene 1% SDS como un tensioactivo. Las muestras E y F tienen un segundo
20 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
5 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
10 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
15 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
20 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)
25 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: Metaxalona

La metaxalona 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 la metaxalona se puede moler pequeña 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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5

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.

10

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.

25

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
5 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.

10 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
15 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).
20 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
25 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 rellenos 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
5 $\mu\text{g/ml}$. 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
10 a ensayo, la concentración fue 94 $\mu\text{g/ml}$ 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
15 proceso de filtración removi6 algo de naproxeno entonces se removi6 en una manera uniforme. Algo de la muestra C luego se moli6 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
20 emprendieron dos moliendas. La muestra E incorpor6 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 increment6 dramáticamente. Estas muestras luego se filtraron (muestras E y F) y el tamaño se volvi6 a medir. Después de la filtración,
25 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
5 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
10 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
15 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

5

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

Ejemplo 13: Manufactura de Cápsulas de
10 Nanoformulación de Diclofenaco

Ejemplo 13(a): 18 mg

Polvo molido de diclofenaco (666.2 g, del Ejemplo 9, muestra W) se cargó en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% p/p de
 15 povidona K30 se preparó disolviendo 60.0 g de povidona K30 en 140.0 g de agua purificada. El granulador se operó a una velocidad de cortadora de 250 rpm y una velocidad de impulsor de 2500 rpm. Una porción de la solución de povidona (88.6 g) se introdujo en la granulación durante un período de
 20 aproximadamente 9 minutos con una bomba peristáltica. Unos 30 g adicionales de agua luego se agregaron a la granulación.

Los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel y se secaron en un horno a 70°C por 2 horas. Luego se tamizaron manualmente a través de una malla
 25 manual de 10 mesh. Después de aproximadamente 2.25 horas de

tiempo de secado, la pérdida en el secado se determinó que es 0.559%.

Los gránulos secos se procesaron en un Quadro CoMill equipado con una malla de 20 mesh y espaciador de 5 0.225 pulgadas (0.57 cm), operado a 1265 rpm. El proceso produjo 539.0 g de gránulos secos molidos.

Los gránulos se llenaron en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 4 usando una máquina automatizada de llenado de cápsulas IN-CAP® (Dott, Bonapace & 10 C., Milán, Italia). La máquina se equipó con piezas de cambio de tamaño 4 y un disco de dosificación de 10 mm. El peso de llenado de cápsula objetivo fue 124.8 mg, y el peso promedio de una cubierta de la cápsula vacía fue 38 mg. La máquina se hizo funcionar a un ajuste de velocidad #2. El perno de 15 apisonamiento #4 se ajustó a 21 mm; todos los otros ajustes de pernos de apisonamiento fueron N/A.

Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas, y el rendimiento neto de la cápsula 20 llenada fue 480.2 g (aproximadamente 2,910 cápsulas).

Ejemplo 13(b): 35 mg

Dos sublotes de granulación separados se usaron para la manufactura de cápsulas de nanoformulación de diclofenaco de 35 mg. Sublote de granulación A: 642.7 g de 25 polvo molido de diclofenaco (Ejemplo 9, muestra X) se

cargaron en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% p/p de povidona K30 se preparó disolviendo 60.0 g de povidona K30 en 140.0 g de agua purificada. El granulador se operó a una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de aglutinante (85.5 g) se introdujo en la granulación durante un período de aproximadamente 8.5 minutos vía una bomba peristáltica. Unos 30 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación a la misma velocidad. Los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm).

Sublote de granulación B: 519.6 g de polvo molido de diclofenaco (Ejemplo 9, muestra Y) se cargaron en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% de povidona se preparó disolviendo 60.0 g de povidona K30 en 140.0 g de agua purificada. El granulador se operó a una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de povidona (69.1 g) se agregó a la granulación durante un período de aproximadamente 6.5 minutos. Unos 30 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación a la misma velocidad. Los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm).

Los gránulos húmedos de los sublotos A y B se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 2 horas. Luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh y se probaron para pérdida en el secado. El resultado de
5 LOD fue 0.316%.

Los gránulos secos se molieron en un Quadro CoMill equipado con una malla de 20 mesh y espaciador de 0.225 pulgadas, operado a 2500 rpm. Los gránulos molidos se cargaron en una mezcladora en V 8 qt y se mezclaron por 5
10 minutos, produciendo 1020.2 g de gránulos.

Los gránulos se llenaron en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 3 usando una Máquina de Llenado de Cápsulas MiniCap equipada con piezas de cambio de tamaño 3. El peso de llenado objetivo fue 242.7 mg y el peso
15 promedio de una cubierta de la cápsula vacía fue 47 mg. Los gránulos se llenaron en las cubiertas de cápsulas manualmente usando un raspador. La vibración y apisonamiento se ajustaron para lograr el peso de llenado objetivo. Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas,
20 produciendo 1149.2 g de cápsulas llenadas (aproximadamente 3,922 cápsulas).

Ejemplo 14: Velocidad de disolución de diclofenaco molido .

25 En este ejemplo, la velocidad de disolución se

comparó entre nanoformulaciones de 18 mg y 35 mg de la invención (Ejemplo 13(a) y 13(b)), y Tabletas Dispersables Voltarol de diclofenaco de referencia comercial de 50 mg (Novartis, Reino Unido) las cuales contienen 46.5 mg de diclofenaco ácido libre, equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico. El método de disolución usado fue el Aparato I (cestas) de acuerdo con USP <711> con una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución fue 0.05% lauril sulfato de sodio y solución de ácido cítrico amortiguada a pH 5.75. El volumen de disolución fue 900 ml y la temperatura del medio de disolución fue 37°C. Las muestras se probaron a 15, 30, 45 y 60 minutos y en infinito. El infinito se definió como unos 15 minutos adicionales a una velocidad de rotación mayor. Se tomó una muestra de 1 ml en cada punto temporal, se filtró y se sometió a ensayo por HPLC con la longitud de onda de detección de 290 nm. 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.

20

25

Tiempo	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)		
	Tabletas Dispersables Voltarol de 50 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg	Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 35mg
.0	0	0	0
15	52	91	82
30	59	94.0	95
45	63	94	95
60	65	94	95
75	87	94	95

Tabla 14a. Perfiles de Disolución de Tabletas Dispersables Voltarol®
de 50 mg, Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg, y
Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 35 mg

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

Ejemplo 15: Biodisponibilidad del diclofenaco
25 molido

Este ejemplo describe un Estudio de Biodisponibilidad Relativa, Cruzado de Cinco Vías, de Dosis Única de Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg y 35 mg y Tabletas de Cataflam® de 50 mg en Sujetos Saludables bajo Condiciones con Alimento y de Ayuno.

El estudio farmacocinético descrito en este Ejemplo utilizó Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg y 35 mg, manufacturadas como se describe en el Ejemplo 13(a) y 13(b).

10 Objetivos:

1) Determinar la biodisponibilidad relativa de diclofenaco de la cápsula de Prueba de 35 mg contra la tableta de Referencia de 50 mg cuando se administran a sujetos saludables bajo condiciones de ayuno.

15 2) Determinar el efecto del alimento en la velocidad y grado de absorción de una dosis única de la formulación de cápsula de prueba de 35 mg de nanoformulación de diclofenaco administrada a sujetos saludables bajo condiciones con alimento y en ayuno.

20 3) Determinar el efecto del alimento en la velocidad y grado de absorción de una dosis única de la formulación de tableta de Referencia de diclofenaco potásico administrada a sujetos saludables bajo condiciones con alimento y en ayuno.

25 4) Evaluar la proporcionalidad de la dosis entre

las formulaciones de cápsula de Prueba de 18 mg y 35 mg de nanoformulación de diclofenaco administrada a sujetos saludables bajo condiciones de ayuno.

5 *Metodología:*

Este fue un estudio cruzado, de 10 secuencias, de 5 tratamientos, de 5 períodos, abierto, aleatorizado, de dosis única, de centro único que investigó la biodisponibilidad relativa y proporcionalidad de la dosis del producto de Prueba (es decir, cápsulas de nanoformulación de 18 mg y 35 mg de diclofenaco ácido) contra el producto de Referencia (tableta de liberación inmediata de 50 mg de diclofenaco potásico [Cataflam]) administrados bajo condiciones con alimentos y de ayuno. Cuarenta (40) sujetos hombre y mujer adultos saludables quiénes cumplieron todos los criterios de elegibilidad del estudio se aleatorizaron igualmente en una base 1:1:1:1:1 a una de las 10 secuencias de administración de tratamiento. Cada sujeto recibió 5 tratamientos en orden de su secuencia asignada de acuerdo con el código de aleatorización. Los sujetos ingresaron a la clínica el Día 1 del Período de Tratamiento 1 y en ayuno durante la noche. A la mañana del Día 1, los sujetos fueron administrados con los productos de Prueba o Referencia en el estado de ayuno o 30 minutos después del inicio de un Desayuno Alto en Grasa de la FDA (dependiendo del tratamiento de estudio). Las muestras de

sangre para la evaluación farmacocinética (PK) de concentraciones de diclofenaco en plasma se obtuvieron antes y durante 12 horas después de la dosificación. Los sujetos luego fueron dados de alta y regresaron a la clínica después de un intervalo de 7 días de reposo farmacológico para continuar la secuencia de tratamiento para los Períodos 2, 3, 4, y 5. Una muestra de sangre para evaluaciones de seguridad se colectó con la última muestra PK en el Período de Tratamiento 5. Se revisó y documentó la información de evento adverso (AE) obtenida durante el confinamiento o reportada en las visitas ambulatorias.

Número de sujetos (Planificados y Analizados):

Número de sujetos planificados para inscripción:
15 hasta 40

Número de sujetos inscritos en el estudio: 40

Número de sujetos que completaron el estudio: 38

Número de sujetos bioanalíticamente analizados: 30

Número de sujetos estadísticamente analizados: 30
20

Diagnóstico y Criterios Principales para la Inclusión:

Los sujetos fueron hombres y mujeres quiénes proporcionaron consentimiento informado por escrito, tuvieron al menos 18 años de edad, y tuvieron un peso corporal de al
25

menos 110 libras (49.89 kg) y un índice de masa corporal (BMI) entre 18 y 30 kg/m², y fueron saludables sobre la base del historial médico, examen físico, electrocardiograma (ECG), y resultados de la prueba de laboratorio clínico.

5 Todas las mujeres no estuvieron embarazadas o no estuvieron en lactancia; las mujeres con potencial reproductivo estuvieron de acuerdo en tomar precauciones para prevenir el embarazo. Los criterios de elegibilidad requirieron que los sujetos demostraran resultados negativos de prueba para

10 hepatitis B, hepatitis C, y virus de inmunodeficiencia humana, así como también un resultado negativo de prueba de orina para abuso de fármacos y prueba de analizador de aliento para alcohol.

15 *Producto de Prueba, Dosis y Modo de Administración:*

Los productos de prueba fueron cápsulas de nanoformulación de diclofenaco ácido de 18 mg y 35 mg.

El producto de Prueba de 18 mg se administró como Tratamiento A. Los sujetos asignados al Tratamiento A

20 recibieron una cápsula de 18 mg única por la boca con 240 mL de agua después de un ayuno durante la noche.

El producto de Prueba de 35 mg fue se administró como Tratamientos B y C. Los sujetos asignados al Tratamiento B recibieron una cápsula de 35 mg única por la boca con 240

25 mL de agua después de un ayuno durante la noche. Los sujetos

asignados al Tratamiento C recibieron una cápsula de 35 mg única por la boca con 240 mL de agua 30 minutos después del inicio de un Desayuno Alto en Grasa de la FDA.

5 *Duración del Tratamiento:*

La duración del tratamiento fue una dosis única en cada período.

10 *Terapia de Referencia, Modo de Administración, y
Número de Lote:*

El producto de Referencia fue tabletas de Cataflam (diclofenaco potásico) de 50 mg, manufacturadas por Patheon In, Whitby Operations y distribuidas por Novartis
15 Pharmaceutical Corporation. Un lote único del producto de Referencia se utilizó en este estudio (Número de lote C7C02722). El producto de Referencia se administró como
Tratamientos D y E. Los sujetos asignados al Tratamiento D recibieron una tableta de 50 mg única por la boca con 240 mL
20 de agua después de un ayuno durante la noche. Los sujetos asignados al Tratamiento E recibieron una tableta de 50 mg única por la boca con 240 mL de agua 30 minutos después del inicio de un Desayuno Alto en Grasa de la FDA.

25 *Criterios de Evaluación:*

Farmacocinética:

Las muestras de sangre para la medición de las concentraciones de diclofenaco en plasma se colectaron pre-dosis y 0.083, 0.167, 0.25, 0.33, 0.50, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.67, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, y 12 horas post-dosis. Las variables de PK primarias incluyeron: área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero al tiempo de la última muestra con una concentración cuantificable (AUC_{0-t}); área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero extrapolado a infinito ($AUC_{0-\infty}$); y, concentraciones máximas medidas (C_{max}). Las variables de PK secundarias incluyeron: tiempo para alcanzar la máxima concentración (T_{max}); constante de velocidad de eliminación terminal (K_e); y vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$).

15

Seguridad:

Un examen físico, prueba de serología para VIH, Hepatitis B, y Hepatitis C, así como también un análisis farmacológico en orina se realizaron en la Visita de Selección. Se colectaron muestras para pruebas de laboratorio clínico, se obtuvieron trazados de ECG de 12 derivaciones, los signos vitales se midieron y las pruebas de embarazo (para sujetos femeninos) se realizaron en la Visita de Selección y en puntos temporales especificados. Durante el estudio, los sujetos se monitorearon para evidencia clínica y

25

175

de laboratorio de eventos adversos.

Métodos Estadísticos:

Farmacocinética:

- 5 Los análisis estadísticos se realizaron usando el procedimiento de modelo mezclado del programa estadístico SAS® (PC Versión 9.1.3) en un ambiente de Windows XP Professional. Las estimaciones de parámetro farmacocinético se evaluaron usando análisis de modelo mezclado (PROC MIXED).
- 10 El modelo incluyó efectos fijados para secuencia, período, y tratamiento; y efectos aleatorios para sujetos anidados dentro de la secuencia. Los valores de error estándar medio y medias de mínimos cuadrados de estos análisis se usaron para construir los intervalos de confianza de 90% para las
- 15 evaluaciones de biodisponibilidad relativa de acuerdo con los procedimientos recomendados por la FDA. Los valores de C_{max} y AUC normalizados por la dosis para los productos de Prueba de 18 mg y 35 mg se transformaron logarítmicamente y se compararon por Análisis de Varianza (ANOVA). Como se
- 20 especifica en el protocolo, la proporcionalidad de la dosis será concluida si el efecto del tratamiento completo del no fue significativo al nivel de 5%, o si los intervalos de confianza de 90% para las relaciones de medias geométricas contenían el valor "1.00".

Seguridad:

Los eventos adversos se codificaron usando el Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA) y se listaron por clase de órgano del sistema (SOC) y término preferido (PT). Los AEs surgidos durante el tratamiento se resumieron por incidencia, relación con el fármaco de estudio, y severidad.

*RESUMEN - RESULTADOS**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS:*

Cuarenta (40) sujetos se aleatorizaron en el tratamiento y 38 sujetos (95%) completaron todos los 5 periodos de estudio. Dos sujetos se retiraron voluntariamente previo a la dosificación en el Período 2. Los 40 sujetos que recibieron al menos una dosis de fármaco de estudio se incluyeron en el conjunto de análisis completo y variaron de edad desde 21 a 56 años, con una edad media de 34.6 años. Hubo 27 sujetos masculinos (67.5%) y 13 sujetos femeninos (32.5%). Con respecto a la raza/etnicidad, 32 sujetos (80.0%) fueron de raza negra, 6 sujetos (15.0%) fueron Caucásicos, y 2 sujetos (5.0%) fueron Hispanos. El peso medio fue 172.9 cm, con un intervalo de 151 a 189 cm. El peso corporal medio fue 77.4 kg, con un intervalo de 52.9 a 104.8 kg. El BMI medio fue 25.8 kg/m², con un intervalo de 20.0 a 29.7 kg/m². Los hallazgos demográficos reflejaron una población adulta

saludable.

RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS:

Consistente con el Plan de Análisis Estadístico, todos los datos disponibles de los primeros 30 de los 38 sujetos quiénes completaron todos los 5 periodos se utilizaron en los análisis farmacocinéticos. Los resultados de prueba estadística en parámetros farmacocinéticos para diclofenaco se resumen en las Tablas 15a-d posteriores.

Producto de Prueba de 35 mg contra Producto de Referencia de 50 mg – Sujetos en Ayuno					
Párametro Farmacocinético/Unidad		Producto de Prueba 35 mg en Ayuno ^a	Producto de Referencia 50 mg en Ayuno ^a	Relación ^b	90% CI ^c
AUC _(0-t)	hr*ng/mL	1132	1432	0.791*	0.758, 0.825
AUC _(0-∞)	hr*ng/mL	1152	1449	0.795*	0.764, 0.828
C _{max}	ng/mL	1179	1268	0.930*	0.789, 1.096
T _{max} ^d	hr	0.559 (0.500)	0.737 (0.667)	0.758	-
K _e	1/hr	0.3977	0.3763	1.057	-
T _{1/2}	hr	1.83	1.92	0.956	-

Tabla 15a. Tratamientos B:D (Producto de Prueba de 35 mg contra producto de Referencia de 50 mg [condiciones en ayuno])

Los valores de AUC_(0-t) y AUC_(0-∞) para el producto de Prueba (cápsula de 35 mg) fueron aproximadamente 20% menores que los observados para el producto de Referencia (tableta de 50 mg). La C_{max} para el producto de Referencia solamente fue 7% mayor que el producto de Prueba y no fue estadísticamente

significativa ($\alpha = 0.05$). Las cápsulas de Prueba de 35 mg y las tabletas de Referencia de 50 mg (Cataflam) no fueron bioequivalentes cuando se dan a sujetos en ayuno.

Abreviaturas: ANOVA (Análisis de varianza); $AUC_{(0-t)}$
5 (área bajo la curva de concentración-tiempo desde la
concentración cero a la última medible); $AUC_{(0-\infty)}$ (área bajo la
curva de concentración-tiempo desde cero a infinito); CI
(intervalo de confianza); C_{max} (concentración en plasma
máxima medida); K_e (constante de velocidad de eliminación
10 terminal); $T_{1/2}$ (vida media de eliminación terminal); T_{max}
(tiempo para alcanzar la máxima concentración).

a. Medias geométricas de mínimos cuadrados para
concentraciones de pico y áreas. Medias aritméticas de
mínimos cuadrados para otros parámetros.

15 b. Relación calculada como media de mínimos
cuadrados de la Prueba en Ayuno dividida por la media de
mínimos cuadrados de la Referencia en Ayuno.

c. Intervalo de confianza en la relación de
Prueba a Referencia.

20 d. Media (mediana) reportada para T_{max} .

* Las comparaciones se detectaron como
estadísticamente significativas con $\alpha = 0.05$.

5

Producto de Prueba de 35 mg – Sujetos con Alimento contra Sujetos en Ayuno					
Párametro Farmacocinético/Unidad		Producto de Prueba		Relación ^b	90% CI ^c
		35 mg con Alimento ^a	35 mg en Ayuno ^a		
AUC _(0-t)	hr*ng/mL	1034	1132	0.913*	0.876, 0.952
AUC _(0-∞)	hr*ng/mL	1073	1152	0.931*	0.893, 0.970
C _{max}	ng/mL	490	1179	0.416*	0.353, 0.489
T _{max} ^d	hr	1.93 (1.67)	0.559 (0.500)	3.445*	-
K _e	1/hr	0.3275	0.3977	0.824*	-
T _{1/2}	hr	2.26	1.83	1.234*	-

10 **Tabla 15b. Tratamientos C:b (Producto de Prueba de 35 mg**
[sujetos con alimento contra sujetos en ayuno])

El alimento redujo los valores de AUC_(0-t) y AUC_(0-∞) por 9% y 7%, respectivamente. La C_{max} disminuyó por 58%. Todos los parámetros fueron estadísticamente significativos (α= 0.05) indicando un efecto del alimento para el producto de Prueba de 35 mg.

Abreviaturas: ANOVA (Análisis de varianza); AUC_(0-t) (área bajo la curva de concentración-tiempo desde la concentración cero a la última medible); AUC_(0-∞) (área bajo la curva de concentración-tiempo desde cero a infinito); CI (intervalo de confianza); C_{max} (concentración en plasma máxima medida); K_e (constante de velocidad de eliminación terminal); T_{1/2} (vida media de eliminación terminal); T_{max} (tiempo para alcanzar la máxima concentración).

25 a. Medias geométricas de mínimos cuadrados para

concentraciones de pico y áreas. Medias aritméticas de mínimos cuadrados para otros parámetros.

b. Relación calculada como media de mínimos cuadrados de la Prueba con Alimento dividida por la media de mínimos cuadrados de la Prueba en Ayuno.

c. Intervalo de confianza en la relación de Prueba con Alimento a Prueba en Ayuno.

d. Media (mediana) reportada para T_{max} .

* Las comparaciones se detectaron como estadísticamente significativas por ANOVA con $\alpha= 0.05$.

15

Producto de Referencia de 50 mg – Sujetos con Alimento contra Sujetos en Ayuno					
Parámetro Farmacocinético/Unidad		Producto de Referencia		Relación ^b	90% CI ^c
		50 mg con Alimento ^a	50 mg en Ayuno ^a		
AUC _(0-t)	hr*ng/mL	1308	1432	0.914*	0.877, 0.952
AUC _(0-∞)	hr*ng/mL	1334	1449	0.920*	0.884, 0.958
C _{max}	ng/mL	922	1268	0.728*	0.619, 0.856
T _{max} ^d	hr	1.70 (1.33)	0.737 (0.667)	2.299*	-
K _e	1/hr	0.3424	0.3763	0.910	-
T _{1/2}	hr	2.17	1.92	1.134*	-

20

Tabla 15c. Tratamientos E:D (Producto de Referencia de 50 mg [sujetos con alimento contra sujetos en ayuno])

El alimento redujo el AUC_(0-t) y AUC_(0-∞) por 9% y 8%, respectivamente. La C_{max} disminuyó por 27%. Estos parámetros PK fueron estadísticamente significativos ($\alpha= 0.05$) indicando un efecto del alimento para el producto de Referencia.

25

Abreviaturas: ANOVA (Análisis de varianza); $AUC_{(0-t)}$ (área bajo la curva de concentración-tiempo desde la concentración cero a la última medible); $AUC_{(0-\infty)}$ (área bajo la curva de concentración-tiempo desde cero a infinito); CI
 5 (intervalo de confianza); C_{max} (concentración en plasma máxima medida); K_e (constante de velocidad de eliminación terminal); $T_{1/2}$ (vida media de eliminación terminal); T_{max} (tiempo para alcanzar la máxima concentración).

a. Medias geométricas de mínimos cuadrados para
 10 concentraciones de pico y áreas. Medias aritméticas de mínimos cuadrados para otros parámetros.

b. Relación calculada como media de mínimos cuadrados de la Referencia con Alimento dividida por la media de mínimos cuadrados de la Referencia en Ayuno.

15 c. Intervalo de confianza en la relación de Referencia con Alimento a Referencia en Ayuno.

d. Media (mediana) reportada para T_{max} .

* Las comparaciones se detectaron como estadísticamente significativas por ANOVA con $\alpha = 0.05$.

20

25

Producto de Prueba de 18 mg contra Producto de Prueba de 35 mg – Sujetos en Ayuno					
Párametro Farmacocinético/Unidad		Producto de Prueba		Relación ^b	90% CI ^c
		18 mg en Ayuno ^a	35 mg en Ayuno ^a		
AUC _(0-t)	hr*ng/mL	1061	1132	0.938*	0.899, 0.977
AUC _(0-∞)	hr*ng/mL	1090	1152	0.946*	0.909, 0.984
C _{max}	ng/mL	1174	1179	0.996*	0.847, 01.172
T _{max} ^d	hr	0.571 (0.500)	0.559 (0.500)	1.022	-
K _e	1/hr	0.4760	0.3977	1.197*	-
T _{1/2}	hr	1.50	1.83	0.821*	-

10 **Tabla 15d. Proporcionalidad de la Dosis para los Tratamientos**
 A:B (Producto de Prueba de 18 mg contra 35 mg [Sujetos en
 Ayuno])

Las diferencias de AUC_(0-t) y AUC_(0-∞) transformadas
logarítmicamente normalizadas por la dosis fueron
estadísticamente significativas ($\alpha < 0.05$), y los intervalos
de confianza de 90% para sus relaciones no contienen el
valor "1.00", por consiguiente estos parámetros no pasan la
prueba de proporcionalidad de la dosis según el protocolo.
Alternativamente, la proporcionalidad de la dosis aún se
puede concluir por los productos de Prueba de 18 mg y 35 mg
puesto que (1) los intervalos de confianza de 90% de las
relaciones de las C_{max}, AUC, y AUC transformadas
logarítmicamente normalizadas por la dosis estuvieron
totalmente contenidos dentro del intervalo de aceptación de
0.800 y 1.250 para bioequivalencia; y (2) las relaciones de

medias geométricas normalizadas por la dosis entre las cápsulas de Prueba de 18 mg y 35 mg fueron 0.996, 0.938, y 0.946, respectivamente para C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$.

Abreviaturas: ANOVA (Análisis de varianza); $AUC_{(0-t)}$ (área bajo la curva de concentración-tiempo desde la concentración cero a la última medible); $AUC_{(0-\infty)}$ (área bajo la curva de concentración-tiempo desde cero a infinito); CI (intervalo de confianza); C_{max} (concentración en plasma máxima medida); K_e (constante de velocidad de eliminación terminal); $T_{1/2}$ (vida media de eliminación terminal); T_{max} (tiempo para alcanzar la máxima concentración).

a. Medias geométricas de mínimos cuadrados para concentraciones de pico y áreas. Medias aritméticas de mínimos cuadrados para otros parámetros. $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ y C_{max} para 18 mg fueron normalizadas por la dosis multiplicando la relación de 35 mg dividida por 18 mg (igual a 1.944).

b. Relación calculada como media de mínimos cuadrados normalizada por la dosis para el producto de Prueba de 18 mg dividida por la media de mínimos cuadrados para el producto de Prueba de 35 mg.

c. Intervalo de confianza en la relación de Prueba de 18 mg normalizada por la dosis a Prueba de 35 mg.

d. Media (mediana) reportada para T_{max} .

* Las comparaciones se detectaron como estadísticamente significativas por ANOVA con $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS DE SEGURIDAD:

Un total de 40 (100%) sujetos se incluyeron en la población de seguridad. Trece (13) eventos adversos (AEs) surgidos durante el tratamiento se reportaron por 7 sujetos (18.0%). Seis (6) AEs surgidos durante el tratamiento se reportaron por 5 sujetos (12.5%) quiénes recibieron el producto de Prueba y 7 AEs surgidos durante el tratamiento se reportaron por 2 sujetos (5.0%) quiénes recibieron el producto de Referencia. Diez (10) de los 13 AEs surgidos durante el tratamiento (76.9%) se consideraron de severidad leve; 3 (23.0%) se consideraron moderados (es decir, vómito y cefalea [Sujeto 15]) y ninguno fue serio o amenazador de vida. La fatiga fue el AD surgido durante el tratamiento con la incidencia más alta en general, es decir, reportado por 3 sujetos (8.0%) quiénes recibieron el producto de Prueba (cápsula de nanoformulación de diclofenaco de 35 mg). Seis (6) fuera de los 40 sujetos (15.0%) reportaron 9 AEs surgidos durante el tratamiento que se determinaron al menos posiblemente relacionados con la administración del fármaco de estudio. No ocurrieron cambios clínicamente significativos en los resultados de laboratorio o signos vitales, en la opinión del investigador. No hubo muertes u otros eventos adversos serios en este estudio.

CONCLUSIONES:

Este fue un estudio cruzado de 10 secuencias, de 5 tratamientos, de 5 períodos, abierto, aleatorizado, de dosis única, de centro único, que investigó la biodisponibilidad relativa y proporcionalidad de la dosis del producto de Prueba (es decir, cápsulas de nanoformulación de 18 mg y 35 mg de diclofenaco ácido) contra el producto de Referencia (tableta de liberación inmediata de 50 mg de diclofenaco potásico [Cataflam]) administrados bajo condiciones con alimento y en ayuno. Cuarenta (40) adultos hombre y mujer saludables se inscribieron en el estudio. Los sujetos elegibles recibieron 5 tratamientos en orden de su secuencia asignada de acuerdo con el programa de aleatorización. Hubo un intervalo de 7 días de reposo farmacológico entre cada Período de Tratamiento. Treinta y ocho (38; 95%) sujetos completaron todos los 5 períodos del estudio. Dos (2; 5%) sujetos se retiraron voluntariamente previo a la dosificación en el Período 2. Las muestras de sangre farmacocinéticas se obtuvieron pre-dosis y durante 12 horas después de la dosificación. Durante el estudio, los sujetos se monitorearon para evidencia clínica y de laboratorio de eventos adversos.

Una dosis única de diclofenaco (18 mg, 35 mg, o 50 mg) fue segura y bien tolerada. Siete sujetos (7; 18.0%) reportaron un total de 13 AEs surgidos durante el tratamiento. Seis (6; 15%) sujetos reportaron 9 AEs surgidos

durante el tratamiento que se determinaron al menos posiblemente relacionados con la administración del fármaco de estudio. Todos los AEs surgidos durante el tratamiento se consideraron de severidad leve, excepto para vómito y 2
5 ocurrencias de cefalea experimentadas por el Sujeto 15. No ocurrieron muertes o eventos adversos serios.

Todos los datos disponibles de los primeros 30 sujetos quiénes completaron todos los 5 períodos del estudio se usaron en los análisis farmacocinéticos. Las conclusiones
10 basadas en las pruebas estadísticas de los parámetros PK para diclofenaco se resumen posteriormente.

Producto de Prueba de 35 mg contra producto de Referencia de 50 mg (sujetos en ayuno):

15 Estas dos formulaciones no fueron bioequivalentes bajo condiciones en ayuno puesto que los intervalos de confianza de 90% en las relaciones de media geométrica y concentración pico para diclofenaco estuvieron fuera del intervalo 0.800 a 1.250.

20

Producto de Prueba de 35 mg (sujetos con alimento contra sujetos en ayuno):

El alimento disminuyó los valores de $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ por 9% y 7% respectivamente. La C_{max} fue disminuida por 58%.
25 A la inversa, el T_{max} fue 22 minutos menor cuando el producto

de Prueba de 35 mg se administró bajo condiciones con alimento.

Producto de Referencia de 50 mg (sujetos con
5 *alimento contra sujetos en ayuno):*

El alimento disminuyó los valores de $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ por 9% y 8% respectivamente. La C_{max} fue disminuida por 27%. A la inversa, el T_{max} fue 58 minutos menor cuando el producto de Referencia de 50 mg se administró bajo condiciones con
10 alimento.

Producto de Prueba de 35 mg contra producto de
Referencia de 50 mg (sujetos en con alimento):

Estas dos formulaciones no fueron bioequivalentes
15 bajo condiciones con alimento puesto que los intervalos de
confidencia de 90% en las relaciones de media geométrica y
concentración pico para diclofenaco estuvieron fuera del
intervalo 0.800 a 1.250.

20 *Evaluación de proporcionalidad de la dosis*
(Producto de Prueba de 18 mg contra 35 mg en sujetos en
ayuno)

Aunque los productos de Prueba de 18 mg y 35 mg no
fueron identificados como proporcionales a la dosis con base
25 en el análisis según el protocolo, la proporcionalidad de la

dosis aún puede ser concluida puesto que: (1) los intervalos de confianza de 90% de las relaciones de las C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, y $AUC_{(0-\infty)}$ transformadas logarítmicamente normalizadas por la dosis estuvieron totalmente contenidos dentro del intervalo de aceptación de 0.800 y 1.250 para bioequivalencia; y (2) las relaciones de medias geométricas normalizadas por la dosis entre las cápsulas de Prueba de 18 mg y 35 mg fueron 0.996, 0.938, y 0.946, respectivamente para C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$.

10

Ejemplo 16: Eficacia y seguridad del diclofenaco molido

Este Ejemplo describe un Estudio Controlado por Placebo y Activo, de Grupo Paralelo, de Dosis Única, Doble Ciego, Aleatorizado, Fase 2 de Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco 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 Diclofenaco de 18 mg y 35 mg, manufacturadas como se describe en el Ejemplo 13(a) y (b).

OBJETIVOS:

El objetivo primario de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia analgésica de las Cápsulas de

Nanoformulación de Diclofenaco en comparación con 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 las

5 Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco en comparación con la formulación estándar de celecoxib.

NÚMERO DE SUJETOS:

Inscripción planificada (y/o terminación):

10 Aproximadamente 200 sujetos (50 en cada grupo de tratamiento) serán inscritos.

POBLACIÓN DE SUJETOS:

Criterios de Inclusión:

- 15 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
 - 20 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
 - 25 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/m².
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 practica 1 de los siguientes métodos médicamente aceptables de control de natalidad:
- 15
- 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.
- 20
- b. Abstinencia total de relaciones sexuales (desde la última menstruación antes de la administración del fármaco de estudio).
- 25

c. Dispositivo intrauterino (DIU).

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

- 5 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.
- 10
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.
- 15
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.
- 20

Criterios de Exclusión:

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

25

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 diclofenaco y celecoxib); 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.

- 5 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.
- 10 5. Tiene una enfermedad cardíaca, 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.
- 15 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.
- 20 7. Está recibiendo quimioterapia sistemática, tiene una malignidad activa de cualquier tipo, o ha sido diagnosticado con cáncer con 5 años de la selección
- 25

(excluyendo carcinoma de célula basal o escamosa de la piel).

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 Diclofenaco), que es un candidato inadecuado para recibir el fármaco de estudio.
- 20 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
- 25 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.

- 5 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
- 10
- 15 contraíndican 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 Diclofenaco, o recibió cualquier fármaco de investigación o dispositivo o terapia de investigación dentro de 30 días antes de la selección.
- 20

25 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 Diclofenaco (18 mg y 35 mg) en
5 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
10 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
15 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
20 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
25 estudio serán aleatorizados en una relación 1:1:1:1 para

recibir 1 dosis oral de Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco (18 mg o 35 mg), cápsulas de celexocib (400 mg), o placebo. El fármaco de estudio será administrado por una tercera persona dosificadora, al descubierto quién no
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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 ($\pm$ 2 días), los sujetos regresarán al lugar del estudio para una evaluación física confirmatoria abreviada y medicamento concomitante y evaluaciones de AE.

10

FÁRMACO DE ESTUDIO:

Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco (18 mg y 35 mg) para administración oral

15

PRODUCTOS DE REFERENCIA:

Cápsulas de Celecoxib de 200 mg administradas como una dosis de 400 mg

Placebo

20

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

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

25 Una Cápsula de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg y 1 cápsula de placebo

Una Cápsula de Nanoformulación de Diclofenaco de 35 mg y 1 cápsula de placebo

Dos cápsulas de celecoxib de 200 mg

Dos cápsulas de placebo

5

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
10 semana después de la dosificación con el fármaco de estudio.

LUGARES O PAÍSES DE INVESTIGACIÓN:

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

15

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.

20

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)

25

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).
- 5 • 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.
- 10 • 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.
- 15 • Registro de alivio de dolor en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Alivio de dolor pico.
- Tiempo al alivio de dolor pico.
- 20 • 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
- 25 (duración de analgesia).

- Evaluación global del paciente del fármaco de estudio.

Criterios de Valoración de Seguridad:

- 5 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:

- 10 *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 incurrir 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.

5

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.

15

Análisis de Eficacia:

La hipótesis nula en este estudio es que TOTPAR-12 para placebo es igual a TOTPAR-12 para las Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 35 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 las Cápsulas de Nanoformulación de Diclofenaco de 18 mg contra placebo y cápsulas de celecoxib de 400 mg contra placebo serán consideradas secundarias.

- 5 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.

- 10 Para criterios de valoración secundarios continuos tal como el registro de intensidad de dolor, VASPID en cada punto temporal programado, intensidad de dolor pico, TOTPAR-4, TOTPAR-8, VASSPID-4, VASSPID-8, VASSPID-12, SPRID-4, SPRID-8, y SPRID-12, las estadísticas descriptivas (tal como media, error estándar, mediana, mínimo y máximo) se
- 15 proporcionaron para cada régimen de tratamiento. Se proporcionaron los valores P nominales de pruebas de 2 muestras que comparan el grupo de placebo con otros grupos de tratamiento, pero no se extrajeron inferencias estadísticas formales sobre la base de estas pruebas.

- 20 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
- 25 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. La tabla de resumen proporcionará el número de sujetos analizados, el número de sujetos censurados, estimaciones para los cuartiles, e intervalos de confianza 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.

15

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 Diclofenaco 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 ≤ 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).

20

25

209

	A	B ^a					J	K	
		C	D						
			E	F	G	H			I
5	Consentimiento Informado por Escrito	X							
	Asignar un número de selección	X							
	Criterios de inclusión/exclusión	X	X						
	Demografía	X							
	Historial Médico	X	X ^b						
10	Examen Físico	X						X	
	Signos vitales	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 reproductivo	X	X						
15	Análisis farmacológico en orina	X	X						
	Prueba de analizador de aliento para alcohol		X						
	Radiografía oral ^f	X							
	Revisar restricciones del estudio con el sujeto	X							
	Intensidad de dolor (VAS) ^g			X		X	X	X	
20	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 estudio ⁱ							X	
25	Medicamentos concomitantes		X ^b	X	X	X	X	X	X
	Eventos adversos ^j		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 $\pm$ 2 días o ET).

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

10 ^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.

15 ^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).

20 ^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
25 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).
- 5 ^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).

10

REIVINDICACIONES

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

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

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o
15 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.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de
20 partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500
25 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 la reivindicación 3, caracterizado porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que
5 consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

a. 2000 nm (% <2,000 nm);

b. 1000 nm (% <1,000 nm);

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

10 c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

5. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el Dx de la distribución de tamaño de
15 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
20 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el período de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo
25 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.

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

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la 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.

9. 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, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, 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 de
 hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina,
 5 bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, 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
 10 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,
 15 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
 20 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
 25 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,
 5 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
 10 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
 15 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,
 20 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,
 25 Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-

hidroxietil)tallowalquilaminas.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, 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.

11. 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
 5 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
 10 100, 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
 15 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
 20 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;
 25 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
 5 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 10 hidroxietil)tallowalquilaminas
- b. lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al
 menos un material seleccionado del grupo que
 consiste de: lactosa monohidrato; xilitol;
 celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
 15 cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de
 20 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de
 cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 25 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de

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

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

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

- condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
- 5 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
- 10 , naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 15 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 20 d. 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
- 25 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

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

- 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;
- 5 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
- 10 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- e. Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de:
- 15 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol, celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
- 20 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;
- 25 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
 5 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 10 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 15 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 25 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

- f. 5 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 10 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros 15 tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 20 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril 25 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,

- 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 Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de 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;
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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;
 25 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
 5 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 10 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- h. Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al
 menos un material seleccionado del grupo que
 15 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
 20 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
 25 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
 5 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 10 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 15 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 20 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 25 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

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

- 5 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
- 10 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;
- 15 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
- 20 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
- 25 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y

- 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;
 5 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
 10 pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
 15 sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
 sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338,
 20 Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato
 de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen
 Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato
 de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 25 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

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

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

12. 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
10 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.

13. El método de conformidad con la reivindicación
15 12, 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,
20 polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos y sales biliares.

14. El método de conformidad con las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque el
25 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, 5 estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperser 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, 10 octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

15 15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, 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.

20 16. 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 25 aglutinantes, agentes rellenos, 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.

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

18. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 16 a 17, caracterizado porque el agente
facilitador se selecciona del grupo que consiste de: PVP
20 reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada
(croscarmelosa), glicolato de sodio de almidón, Povidona
(PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona
K29/32 y Povidona K30.

19. Una composición, caracterizada porque comprende
25 diclofenaco producido por el método de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de
5 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.

21. La composición de conformidad con la
10 reivindicación 19, 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
15 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 21, caracterizada porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se
20 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%,
25 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

- c. 500 nm (% <500 nm);
- d. 300 nm (% <300 nm); o
- e. 200 nm (% <200 nm).

23. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 21, caracterizada porque el Dx de la
distribución de tamaño 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
10 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.

24. Una composición, caracterizada porque comprende
partículas de diclofenaco dispersadas en al menos dos
15 materiales de trituration 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
20 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
25 base de número de partículas, es menor o igual a un

5 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.

10 25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, 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.

15 26. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque los materiales de trituración se seleccionan del grupo que consiste de:

20 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

25

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 5 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; talloalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato

- de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; 5 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- b. 10 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 15 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 20 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 25 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril

5 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de 10 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; 15 tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de 20 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- 25 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; 5 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 10 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 15 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 20 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 25 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato

- de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; 5 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; 10 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; 15 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: 20 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 25 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

5 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

10 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

15 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;

20 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil

25 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.
- 5
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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, 5 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 10 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 15 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; 20 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 25 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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
- 20 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
- 25 condensado de sulfonato de alquil

- naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
- 5 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
- 10 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
- 15 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- g. xilitol o xilitol combinado con al menos un
- 20 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
- 25 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
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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;
 25 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil

- 5 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquibencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 10 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-
 15 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;
 20 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
 25 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
 30 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; alquibencen 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-hidroxietyl)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 Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquibencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de 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-hidroxi-etil)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;
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;

- tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 5 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;
 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 10 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- k. Talco combinado con al menos un material
 seleccionado del grupo que consiste de: lactosa
 monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol;
 15 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;
 20 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;
 25 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.

27. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 26, caracterizada porque los materiales de
trituration son lauril sulfato de sodio y lactosa
monohidrato.

28. La composición de conformidad con la
reivindicación 27, caracterizada porque la composición
10 comprende, p/p, 8-20% diclofenaco, 0.5-2% lauril sulfato de
sodio, y 76-90% lactosa monohidrato.

29. La composición de conformidad con la
reivindicación 28, caracterizada porque la composición
comprende, p/p, 15% diclofenaco, 1% lauril sulfato de sodio,
15 y 84% lactosa monohidrato.

30. La composición de conformidad con la
reivindicación 26, caracterizada porque los materiales de
trituration son lauril sulfato de sodio y lactosa anhidra.

31. La composición de conformidad con la
20 reivindicación 24, caracterizada porque en la administración
a un sujeto, proporciona propiedades farmacocinéticas y/o
farmacodinámicas mejoradas comparadas con una composición de
diclofenaco de referencia estándar cuando se mide por al
menos una de la velocidad de absorción, potencia de
25 dosificación, eficacia, y seguridad.

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

5 33. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la composición de diclofenaco 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
10 composición de diclofenaco 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_{max} que se selecciona del grupo que consiste de: menos de aproximadamente 100%, menos de
15 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
20 aproximadamente 10%, del T_{max} 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 diclofenaco tiene una C_{max} mayor que aquella de
25 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 diclofenaco de la invención exhibe en la
5 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
10 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
15 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
20 las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque la composición de diclofenaco tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

38. Una composición farmacéutica de conformidad con
25 las reivindicaciones 32 a 37, caracterizada porque la

composición de diclofenaco 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

5 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

10 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

15 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

20 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.

25 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

5 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

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		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

h2

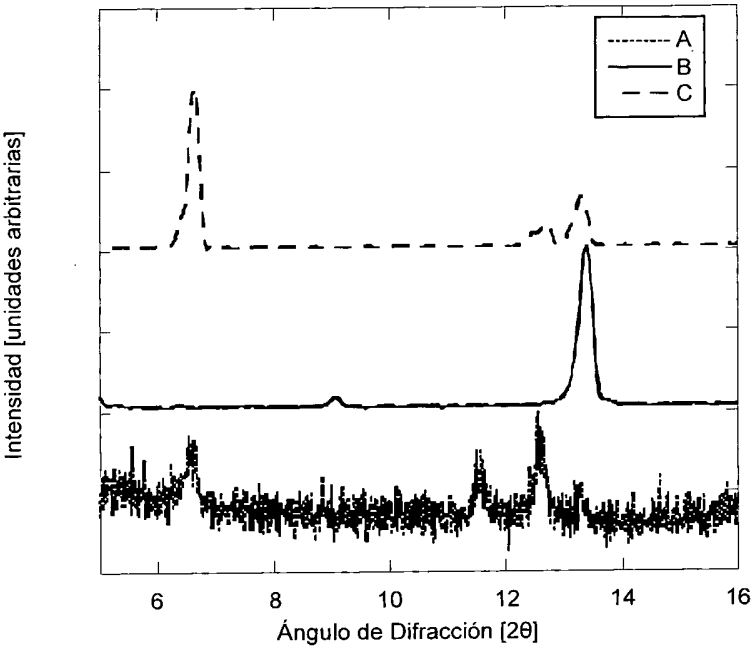


Figura 1H

962

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

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)		Nombre	Masa (g)		Nombre	Masa (g)		Nombre	Masa (g)			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

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	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)		% p/p	D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm			
A	NAA	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

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª		Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula							No. Prom. nm	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			
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	5.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

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2 nd		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				D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm			% <1.0 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	PVF	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	1.6	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

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2º 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

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			
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

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tiempo (mins.)	Tamaño de Particula						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			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	Tiempo (mins.)	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

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)



(10) International Publication Number
WO 2010/121327 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/196 (2006.01) *B01J 2/00* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/AU2010/000471

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2009901748 24 April 2009 (24.04.2009) AU
61/172,291 24 April 2009 (24.04.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DODD, Aaron
[AU/AU]; 368/58 Cook Road, Centennial Park, NSW
2021 (AU). MEISER, Felix [DE/AU]; 7 Beecham Road,
Mount Claremont, W.A. 6010 (AU). NORRET, Marck
[DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington, W.A. 6070
(AU). RUSSELL, Adrian [AU/AU]; 139 Gladstone
Road, Rivervale, W.A. 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, W.A. 6005 (AU).

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

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

Published:

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

(54) Title: A NOVEL FORMULATION OF DICLOFENAC

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

WO 2010/121327 A1



No. 11-160596- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:57:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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