



No. 11-160607-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS
A ESCALA COMERCIAL..

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/14

1. SOLICITANTE ICEUTICA PTY LTD

DOMICILIO Mount Hawthorn, Western Australia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-160607- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

**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/AU2010/000466

Fecha 23 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121322 A1

Fecha 28 de octubre de 2010

6 TÍTULO (54) PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS A ESCALA COMERCIAL.7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/14

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Australia

Estados Unidos de América

(32) Fecha

24 de abril de 2009

24 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

2009901740

61/172.297

9 Comprobante de pago No. 11-102358 // 11-97733 // 11-97734 // 11-97819

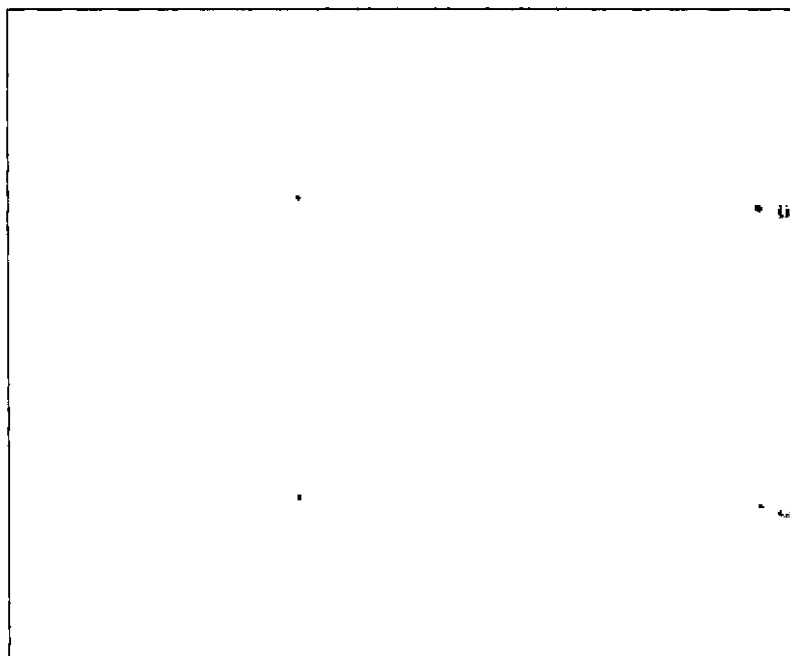
Fecha 19 de octubre de 2011 // 05 de octubre de 2011

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) DODD, Aaron

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

2.) MEISER, Felix

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

3.) RUSSELL, Adrian

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

4.) NORRET, Marck

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

5.) BOSCH, H. William

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

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 102358
		Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

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

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

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

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160607-00000-0000
Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097733

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160607-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:02:02
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 283

No. 11-160607-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:02:02
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 282

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 5 de 2011 - 16:45:09

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097734

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160607- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

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 5 de 2011 - 16:45:09

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097819

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160607- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283
Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

P. 3115

RESUMEN DE LA INVENCION

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

PRODUCCIÓN DE NANOPARTÍCULAS ENCAPSULADAS A ESCALA COMERCIAL**CAMPO DE LA INVENCION**

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

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

afectan la biodisponibilidad, incluyendo la forma farmacéutica y la solubilidad y velocidad de disolución del material activo.

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

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

20 Por ejemplo, se han usado técnicas de molienda en seco para reducir el tamaño de partícula y por lo tanto influir en la absorción del fármaco. Sin embargo, en la molienda en seco convencional el límite de finura se alcanza generalmente en la región de aproximadamente 100 micras
25 (100,000 nm), en este punto el material se apelmaza en la

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

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

supercrítico y producción de soluciones o dispersiones sólidas. Más de uno de estos procesos se puede usar en combinación para mejorar la formulación de un material terapéutico particular. Muchos de estos procedimientos
5 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
10 estabilidad y el potencial para que el material sea recrystalizado.

Estas técnicas para preparar tales composiciones farmacéuticas tienden a ser complejas. Por vía de ejemplo, una dificultad técnica principal encontrada con la
15 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
20 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
25 tales como aquellas obtenidas por molienda, y la presencia de

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

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

15 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
20 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,
25 se refiere al uso de energía mecánica para activar, iniciar o

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

La Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2007/000910 (Métodos para la preparación de compuestos biológicamente activos en forma nanoparticulada) describe, *inter alia*, un método para molienda en seco de raloxifeno con lactosa y NaCl que produce raloxifeno nanoparticulado sin problemas de agregación significativos.

Una limitación de muchos de los procesos del arte previo es que no son adecuados para molienda a escala 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.

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 meloxicam (comercializado como Mobic® por la compañía farmacéutica

Boehringer Ingelheim) proporciona alivio de dolor para dolor crónico, pero se debe tomar en una base diaria para mantener un nivel terapéutico efectivo.

Meloxicam es un fármaco pobremente soluble en agua el cual solamente es absorbido lentamente por el cuerpo (Tmax es 4-5 horas), de modo que un método tal como la presente invención el cual proporciona disolución mejorada, probablemente proporcionará absorción mucho más rápida resultando en un comienzo más rápido del efecto terapéutico.

10 Meloxicam también tiene una vida media larga (15-20 horas) que significa que solamente necesita ser tomado una vez al día. Usando un método tal como la presente invención, el cual proporciona absorción más rápida, un fármaco tal como meloxicam, podrá ser transformado de un fármaco para dolor

15 crónico a un fármaco para dolor agudo. Para meloxicam esto podría proporcionar un medicamento que podrá proporcionar alivio terapéutico para dolor agudo, con la ventaja de alivio de dolor sostenido durante 24 horas.

Meloxicam también tiene biodisponibilidad sub-
20 óptima a 89% para una cápsula oral, en comparación con una forma farmacéutica IV. Un componente de esta biodisponibilidad sub-óptima también es probable debido a la pobre solubilidad en agua de este fármaco. Si la baja solubilidad contribuye a esta biodisponibilidad sub-óptima,

25 el mejoramiento de la disolución de este fármaco con un

método tal como la presente invención proporcionará alcance para producir una forma farmacéutica con una dosis activa menor mientras aún proporciona la dosis terapéutica efectiva.

Aunque los antecedentes de la presente invención se
5 discuten en el contexto de mejorar la biodisponibilidad de materiales biológicamente activos 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
10 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
15 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,
20 aplicaciones terapéuticas veterinarias y aplicaciones químicas agrícolas, tales como plaguicidas, fungicidas o herbicidas.

Una aplicación adicional de la invención actual podría ser a materiales los cuales contienen un compuesto
25 biológicamente activo tal como, pero no limitado a un

compuesto terapéutico o farmacéutico, un nutraceutico o nutriente, un producto complementario medicinal tales como componentes activos en material de planta u otro que se presenta naturalmente, un compuesto terapéutico veterinario o
5 un compuesto agrícola tal como un plaguicida, fungicida o herbicida. Los ejemplos específicos podrían ser la especia cúrcuma que contiene el compuesto activo curcumina, o semilla de lino que contiene el nutriente ALA un ácido graso omega 3. Como estos ejemplos específicos lo indican esta invención
10 podrá ser aplicada a, pero no se limita a, un intervalo de productos naturales tales como semillas, cacao y sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales de planta o materiales alimenticios que contienen un compuesto biológicamente activo. La aplicación de esta invención a
15 estos tipos de materiales podría habilitar mayor disponibilidad del compuesto activo en los materiales cuando se usan en la aplicación relevante. Por ejemplo donde el material sometido a esta invención se ingiere oralmente, el activo podría ser más biodisponible.

20

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
25 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
5 cristalinidad del material activo no se cambia o no se cambia sustancialmente.

· 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
10 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
15 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 de 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 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. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm.

25 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 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500
5 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
10 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 (%
15 <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se
20 selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200
25 nm (% <200 nm). Preferiblemente, el Dx de la distribución de

tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 5 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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

En otra modalidad preferida, el contenido amorfo
25 del material biológicamente activo se selecciona del grupo

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

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

En otra modalidad preferida, el medio de molienda se selecciona del grupo que consiste de: cerámicas, vidrios, polímeros, ferromagnéticos y metales. Preferiblemente, el medio de molienda es bolas de acero que tienen un diámetro

seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. En otra modalidad preferida, el medio de molienda es bolas de óxido de circonio que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste
5 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
10 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,
15 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
20 masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración es menor que 2000 kg.

25 En otra modalidad preferida, el material

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

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

En otra modalidad preferida, la matriz de
trituration es un material único o es una mezcla de dos o más
20 materiales en cualquier proporción. Preferiblemente, el
material único o una mezcla de dos o más materiales se
selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol,
Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol,
ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa
25 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,

5 leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC,

10 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, acetato de sodio, ascorbato de potasio, carbonato de

15 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 de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de

20 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, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico,

25 alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín,

bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales
 basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de
 sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio,
 cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio,
 5 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
 10 cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de
 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
 15 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
 20 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,
 25 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
5 de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, dodecylbencen sulfonato de calcio, dodecylbencen sulfonato de sodio, diisopropil
10 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,
15 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,
20 sulfato de etoxilato de tristirilfenol, bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas. Preferiblemente, la concentración del material único (o primero) se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 -
25 50% p/p. Preferiblemente, la concentración del segundo

material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material
5 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.

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

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

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-hidroxietyl)tallowalquilaminas.

- (b)
- 5 material seleccionado del grupo que consiste de:
lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra;
celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
10 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
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;
- 10 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
- 15 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
- 20 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (c) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de
- 25 sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido

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

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
 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.

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

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

sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 5 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
 10 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;
 15 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
 20 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.

(f) Xilitol o xilitol combinado con al menos un
 material seleccionado del grupo que consiste de:
 lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol;
 25 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 sódica;
 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil
 10 pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
 15 sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
 sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338,
 20 Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato
 de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen
 Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato
 de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 25 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

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

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 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
 25 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.
- 5
- (h) Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; sacarosa;
- 10
- 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;
- 15
- 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
- 20
- 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
- 25
- sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y

- Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (i) 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
 5 sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio;
 Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica;
 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
 sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de
 sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
 10 una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil
 pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y
 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato
 de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG
 15 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de
 sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y
 Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y
 20 Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338,
 Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato
 de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen
 Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato
 de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 25 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;

- 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-hidroxi-etil)tallowalquilaminas.
- 5
- 10
- 15 (j) Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; caolín, carbonato de calcio;
- 20 ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante
- 25 Aerosil R972; lauril sulfato de sodio 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; 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; 5 Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

En otra modalidad preferida, se usa un auxiliar de 15 molienda o combinación de auxiliares de molienda. Preferiblemente, el auxiliar de molienda se selecciona del grupo que consiste de: sílice coloidal, un tensioactivo, un polímero, un ácido esteárico y derivados de los mismos. De manera preferible, el tensioactivo se selecciona del grupo 20 que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, alquil y aril sulfatos, alquil y aril poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato, 25 tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros

fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino
 de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen
 sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de
 ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil
 5 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
 Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil
 Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y
 10 Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de
 Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos
 formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de
 Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados,
 Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil
 15 Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen
 Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas
 Hidrogenadas, Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos
 de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio,
 Tallowalquilaminas, ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales
 20 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,
 25 sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo,

45

diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,
 behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
 glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrímida,
 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro
 5 de 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,
 10 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
 15 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
 20 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,
 25 fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000,

PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxiethyl)tallowalquilaminas.

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

En otra modalidad preferida de la invención, se usa

una agente facilitador o se usa la combinación de agentes facilitadores. Preferiblemente, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, 5 agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegradores, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida o una formulación de inhalación en polvo 10 seco y otro material requerido para el suministro del fármaco específico. Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco. Preferiblemente, el agente facilitador es adicionado a la molienda en seco en un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 1-5% del 15 remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total. Preferiblemente, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de: PVP reticulado, 20 carmelosa reticulada y glicolato de sodio de almidón. 25 Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona al

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

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

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

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

lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la Indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente la indometacina es molida con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida,

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

sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero 188. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y polivinilpirrolidona con un peso

molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, la

5 indometacina es molida con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y lecitina. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y tensioactivos de

10 polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, la indometacina es molida con manitol y sílice. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la

15 indometacina es molida con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol, bicarbonato de potasio y

20 lauril sulfato de sodio.

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

25 naproxeno es molido con lactosa monohidrato y octadecil

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

55

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

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

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

10 molido con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de

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

20 poloxámero 338. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril

25 sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el

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

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

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

monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa 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. 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 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 y tensioactivos de polioxietilen alquil éter.
- 5 Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el diclofenaco es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol,
- 10 ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.
- 15 En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y octadecil
- 20 sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido
- 25 con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato

de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de

30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, 5 el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa 10 monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa 15 monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra 20 modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lauril sulfato de sodio. 25 Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y

65

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

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

En otra modalidad preferida, la metaxalona es 25 molida con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo.

Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona

5 es molida con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y

10 estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un poloxámero.

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

20 monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000.

25 Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa

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

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

metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y sulfato de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y polivinil-pirrolidina. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y polivinil-pirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y alquil sulfonatos. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y docusato sódico. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, la metaxalona es molida con manitol y lecitina. Preferiblemente, la metaxalona es molida

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

En un segundo aspecto, la invención comprende un material biológicamente activo producido por el método 20 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 10,000 nm, 8000 25 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm,

1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm.

5 Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200

10 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

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo

15 es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente activo es cristalino, al menos

20 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

25 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 biológico activo se selecciona del grupo que consiste de:

5 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,
10 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

15 presente.

Preferiblemente, el material biológicamente activo comprendido en la composición se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmecéuticos, cosméticos,

20 medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer

25 orden de los mismos. Preferiblemente, donde el material

biológicamente activo es un material que se presenta naturalmente o un derivado de un material que se presenta naturalmente, tal como pero no limitado a, semillas, cacao y sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales de plantas, minerales, productos animales, conchas y otro material esquelético, 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 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm y 3000 nm. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arritmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y

sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-
5 parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos,
10 estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib,
15 cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se
20 selecciona del grupo que consiste de fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como
25 NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-

arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos.

Preferiblemente los cosmecéuticos, cosméticos,
5 medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes y nutracéuticos se seleccionan del grupo que consiste de: ácidos glicólicos, ácidos lácticos, carragenano, almendras, madera de caoba, *Andrographis Paniculata*, grano de anís, *Anthemis nobilis* (manzanilla), semilla de albaricoque,
10 hojas de gayuba, hojas de arándano agrio, hojas de arándano, hojas de perales, beta-caroteno, saúco negro, frambuesa negra, cáscara de nuez negra, mora, fuco, bletilla estriada, semilla de borraja, zarzamora, nuez del brasil, raíz de bardana, extracto de arrayán, calamina, gluconato de calcio,
15 caléndula, ácido carnósico, *Cantella asiática*, carbón vegetal, fruto de árbol casto, extracto de raíz de achicoria, quitosán, colina, radicheta, *clematis vitalba*, cafeto arábigo, cumarina, hinojo marino, curcumina, café, cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de
20 cacao, productos de cacao, cornejo, equinácea, *echium lycopsis*, anís, *atragalus*, arándano, naranja agria, *actea racemosa*, uña de gato, manzanilla, agnocasto, arándano agrio, diente de león, equinácea, efedra, *epilobium angustifolium* de la vieja europa, castaña de indias, clavo, onagra, semilla de
25 hinojo, fenogreco, *matricaria*, linaza, palomilla, ajo,

geranio, jengibre, gingo, ginseng, sello de oro, semilla de
uva, té verde, guayaba, espino, flor de heno, avellana,
hellichrysum, hoodia, rábano picante, mulbe italicum,
hibisco, hierba de búfalo, lúpulos, castaña de indias, yerba
5 mate, grosella espinosa de la india, musgo de irlanda, bayas
de enebro, raíz de kudzu, cardo mariano, lavanda, limoncillo,
hongo Shiitake, regaliz, longifoleno, níspero, semilla de
loto, esponja vegetal, lupino, marionberry, mejorana, reina
de los prados, raíz de arveja de leche, tepezcohuite,
10 muérdago, moral, noni, quelpo, harina de avena, orégano,
papaya, perejil, raíz de peonía, granada, semilla de karanja,
algarrobo aceitero, semilla de quinoa, frambuesa roja,
escaramujo, romero, salvia, palma enana americana, soya,
pimienta de szechuan, tephrosia púrpura, almendro malabar,
15 terminalia sericea, enredadera de trueno divino, tomillo,
cúrcuma, valeriana común, nueces, hoja de té blanco, camote,
olmo escocés, ajenjo, milenrama, valeriana, yohimbe,
mangostán, sop agrio, goji berry, spirulina y piel de durian.

En una modalidad preferida, la invención comprende
20 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
25 presente, en concentraciones y relaciones como se describen

en la presente bajo los métodos de la invención.

En un tercer aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composiciones descritas en la presente. Preferiblemente, la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente biológicamente activo junto con una matriz de trituración, una mezcla de materiales de matriz de trituración, auxiliares de molienda, mezclas de auxiliares de molienda, agentes facilitadores y/o mezclas de agentes facilitadores como se describe en la presente, en concentraciones y relaciones como se describe 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 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500

nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de

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

10 90%, 95% y 100%; menor que 500 nm (% <500 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 300 nm (% <300 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; y menor que 200 nm (% <200 nm) se selecciona del grupo

15 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias,

20 productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el

25 material biológicamente activo se selecciona del grupo que

consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes
5 cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos,
10 agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes
15 bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-
20 parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos,
25 estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de

tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, 5 cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenúran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

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

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

 En un sexto aspecto, la invención comprende un 20 método para manufacturar una composición farmacéutica como se describe en la presente que comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente o una composición como se describe en la presente, 25 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para

producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

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

10 En un octavo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar un producto agrícola que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente o una composición como se describe en la presente.
15 Preferiblemente, el producto agrícola se combina con un excipiente aceptable para producir una formulación tal como, pero no limitado a, gránulos dispersables en agua, gránulos humectables, gránulos fluibles secos o gránulos solubles que se usan para preparar una solución para uso en aplicaciones
20 agrícolas. Preferiblemente, el producto se selecciona del grupo que consiste de: herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fungicidas. Los métodos de la invención se pueden usar para incrementar la disolución de
25 las partículas biológicamente activas en agua u otros

solventes, resultando en mejor, más rápida o más completa preparación y mezclado. Esto resultará en un desempeño del producto más consistente tal como mejor eliminación de maleza, control de plagas y enfermedades y otros beneficios
5 prácticos tal como maquinaria más rápida, limpieza de pulverizador y tanque, menos enjuague, y un impacto reducido al ambiente.

En otro aspecto del método de la invención, la invención proporciona métodos para producir polvos que tienen
10 partículas activas con un área de superficie alta. Tales polvos podrían proporcionar mejor desempeño en áreas tales como tratamiento de semillas donde se aplican polvos secos a las semillas como fungicidas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y otros tratamientos.
15 El área de superficie mayor podría proporcionar más actividad por masa de activo usado.

En otro aspecto preferido, los activos tales como plaguicidas, fungicidas y tratamientos de semillas sometidos al método de la invención son formulados para producir
20 suspensiones del activo cuando se agregan a agua u otros solventes. Ya que estas suspensiones tendrán partículas de tamaño muy pequeño y área de superficie alta poseerán al menos tres rasgos altamente deseables. El primero es que partículas pequeñas con área de superficie alta se adherirán
25 mejor a superficies tales como hojas y otro follaje al que la

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

fácilmente dispersable una vez en agua u otro solvente.

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

pentaclorofenol, acetato de fenilmercurio, tiocianato de
 potasio, procimidona, propiconazol, propineb,
 piraclostrobina, fungicidas de pirazol, fungicidas de
 piridina, pirimetanilo, fungicidas de pirimidina, fungicidas
 5 de pirrol, fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona,
 azida de sodio, estreptomicina, azufre, Tebucanazol,
 tiabendazol, tiomersal, tolnaftato, Tolilfluanido,
 triadimersol, óxido de tributilestaño, Trifloxistrobina,
 triflumuron, ácido undecilénico, fungicidas de urea,
 10 vinclozolina, Ziram, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-iliden-
 xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration metilo,
 Acetamiprid, aclonifeno, acrinatrin, alaclor, aletrin, alfa-
 cipermetrin, fosfuro de aluminio, amitraz, anilofos,
 azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo, benalaxilo,
 15 benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 benzoximato, benzoolprop-etilo, betaciflutrin, beta-
 cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacril, bioaletrin,
 bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,
 20 bupirimato, buprofezin, butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butoxicarboxina, butralin, butilato, sulfato de clacio,
 cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofeno,
 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 25 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilina, cletodim,

clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 5 diclofop-metildietatilo, dicofol, difenoconazol, dimetaclor,
 dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton,
 dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf,
 dodina, edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan,
 EPNetiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin,
 10 etofumesato, etoprofos, etoxietilo, etofenprox, etridiazol,
 etrimfos, Famoxadona, fenamifos, fenarimol, fenazaquin,
 fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb,
 fenpropatrin, fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention,
 fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralin,
 15 flucitrinato, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin,
 fluorodifen, fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir,
 flurecol butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-
 HCH, haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,
 20 isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres
 de MCPA, mecoprop-P ésteres, mefosfolan, Metaldehído,
 metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, metolaclor,
 mevinfos, monalida, miclobutanil, N-2, napropamida,
 nitrofenol, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxina, oxifluorfenol,
 25 penconazol, pendimetalin, permetrin, fenisofam, fenmedifam,

fenotrin, fentoato, fosadona, fosfolan, fosmet, ésteres de
 picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo,
 pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralin, promecarb,
 propaclor, propanilo, propafos, propaquizafop, propargita,
 5 propetamfos, pimetrozina, piraclofos, piridato, pirifenox,
 quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram
 L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebuconazol,
 Tebufenozida, teflutrin, temefos, terbufos, tetraclorinfos,
 tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolclofos-
 10 metilo, tralometrin, triadimefon, triadimenol, triazofos,
 ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol,
 trifluralin, xililcarb, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-
 iliden-xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration
 metilo, Acetamiprid, acetoclor, aclonifeno, acrinatrin,
 15 alaclor, alettrin, alfa-cipermetrin, fosfuro de aluminio,
 amitraz, anilofos, azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo,
 benalaxilo, benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 benzoximato, benzoilprop-etilo, betaciflutrin, beta-
 cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacril, bioaletrin,
 20 bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacoum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,
 bupirimato, buprofezin, Butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butóxicarboxin, butralin, butilato, sulfato de calcio,
 cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 25 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen,

clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilin, cletodim,
 clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 5 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 diclofop-metildietatilo, dicofol, dimetaclor, dimetomof,
 diniconazol, dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos,
 dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina,
 10 edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan, EPNetiofencarb,
 epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin, etofumesato,
 etoprofos, etoxietilo, etoxiquin, etofenprox, etridiazol,
 etrimfos, fenamifos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion,
 fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb, fenpropatrin,
 15 fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention, fenvalerato,
 fluazifop, fluazifop-P, flucloralin, flucitrinato,
 flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, fluorodifen,
 fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir, flurecol
 butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-HCH,
 20 haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,
 isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres
 de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan, Metaldehído,
 metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, mevinfos,
 25 monalida, miclobutanilo, miclobutanilo, N-2, napropamida,

nitrofen, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxin, oxifluorfen, penconazol, permetrin, fenisofam, fenmedifam, fenotrin, fentoato, fosalona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, pretilaclor, 5 procloraz, profenofos, profluralin, promecarb, propaclor, propanil, propafos, propaquizafop, propargita, propetamfos, pimetrozina, piridato, pirifenox, quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, Tebufenozida, teflutrin, temefos, 10 terbufos, tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolclofos-metilo, tralometrin, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol, trifluralin, xililcarb y cualquier combinación de estos.

15 En un noveno aspecto, la invención comprende un método para manufacturar una formulación farmacéutica que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo por un método descrito junto con excipientes aceptables para producir una formulación que 20 puede suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de activo al área pulmonar o nasa. 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 25 tal formulación usa lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol,

xilitol u otros azúcares o polioles como la matriz de co-
trituration junto con tensioactivo tal como, pero no limitado
a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG
(fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina
5 (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI) u otro
fosfolípido. El tamaño de partícula del material producido
por la invención descrito en la presente resulta en que los
materiales son fácilmente aerosolizados y adecuados para
métodos de suministro a un sujeto en necesidad del mismo,
10 incluyendo métodos de suministro pulmonar y nasal.

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

también podrían proporcionar ventajas ascéticas ya que se pueden incorporar en una formulación de revestimiento sin la apariencia de tener materia particulada en el revestimiento. Preferiblemente, el método para manufacturar tal composición
5 usa dióxido de titanio, sílice, cloruro de sodio u otras sales inorgánicas con un tensioactivo o polímero adecuado. Preferiblemente, el activo es un fungicida seleccionado de la lista de herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de
10 plantas y fungicidas descritos anteriormente.

En un onceavo aspecto, la invención comprende un método para la manufactura de un agente de radiocontraste para el uso en exámenes radiológicos. Un ejemplo común de tal agente podría ser sulfato de bario el cual es
15 comúnmente usado en exámenes del tracto gastrointestinal. Los agentes tal como sulfato de bario son esencialmente insolubles en agua y funcionan como partículas discretas dispersadas en toda el área de examinación. Las formulaciones de material activo usado como agentes de
20 radiocontraste como se preparan por un método descrito en la presente con otros excipientes aceptables se podrán usar para proporcionar sensibilidad mejorada y menor toxicidad debido al área de superficie incrementada proporcionada por la reducción de tamaño de partícula. El área de superficie
25 incrementada proporcionará mayor cobertura del tejido a ser

medido proporcionando mejor contraste. Si el agente tiene efectos secundarios tóxicos, el mayor contraste por unidad de masa podría permitir que menos agente de contraste sea usado en comparación con las formulaciones convencionales. Otra
5 ventaja de preparar tal formulación usando el método descrito en la presente es la capacidad de administrar este agente de contraste como una formulación seca eliminando así los aspectos indeseables de beber una formulación líquida.

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

como chocolate. Esto se puede hacer para mejorar los productos alimenticios existentes tal como chocolate o proporcionar un proceso más eficiente y menos costoso para algunos aspectos de la manufactura del producto alimenticio.

5 Otro aspecto de esta invención es la preparación de un producto alimenticio para beber combinando una cantidad apropiada del material activo, tal como cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de cacao o café, preparado por el método descrito en la presente junto

10 con otros ingredientes alimenticios. Los materiales producidos usando esta invención, que tienen partículas muy pequeñas, podrán ser directamente usados en productos para beber sin dejar residuos en los productos debido al tamaño de partícula grande. Un ejemplo de esto podría ser un chocolate

15 para beber o cacao para beber donde un material de cacao podrá ser molido con una matriz tal como, pero no limitado a, azúcar, glucosa o lactosa. Aparte de la mayor liberación de sabores, tal producto podrá usar directamente el producto natural donde los productos alimenticios convencionales

20 solamente usan extractos solubles en agua. Un ejemplo claro de esto es los productos de café. El café instantáneo proporciona una forma conveniente del producto pero se hace extrayendo el sabor de los granos de café y luego procesándolo en un polvo soluble. Haciéndolo así, se pierde

25 algo del sabor complejo del café. En comparación, el café

hecho de granos de café molido proporciona una bebida rica en sabor mejorado pero requiere mayor preparación y frecuentemente usa aparatos costosos. Algunos estilos de café usan granos de café molido directamente en una taza pero este

5 método deja un sedimento espeso en el fondo de la taza. El material producido por el método descrito en la presente podría superar estas limitaciones del arte previo. Preparando la composición de granos de café se puede acceder al sabor completo y el tamaño de partícula pequeño producido por esta

10 invención produce una bebida donde las partículas se suspenden en el líquido las cuales no forman un sedimento espeso. Una ventaja adicional de esta invención es que el material producido es un polvo seco el cual luego se puede envasar o procesar fácilmente además de proporcionar un

15 producto vendible. Una ventaja adicional de esta invención es que los productos naturales tal como café son encapsulados en la matriz portadora y por consiguiente tienen propiedades de manejo de polvo superiores en comparación con los productos naturales molidos por si solos. Los materiales tal como café

20 se pueden moler en molinos de alta energía para producir partículas con tamaño pequeño pero el material es pegajoso y difícil de manejar. Otras tecnologías, tal como molienda húmeda podrían ser más costosas ya que el procesamiento adicional, como secado por pulverización, se podría requerir

25 para producir un polvo. Las matrices preferidas usadas para

molienda en este aspecto incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, fructosa, manitol, glucosa, xilitol, leche en polvo, otros sólidos de leche y leticina. En una modalidad, las partículas de la invención son de un tamaño
5 igual a o menor que 20,000 nm. En una modalidad, las partículas de la invención son de un tamaño igual a o menor que 10,000 nm.

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

Otros aspectos y ventajas de la invención llegarán a ser evidentes para aquellos expertos en el arte a partir de una revisión de la consiguiente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

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

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

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

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

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

molido y (C) Naproxeno ácido no molido.

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

5 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.

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

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

15 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.

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

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

25 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 molino HICOM, ejemplos A a P.

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

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

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

Figura 11A. Composición de carga de polvo y
15 distribución de tamaño de partícula de material grado alimenticio molido en molino SPEX, ejemplos A a S.

Figura 11B. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material grado alimenticio molido en molino SPEX, ejemplos T a AC.

20 Figura 12A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material grado alimenticio molido en molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos A a F.

Figura 12B. Fotos al final de la molienda en el
25 ejemplo 12 muestra B.

Figura 13A. 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.

5 Figura 14A. 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.

10

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, fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas complementarias,

15 productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que

20 contiene un compuesto biológicamente activo es cualquier sustancia la cual tiene como uno de sus componentes un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, productos y formulaciones farmacéuticas,

25 productos y formulaciones cosméticas, productos y

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

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

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

15

Tamaño de Partícula

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

hacer posible que se hagan los cálculos matemáticos. Estas suposiciones suministran resultados tal como un tamaño de partícula esférica equivalente, o un radio hidrodinámico.

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

Aquellos expertos en el arte reconocen que diferentes técnicas de caracterización tal como espectroscopia de correlación de fotones y difracción de láser miden diferentes propiedades de un conjunto de partículas. Como un resultado, múltiples técnicas producirán múltiples respuestas a la pregunta, "qué es el tamaño de partícula". En teoría uno podrá convertir y comparar los diversos parámetros que cada técnica mide, sin embargo, para

sistemas de partículas en el mundo real esto no es práctico. Como un resultado, el tamaño de partícula usado para describir esta invención se producirá como dos conjuntos diferentes de valores que se relacionan cada uno con estas
5 dos técnicas de medición comunes, de modo que las mediciones se podrán hacer con cualquier técnica y luego evaluar contra la descripción de esta invención.

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

Para las mediciones hechas usando un instrumento de difracción de láser, o un método equivalente conocido en el
15 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%
20 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'.

25 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 D_x , una D mayúscula o d minúscula son intercambiables y tienen el mismo significado. Otra manera comúnmente usada para describir una distribución de tamaño de partícula medida por difracción láser, o un método equivalente conocido en el arte, es describir que el % de una distribución está bajo o sobre un tamaño nominado. El término "porcentaje menor que" también escrito como "% <" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula bajo un tamaño nominado - por ejemplo, el % <1000 nm. El término "porcentaje mayor que" también escrito como "% >" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula sobre un tamaño nominado - por ejemplo el % >1000 nm.

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

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

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

111

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.

- 5 2. En el caso donde el material activo es demasiado soluble en agua, otros solventes se podrán evaluar para la medición de tamaño de partícula. Donde se encuentre un solvente en el cual el material activo es pobremente soluble pero es buen solvente para la
- 10 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.
- 15 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,
- 20 se puede obtener un entendimiento del tamaño de partícula de material activo.
- 25 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

5 adecuadas pueden incluir microscopia electrónica de
transmisión (TEM), microscopia electrónica de
barrido (SEM), microscopia óptica y microscopia
confocal. Además de estas técnicas estándares
10 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
15 elemental, espectroscopia raman, espectroscopia
FTIR o espectroscopia de fluorescencia.

Otras Definiciones

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

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

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

El término "molible" significa que la matriz de trituración es capaz de ser físicamente degradada bajo las condiciones de molienda en seco del método de la invención. En una modalidad de la invención, la matriz de trituración molida es de un tamaño de partícula comparable con el material biológicamente activo. En otra modalidad de la invención, el tamaño de partícula de la matriz es sustancialmente reducido pero no tan pequeño como el material biológicamente activo.

Otras definiciones de términos seleccionados usados en la presente se pueden encontrar dentro de la descripción detalla de la invención y se aplican en todo. A menos que se defina de otra manera, todos los otros términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significativo como comúnmente se entiende por uno de experiencia ordinaria en el arte al cual pertenece la invención.

Específico

En una modalidad, la presente invención se dirige a un método para producir una composición, que comprende las etapas de: molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en 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.

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

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

115

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

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 como se describe en la presente a escala comercial. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 20,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 10,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 5,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 1000 nm. Esto puede resultar en un proceso más eficiente y rentable.

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 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 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 limitada la manufactura de una forma farmacéutica tal como tableta.

Mejoramiento del perfil de disolución

El proceso resulta en el material biológicamente activo que tiene un perfil de disolución mejorado. Un perfil de disolución mejorado tiene ventajas significativas incluyendo el mejoramiento de la biodisponibilidad del material biológicamente activo *in vivo*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vitro*. Alternativamente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de

117

biodisponibilidad mejorado. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede

5 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

10 pico para el material de muestra se logra en menos tiempo que la muestra de control podría indicar (asumiendo su significancia estadística), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en la presente como la mezcla de material biológicamente activo con la matriz de trituración y/u otros

15 aditivos que se ha sometido a los procesos de la invención descritos aquí. En la presente una muestra de control se define como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta invención) de los componentes en la muestra de medición con las mismas proporciones relativas de activo,

20 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

25 disolución mejorado de un material *in vivo* están disponibles

en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un humano puede ser después de suministrar la dosis para medir la velocidad de absorción de material activo midiendo la concentración en plasma del compuesto de muestra durante un período de tiempo y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación que la concentración en plasma pico para el compuesto de prueba se logra en menos tiempo que el control podría indicar (asumiendo su significancia estadística) que el compuesto de muestra tiene biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH gastrointestinal relevante, cuando se observa *in vitro*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH el cual es favorable en la indicación de mejoramientos de disolución cuando se compara con la muestra de medición con el compuesto de control. Los métodos adecuados para cuantificar la concentración de un compuesto en una muestra *in vitro* o una muestra *in vivo* están ampliamente disponibles en el arte. Los métodos adecuados podrán incluir el uso de espectroscopia o radioetiquetado con radioisótopo. En una modalidad preferida, el método de cuantificación de disolución se determina en una solución con un pH seleccionado del grupo que consiste de: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10,

pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 o un pH con 0.5 de una unidad de pH de cualquiera de este grupo.

Perfil de Cristalización

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

10

Perfil de Amorficidad

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

Matriz de Trituración

 Como se describirá posteriormente, la selección de una matriz de trituración apropiada proporciona aplicaciones
20 ventajosas particulares del método de la presente invención.

 Una aplicación altamente ventajosa del método de la invención es el uso de una matriz de trituración soluble en agua en conjunto con un material biológicamente activo pobremente soluble en agua. Esto proporciona al menos dos
25 ventajas. La primera es cuando el polvo que contiene el

120

material biológicamente activo se coloca en agua - tal como la ingestión del polvo como parte de un medicamento oral - la matriz se disuelve, liberando el material activo particulado de modo que existe máxima área de superficie expuesta a la
5 solución, permitiendo una rápida disolución del compuesto activo. La segunda ventaja clave es la capacidad, si se requiere, para mover o parcialmente remover la matriz previo a la formulación o proceso adicional.

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

Sin querer limitarse a la teoría, se cree que la degradación física (incluyendo pero no limitado a la reducción de tamaño de partícula) de la matriz de trituración
20 molible proporciona la ventaja de la invención, actuando como un diluyente más efectivo que la matriz de trituración de un tamaño de partícula grande. De nuevo, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas
25 para el uso en el método de la invención, también son

apropiadas para el uso en un medicamento. La presente invención abarca métodos para la producción de un medicamento que incorpora tanto el material biológicamente activo como la matriz de trituración o en algunos casos el material biológicamente activo y una porción de la matriz de trituración, medicamentos así producidos, y métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

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

aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de medicamentos.

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

En una forma particular de la invención, la matriz de trituración es tanto apropiada para el uso en un medicamento como fácilmente separable del material
15 biológicamente activo por métodos no dependientes del tamaño de partícula. Tales matrices de trituración se describen en la siguiente descripción detallada de la invención. Tales matrices de trituración son altamente ventajosas porque proporcionan flexibilidad significativa al grado en el cual
20 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
25 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

5 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

10 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

15 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

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

Como se estableció anteriormente, el método de la

25 presente invención requiere que la matriz de trituración sea

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

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

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

Una dureza baja (típicamente una Dureza Mohs menor de 7) del material biológicamente activo es deseable para asegurar la fractura de las partículas durante el

procesamiento, de modo que las microestructuras compuestas se desarrollan durante la molienda. Preferiblemente, la dureza es menor que 3 como se determina usando la escala de Dureza Mohs.

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

 Preferiblemente, la matriz de trituración tiene una baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco.
15 Mientras que es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible obtener una medida subjetiva observando el nivel de "apelmazado" de la matriz de trituración en los cuerpos de molienda y la cámara de molienda del molino medio cuando la
20 molienda en seco está en progreso.

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

 En una modalidad, la matriz de trituración se selecciona de lo siguiente, ya sea como una sustancia única o
25 una combinación de dos o más sustancias: Polioles (alcoholes

de azúcar) por ejemplo (pero no limitado a) manitol, sorbitol, isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, monosacáridos por ejemplo (pero no limitado a) glucosa, fructosa, manosa, galactosa, disacáridos y trisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, polisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, otros carbohidratos por ejemplo (pero no limitado a) almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, excipientes co-mezclados a base de celulosa microcristalina, excipientes químicamente modificados tal como almidón pregelatinizado (o parcialmente), celulosas modificadas tales como HPMC, CMC, HPC, revestimientos poliméricos entéricos tal como ftalato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa (Aquacoat®), ftalato de acetato de polivinilo (Sureteric®), succinato acetato de hipromelosa (AQOAT®), y polimetacrilatos (Eudragit® y Acryl-EZE®), productos de leche por ejemplo (pero no limitado a) leche en polvo, leche descremada en polvo, otros sólidos y derivados de leche, otros excipientes funcionales, ácidos orgánicos por ejemplo (pero no limitado a) ácido cítrico,

ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, la sal conjugada de ácidos orgánicos (pero no limitado a) citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de 5 potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, inorgánicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de 10 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 15 ácidos, carbonatos ácidos de metales alcali farmacéuticos aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio, litio, calcio, y bario, sales de amonio (o sales de aminas volátiles), por ejemplo (pero no limitado a) cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, otros 20 inorgánicos por ejemplo (pero no limitado a), sílice térmica, tiza, mica, sílice, alúmina, dióxido de titanio, talco, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, otras arcillas o derivados de arcillas o silicatos de aluminio, un tensioactivo por ejemplo (pero no limitado a) lauril sulfato 25 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,
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico,

taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecylbencen Sulfonato de Calcio, Dodecylbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de 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-butyl naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

En otro aspecto preferido, una combinación de dos o más matrices adecuadas, tales como aquellas listadas anteriormente, se pueden usar como la matriz de trituración

para proporcionar propiedades mejoradas tal como la reducción de apelmazamiento, y mejoramiento mayor del perfil de 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 material biológicamente activo.

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

Existe un amplio intervalo de tensioactivos que harán adecuados los auxiliares de molienda. La forma altamente preferida es donde el tensioactivo es un sólido, o se puede manufacturar en un sólido. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes

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

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

sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, 5 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 10 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 15 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 20 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, 25 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 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, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

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

Cuerpos de molienda

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

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

Los cuerpos de molienda son deseablemente
proporcionados en la forma de cuerpos los cuales pueden tener
15 cualquiera de una variedad de formas regulares lisas,
superficies planas o curvadas, y carecen de bordes elevados y
agudos. Por ejemplo, los cuerpos de molienda adecuados pueden
estar en la forma de cuerpos que tienen formas elipsoidales,
ovoides, esféricas o cilíndricas rectas. Preferiblemente, los
20 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).

25 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 5 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 10 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 15 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 20 fractura para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda y también tienen suficientemente alta densidad. Las densidades adecuadas para medios de molienda pueden variar desde aproximadamente 1 a 15 g/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm³. Las 25 cerámicas preferidas se pueden seleccionar de esteatita,

óxido de aluminio, óxido de circonio, circonia-sílice, itria-
óxido de circonio estabilizado, magnesia-óxido de circonio
estabilizado, nitruro de silicio, carburo de silicio,
cobalto-carburo de tungsteno estabilizado, y similares, así
5 como también mezclas de los mismos.

Los medios de molienda de vidrio preferidos son
esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de
tamaño estrecha, son durables, e incluyen, por ejemplo,
vidrio de cal sodada libre de plomo y vidrio de borosilicato.
10 Los medios de molienda poliméricos preferiblemente son
sustancialmente esféricos y se pueden seleccionar de un
amplio arreglo de resinas poliméricas que tienen suficiente
dureza y friabilidad para que puedan evitar ser astilladas o
aplastadas durante la molienda, resistencia a la abrasión
15 para minimizar la reducción que resulta en contaminación del
producto, y libertar de impurezas tales como metales,
solventes, y monómeros residuales. Las resinas poliméricas
preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de
poliestirenos reticulados, tal como poliestireno reticulado
20 con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos
tales como polimetilmetacrilato, policarbonatos,
poliacetales, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo ,
poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad,
polipropilenos, y similares. El uso de medios de molienda
25 poliméricos para triturar materiales por debajo de un tamaño

de partícula muy pequeño (como lo opuesto a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas típicamente pueden tener densidades que varían desde
5 aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm³. Son preferidas las resinas poliméricas de mayor densidad. Alternativamente, los medios de molienda pueden ser partículas compuestas que comprenden partículas de núcleo denso que tienen una resina polimérica adherida a este. Las partículas de núcleo se pueden
10 seleccionar de sustancias conocidas por ser útiles como medios de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de circonia, óxido de circonio, acero inoxidable, y similares. Las sustancias de núcleo preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

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

20 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
25 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
5 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.

10 **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
15 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
20 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
25 pala, propulsor, impulsor o álabe o por una combinación de

ambas acciones.

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

Ventajosamente, el molino medio es capaz de aplicar repetidamente o continuamente fuerzas compresivas mecánicas y esfuerzo cortante al material biológicamente activo y la matriz de trituración. Los molinos medios adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: molinos de bola de alta energía, arena, cuentas o perlas, molino de canasta, molino

planetario, molino de bola de acción vibratoria, sacudidor/mezclador multi-axial, molino de bola agitado, molino medio pequeño horizontal, molino de pulverización de múltiples anillos, y similares, incluyendo medio de molienda
5 pequeño. El aparato de molienda también puede contener uno o más ejes rotatorios.

En una forma preferida de la invención, la molienda en seco se realiza en un molino de bolas. En todo el resto de la especificación se hará referencia a la molienda en seco
10 que se realiza por vía de un molino de bolas. Los ejemplos de este tipo de molino son molinos de atrición, molinos nutantes, molinos de torre, molinos planetarios, molinos vibratorios y molinos de bola tipos dependientes de la gravedad. Se apreciará que la molienda en seco de conformidad
15 con el método de la invención también se puede lograr por cualquier medio adecuado diferente de la molienda por bolas. Por ejemplo, la molienda en seco también se puede lograr usando molinos de chorro, molinos de barra, molinos de rodillos o molinos trituradores.

20

Material biológicamente activo

El material biológicamente activo incluye compuestos activos, incluyendo compuestos para uso veterinario y humano tal como, pero no limitado a, activos
25 farmacéuticos, nutracéuticos, cosmecéuticos, cosméticos,

medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, y compuestos agrícolas tales como plaguicidas, herbicidas y fungicidas, 5 agentes de germinación y similares.

Otros materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, alimentos, semillas, cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de cacao, sólidos de cacao, café, hierbas, especias, otros materiales 10 de plantas, minerales, productos animales, cáscaras y otro material esquelético.

En una forma preferida de la invención, el material biológicamente activo es un compuesto orgánico. En una forma altamente preferida de la invención, el material 15 biológicamente activo es un compuesto orgánico terapéuticamente activo para uso veterinario o humano.

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

En una forma altamente preferida de la invención, 20 el material biológicamente activo es azufre, hidróxido de cobre, un complejo organometálico u oxiclорuro de cobre.

El material biológicamente activo es ordinariamente un material para el cual uno de experiencia en el arte desea propiedades de disolución mejoradas. El material 25 biológicamente activo puede ser un fármaco o agente activo

convencional, aunque el proceso de la invención puede ser empleado en formulaciones o agentes que ya tienen tamaño de partícula reducido en comparación con su forma convencional.

Los materiales biológicamente activos adecuados para uso en la invención incluyen activos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. El material biológicamente activo se puede seleccionar de una variedad de clases de fármacos conocidas, incluyendo, pero no limitado a: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arritmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos

cardiacos, medios de contraste, supresores de tos
(expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico,
agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos,
dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos,
5 agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos,
relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y
calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-
farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides),
agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos,
10 simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y
xantenos.

Una descripción de estas clases de agentes activos
y un listado de especies dentro de cada clase se pueden
encontrar en Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31ª Edición
15 (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996), específicamente
incorporada para referencia. Otra fuente de agentes activos
es la Physicians Desk Reference (60ª Ed., pub. 2005), familiar
para aquellos de experiencia en el arte. Los agentes activos
están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar por
20 técnicas conocidas en el arte.

Una lista exhaustiva de fármacos para los cuales
los métodos de la invención son adecuados, podría ser
pesadamente larga para esta especificación; sin embargo, la
referencia a la farmacopea general listada anteriormente
25 podría permitir a uno de experiencia en el arte seleccionar

virtualmente cualquier fármaco al cual el método de la invención se puede aplicar.

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

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

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

25 Tales materiales incluyen, pero no se limitan a:

albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, acetil
 digoxina, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostin,
 anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina,
 beclobrato, beclometasona, belomicina, benzocaína y
 5 derivados, beta caroteno, beta endorfina, beta interferón,
 bezafibrato, binovum, biperideno, bromazepam, bromocriptina,
 bucindolol, buflomedil, bupivacaína, busulfan, cadralazina,
 camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina,
 carboprost, cefalexina, cefalotin, cefamandol, cefazedona,
 10 cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima,
 cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucil, ácido
 cromoglicínico, ciclónico, ciglitazona, clonidina,
 cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona,
 ciclofosfamida, ciclosporina A y otras ciclosporinas,
 15 citarrabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de
 dexametasona tales como el acetato, dezocina, diazepam,
 diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina,
 digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem,
 antagonistas de dopamina, doxorubicina, econazol,
 20 endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol,
 estramustina, etofibrato, etopósido, factor ix, factor viii,
 felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina,
 flunarizin, flurbiprofeno, 5-fluorouracilo, flurazepam,
 fosfomicina, fosmidomicina, furosemido, galopamil, gamma
 25 interferón, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida,

griseofulvin, haptoglobulina, vacuna de hepatitis B, hidralazina, hidroclorotiazida, hidroclortisona, ibuprofeno, ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste de rayos x aromáticos yodados tales como yodamida, bromuro de ipratropio, cetonaazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacuna de lactobacilos, lidocaína, lidoflazina, lisurido, maleato ácido de lisurido, lorazepam, lovastatina, ácido mefenámico, melfalan, memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato, metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metcefamida, metolazona, metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol, nitrato de miconazol, minoxidilo, misonidazol, molsidomina, nadolol, nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturales, nesapidil, nicardipina, nicorandil, nifedipina, niludipina, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-nitrocamptotesina, olanzapina, oxazepam, oxprenolol, oxitetraciclina, penicilinas tales como benetamina de penicilina G, penicilina O, fenilbutazona, picotamida, pindolol, pipsulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofeno, activador de plasminógeno, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbicina, procaterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propanolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, simvastatina, insulinas semi-sintéticas,

sobrerol, somastotina y sus derivados, somatropina, estilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofeno, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxótero, testosterona, propionato de
5 testosterona, undecanoato de testosterona, tetracano HI, tiaramida HCl, tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina HCl, urocinasa, valium, verapamil, vidarrabina, sal sódica de fosfato de vidarrabina, vinblastina, vinburrina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de
10 vitamina E, y agentes de contraste de rayos x. Los fármacos pueden ser especies neutras o básicas o ácidas así como también sales de un ácido o base. Específicamente, la composición química y los grupos funcionales, incluyendo un grupo ácido o base, generalmente no son el factor
15 determinante, excepto una reacción química posible con una matriz específica, para la creación exitosa de una sustancia biológicamente activa con un tamaño de partícula reducido. Esta invención no se limita a cualquier clase específica de fármaco, tipo de aplicación, tipo químico o agrupamiento de
20 función. Más bien la adecuación de un material biológicamente activo para uso en esta invención principalmente se determina por las propiedades mecánicas del material. Además, algunos materiales biológicamente activos pueden tener el beneficio de absorción a través de la piel si se presenta en una
25 formulación de partículas. Tales materiales biológicamente

activos incluyen, pero no se limitan a, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib, e ibuprofeno.

De manera conveniente, el material biológicamente activo es capaz de resistir temperaturas que son típicas en la molienda en seco no enfriada, las cuales pueden exceder 80°C. Por lo tanto, los materiales con un punto de fusión de aproximadamente 80°C o mayor son altamente adecuados. Para materiales biológicamente activos con puntos de fusión menores, el molino medio se puede enfriar, permitiendo que los materiales con temperaturas de fusión significativamente menores sean procesados de acuerdo con el método de la invención. Por ejemplo, un molino simple enfriado con agua mantendrá temperaturas por debajo de 50°C, o se podrá usar agua enfriada para disminuir adicionalmente la temperatura de molienda. Aquellos expertos en el arte entenderán que una bola de alta energía se podrá diseñar para funcionar a cualquier temperatura entre ~30 a 200°C. Para algunos materiales biológicamente activos puede ser ventajoso controlar la temperatura de molienda a temperaturas significativamente por debajo de los puntos de fusión de los materiales biológicamente activo.

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

Es preferido, pero no esencial, que el tamaño de

partícula del material biológicamente activo sea menor que aproximadamente 1000 μm , como se determina por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula grueso del material biológicamente activo es mayor que aproximadamente 1000 μm ,
5 entonces es preferido que las partículas del sustrato de material biológicamente activo sea reducido de tamaño a menos de 1000 μm usando otro método de molienda estándar.

Material biológicamente activo procesado

10 Preferiblemente, los materiales biológicamente activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención, comprenden partículas de material biológicamente activo de un tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partícula, es igual a o menor que un tamaño
15 seleccionado del grupo que consiste de: 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 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.

20 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
25 seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm,

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

5 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,
10 se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

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

150

comprenden partículas de material biológicamente activo, los aglomerados tienen un tamaño de aglomerado total dentro de los intervalos especificados anteriormente, caen dentro del alcance de la presente invención.

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

 Se deberá entender que los aglomerados que comprenden partículas de material biológicamente activo, las partículas tienen un tamaño de partícula dentro de los intervalos especificados anteriormente, al momento de uso, o
15 procesamiento adicional, caen dentro del alcance de la presente invención, sin considerar si los aglomerados exceden los intervalos especificados anteriormente.

Tiempo de Procesamiento

20 Preferiblemente, el material biológicamente activo y la matriz de trituración son molidos en seco por el tiempo más corto necesario para formar la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración, de modo que el material activo tiene disolución mejorada para
25 minimizar cualquier contaminación posible del molino medio

y/o la pluralidad de cuerpos de molienda. Este tiempo varía grandemente, dependiendo del material biológicamente activo y la matriz de trituración, y puede variar desde tan corto como 1 minuto a varias horas. Los tiempos de molienda en seco en
5 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
10 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
15 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

20 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
25 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
5 separa del material biológicamente activo. En un aspecto adicional, al menos una porción de la matriz de trituración molida se separa del material biológicamente activo.

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

En algunas modalidades de la invención, una porción significativa de la matriz de trituración molida puede comprender partículas de un tamaño similar a y/o menor que las partículas que comprenden el material biológicamente
15 activo. Donde la porción de la matriz de trituración molida será separada de las partículas que comprenden el material biológicamente activo comprende partículas de un tamaño similar a y/o similar que las partículas que comprenden el material biológicamente activo, las técnicas de separación
20 basadas en la distribución de tamaño son inaplicables.

En estas circunstancias, el método de la presente invención puede involucrar la separación de al menos una porción de la matriz de trituración molida del material biológicamente activo por técnicas incluyendo, pero no
25 limitado a, separación electrostática, separación magnética,

centrifugación (separación por densidad), separación hidrodinámica, flotación de espuma.

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

Un aspecto ventajoso de la invención podría ser el uso de matriz de trituración que tiene dos o más componentes donde al menos un componente es soluble en agua y al menos un
10 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
15 aspecto altamente ventajoso de la invención, la matriz con baja solubilidad es un excipiente funcional.

Un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el método de la invención (porque físicamente se degradan al grado deseado bajo condiciones de molienda en
20 seco) también son farmacéuticamente aceptables y por consiguiente apropiadas para uso en un medicamento. Donde el método de la presente invención no involucra la separación completa de la matriz de trituración del material biológicamente activo, la presente invención abarca métodos
25 para la producción de un medicamento que incorpora tanto el

material biológicamente activo como al menos una porción de la matriz de trituración molida, medicamentos así producidos y métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los
5 materiales biológicamente activos por vía de los medicamentos.

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

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

de trituración molida, composición química agrícola así producida y métodos de uso de tales composiciones.

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

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

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

En una modalidad, la matriz de trituración se separa de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración. Donde la matriz de trituración no es
25 molida completamente, la matriz de trituración no molida se

separa del material biológicamente activo. En un aspecto adicional, al menos una porción de la matriz de trituración molida se separa del material biológicamente activo.

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

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

La matriz de trituración no es químicamente ni mecánicamente reactiva con el material farmacéutico bajo las condiciones de molienda en seco del método de la invención
15 excepto, por ejemplo, donde la matriz es deliberadamente elegida para sufrir una reacción mecánico-química. Tal reacción puede ser la conversión de un ácido o base libre a una sal o viceversa.

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

En una forma, después de la etapa de separación de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de
25 trituración de la pluralidad de cuerpos de molienda, y antes

de la etapa de uso de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración en la manufactura de un medicamento, el método puede comprender la etapa de:

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

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

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

En otra modalidad de la invención, un agente
20 facilitador o una combinación de agentes facilitadores también está comprendido en la mezcla a ser molida. Tales agentes facilitadores apropiados para el uso en la invención incluyen diluyentes, tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes,
25 edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores,

amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes y agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida, u otros excipientes requeridos para otro suministro de fármaco
5 específico, tales como los agentes y medios listados posteriormente bajo el encabezado *Composiciones Medicinales y Farmacéuticas*, o cualquier combinación de los mismos.

Materiales biológicamente activos y composiciones

10 La presente invención abarca materiales farmacéuticamente aceptables producidos de acuerdo con los métodos de la presente invención, composiciones que incluyen tales materiales, incluyendo composiciones que comprenden tales materiales junto con la matriz de trituración con o sin
15 auxiliares de molienda, agentes facilitadores, con al menos una porción de la matriz de trituración o separados de la matriz de trituración.

Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la invención están presentes a una
20 concentración de entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99.0% en peso. Preferiblemente, la concentración de materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones será aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso, mientras que las concentraciones de 10% a
25 aproximadamente 50% en peso son altamente preferidas. De

manera deseable, la concentración estará en el intervalo de aproximadamente 10 a 15% en peso, 15 a 20% en peso, 20 a 25% en peso, 25 a 30% en peso, 30 a 35% en peso, 35 a 40% en peso, 40 a 45% en peso, 45 a 50% en peso, 50 a 55% en peso, 5 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 matriz de trituración se ha removido, la concentración 10 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 concentración de partículas en la preparación puede 15 aproximarse al 100% en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

Las composiciones producidas de acuerdo con la presente invención no se limitan a la inclusión de una especie única de materiales farmacéuticamente aceptables. Más 20 de una especie de materiales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, puede estar presente en la composición. Donde más de una especie de materiales farmacéuticamente aceptables está presente, la composición así formada ya sea puede ser preparada en una etapa de molienda en seco, o los materiales 25 farmacéuticamente aceptables se pueden preparar separadamente

y luego combinar para formar una composición única.

Medicamentos

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

Como se usa en la presente, "portador
farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los
solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes
15 antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de
absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente
compatibles. Preferiblemente, el portador es adecuado para
administración parenteral, administración intravenosa,
intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar,
20 transdérmica u oral. Los portadores farmacéuticamente
aceptables incluyen dispersiones o soluciones acuosas
estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea
de dispersiones o soluciones inyectables estériles. El uso de
tales medios y agentes para la manufactura de medicamentos es
25 bien conocido en el arte. Excepto en la medida en que

cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla el uso del mismo en la manufactura de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

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

10 (1) tensioactivos y polímeros incluyendo, pero no limitado a polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidon-polivinilacrilato, derivados de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetiletil celulosa, ftalato de
15 hidroxipropilmetil celulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles, y sus polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, vinil pirrolidona y acetato de vinilo;

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

25 (3) agentes rellenos tales como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y varios almidones; y/o

- (4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan en la fluidez del polvo a ser comprimido, incluyendo dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice; y/o
- (5) edulcorantes tal como cualquier edulcorante natural o artificial incluyendo sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartame, y acesulfame K; y/o
- (6) agentes saborizantes; y/o
- (7) conservadores tales como sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, químicos fenólicos tal como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio; y/o
- (8) amortiguadores; y/o
- (9) diluyentes tales como rellenos inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los anteriores; y/o
- (10) agentes humectantes tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de maíz, y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, crospovidona,

glicolato de almidón de sodio, y mezclas de los mismos; y/o

(11) desintegrantes; y/o

5 (12) agentes efervescentes tales como pares efervescentes tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas), o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, 10 carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/o

(13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Los medicamentos de la invención adecuados para el uso en animales y en particular en el hombre, típicamente deben ser estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento. Los medicamentos de la invención que comprenden el material biológicamente activo se pueden 20 formular como un sólido, una solución, una microemulsión, un liposoma, u otras estructuras ordenadas adecuadas para alta concentración de fármaco. Los niveles de dosificación actuales del material biológicamente activo en el medicamento de la invención se pueden variar de conformidad con la 25 naturaleza del material biológicamente activo, así como

también la potencial eficacia incrementada debido a las ventajas de proporcionar y administrar el material biológicamente activo (por ejemplo, solubilidad incrementada, disolución más rápida, área de superficie incrementada del material biológicamente activo, etc.). Por consiguiente, como se usa en la presente "cantidad terapéuticamente efectiva" se referirá a una cantidad de material biológicamente activo requerido para efectuar una respuesta terapéutica en un animal. Las cantidades efectivas para tal uso dependerán de:

el efecto terapéutico deseado, la ruta de administración; la potencia del material biológicamente activo; la duración deseada de tratamiento; la etapa y severidad de la enfermedad que se trata; el peso y estado general de salud del paciente; y el juicio del médico que prescribe.

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

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

10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 proporciona para ejemplificación de los métodos y composiciones de la invención.

Ejemplos

Será evidente para las personas expertas en las
10 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
15 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
20 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
25 ejemplos.

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

Los siguientes molinos se usaron para los experimentos de tritución.

Molino tipo Spex:

10 Los experimentos de molienda a escala pequeña se llevaron a cabo usando una mezcladora/molino vibratorio Spex 8000D. Se utilizaron doce bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm) como el medio de tritución. La carga de polvo y medio de tritución se cargaron en un vial de acero
15 endurecido con un volumen interno de aproximadamente 75 mL. Después de la molienda, el material molido se descargó del vial y se tamizó para remover el medio de tritución.

Molino tipo Atrición:

20 Los experimentos de molienda por atrición de escala pequeña se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de tritución de 110 mL. El medio de tritución consistió de 330 g de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm). El molino se cargó a través del orificio
25 de carga, con materiales secos agregados inicialmente,

seguido por el medio de trituración. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C y el eje rotando a 500 rpm. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para
5 remover el medio de trituración.

Los experimentos de molienda por atrición a media escala se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de trituración de 1 L o un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de
10 750 mL. El medio de trituración consistió de 3 kg de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm) o 1.5 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm) para el attritor 1S. El molino 1HD se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio
15 de trituración, mientras el medio de trituración se agregó inicialmente, seguido por los materiales secos en el molino de atrición 1S. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C con el eje rotando a 350 rpm en el attritor 1HD o 550 rpm en el attritor 1S. En la
20 terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

Los experimentos de molienda por atrición de media a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S
25 Union Process con una cámara de trituración de 1/2 galón

(1.89 L). El medio de trituración consistió de 7 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con el medio de trituración agregado inicialmente, seguido por los polvos secos. El
5 proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 18°C y el eje rotando a 550-555 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

10 Los experimentos de molienda por atrición a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 1 1/2 galón (5.67 L). El medio de trituración consistió de 20 kg de bolas de
15 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
20 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,
25 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
5 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.

10 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
15 de 3/8" (0.95 cm). El medio y polvo se cargaron con la tapa fuera. El molino se operó a temperatura ambiente. La velocidad de vibración fue de ajuste de molino estándar. En la terminación de la molienda el medio se separó del polvo por tamizado.

20

Molino Simoloyer

Los experimentos de molienda a escala media se realizaron en un Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 2 L. El medio de trituración consistió
25 de 2.5 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 5

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

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

Molino Hicom

Las moliendas realizadas en un molino Hicom nutante utilizaron 14 kg de medio de trituración de acero inoxidable de 0.25" (0.63 cm) junto con una carga de polvo de 480 g. El

175

molino se cargó pre-mezclando el medio y polvo, luego agregando la mezcla a la cámara de trituración a través del orificio de carga en la parte superior del molino. La molienda se hizo a 1000 rpm y el molino se descargó
5 invirtiendo el molino y vaciando a través del orificio de carga. El material recuperado se tamizó para separar el medio de trituración del polvo.

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

Medición de tamaño de partícula:

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

20 Las muestras se prepararon agregando 200 mg de material molido a 5.0 mL de PVP al 1% en ácido clorhídrico 10 mM (HCl), sometiendo a vórtice por 1 min y luego sonicación. De esta suspensión se agregó bastante en el dispersante (HCl 10 mM) para lograr un nivel de oscurecimiento deseado. Si es
25 necesario unos 1-2 minutos extras de sonicación se aplican

usando la sonda de sonicación interna en la celda de medición. El índice de refracción del ingrediente activo a ser medido estuvo en el intervalo de 1.49-1.73. Algunas variaciones a este método general se resumen en la Tabla B.

5

Análisis de XRD:

Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRD) se midieron con un Difractómetro D 5000, Kristalloflex (Siemens). El intervalo de medición fue desde 5-18 grados 2-Theta. La anchura de división se estableció a 2 mm y el tubo de rayos catódicos se operó a 40 kV y 35 mA. Las mediciones se registraron a temperatura ambiente. Las trazas registradas se procesaron posteriormente usando software Bruker EVA para obtener el patrón de difracción.

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	

177

5

10

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	

15

Tabla A. Variaciones de las condiciones de molienda.
Solamente las condiciones reportadas en la tabla han cambiado
en comparación con las condiciones reportadas anteriormente.

20

25

Variación #	Dispersante de Muestra	Dispersante de medición	Método de Adición
1		0.1%PVP en agua DI	Adición de polvo
2	0.2% Pluronic L81 en agua DI	agua DI	
3		Glifosato saturado en agua DI	Adición de polvo
4		Glifosato saturado en agua DI	Adición de polvo
5	1%PVP en agua DI	agua DI	
6		agua DI	Adición de polvo
7	1%PVP en agua DI	Creatina saturada en agua DI	
8	1%PVP en agua DI	HCl 10mM	
9	0.2% Pluronic L81 en agua DI	Acidificado con HCl 1M	
10	1%PVP en agua DI	0.1%PVP en agua DI	
11	1%PVP en agua DI	1%PVP en agua DI	
12			Filtrado antes de la medición de PSD

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

Abreviaturas:

- 5 HCl: Ácido clorhídrico
Nap: Naproxeno ácido
PSD: Distribución de tamaño de partículas
PVP: Polivinil pirrolidona
RI: Índice de refracción
10 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
15 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
20 en las figuras el uso de tensioactivo, la matriz es intercambiable y no necesariamente definen la naturaleza de este material.

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

5

10

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

Tabla C. Abreviaturas usadas para ingredientes farmacéuticos
activos.

15

20

25

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

181

5

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

Tabla D. Abreviaturas usadas para excipientes.

10

15

20

Nombre del Tensioactivo	Abreviatura
Sílice Aerosil R972	AS
Cloruro de Benzalconio	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremofofor EL	CEL
Cremofofor RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
Docusato Sódico	DS
Kollidon 25	K25
Kraftsperser 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxámero 188	P188
Celulosa Microcristalina	MCC
Poloxámero 407	P407
Polietilén Glicol 3000	P3000
Polietilén Glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S
Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP

25

182

5

10

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

Tabla E. Abreviaturas usadas para tensioactivos

Ejemplo 1: Molienda Spex

15

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.

20

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;

25

muestra AE en comparación con la muestra AD; muestra AG en comparación con la muestra AF; muestra AP en comparación con la muestra AO; muestra AR en comparación con la muestra AQ; muestra AT en comparación con la muestra AS; muestras AX, AY y AZ en comparación con la muestra AW; muestra BC en comparación con la muestra BD; muestra BI en comparación con BH; muestras BL-BR en comparación con la muestra BK; muestras CS-DB en comparación con la muestra DC. Este último ejemplo es particularmente digno de mencionar ya que estas moliendas se emprendieron a 45% v/v. Esto demuestra la amplia aplicabilidad de esta invención. Algunos otros ejemplos de la adición de tensioactivo que se benefician de la reducción de tamaño son las muestras DD-DG y DI-DK en comparación con la muestra DH; muestra DM en comparación con la muestra DL. Otras muestras tales como las muestras DY-EC en comparación con la muestra DX; muestra AV en comparación con la muestra AU; 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.

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

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

5 También es digno de mencionar que las muestras DS y DT se podrán dimensionar usando una solución saturada del activo (salbutamol) demostrando que los activos con alta solubilidad en agua se pueden medir siempre que se tenga cuidado cuando se mide el tamaño.

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

20

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
25 moliendas se muestran en la Figura 2A junto con las

185

distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Estas moliendas también demuestran que la adición de una cantidad pequeña de tensioactivo a la matriz de molienda suministra un tamaño de partícula más pequeño en comparación con las moliendas de solo un activo y una matriz única en un molino agitado de escala pequeña así como también el molino Spex vibratorio. La muestra F también demuestra que las partículas pequeñas se pueden lograr a altos % de activos cuando un tensioactivo está presente. Las muestras D y E también muestran que la adición del tensioactivo también incrementa el rendimiento de polvo del molino.

Ejemplo 3: Segunda Matriz

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

que las matrices mezcladas tienen sinergia juntas.

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

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

Ejemplo 4: Attritor de 1L

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

Las muestras A y B son moliendas de meloxicam a 20%. 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% indometacina muestra que el uso de una segunda matriz (ácido tartárico) en combinación con 1% SDS suministra el mejor resultado de un buen tamaño de partícula y alto rendimiento.

5 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.

10

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
15 muestran en la Figura 5A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

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

En las muestras D-F se muestran tres moliendas de indometacina. La muestra D solo tiene 1% SDS como un
25 tensioactivo. Las muestras E y F tienen un segundo

tensioactivo presente y estas muestras tienen un tamaño de partícula menor en comparación con la muestra D.

Estos ejemplos demuestran que el uso de la combinación de tensioactivos puede ser útil para lograr mejor
5 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
10 1S de 1/2 galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 6A-C junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

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

6C) muestran que la molienda de Mancozeb con o sin tensioactivos resulta en rendimientos de 90% y 56%, respectivamente.

Los siguientes ejemplos ilustran que la molienda de un activo en un molino de atrición 1S de 1/2 galón (1.89 L) con un tensioactivo en comparación sin tensioactivo y todos los otros factores idénticos, conduce a tamaño de partícula menor después de la molienda. Las muestras C y D (Figura 6A) muestran una $D(0.5)$ de 0.181 y 0.319 con o sin tensioactivo, mientras que las muestras AM y AN (Figura 6C) muestran $D(0.5)$ de 0.205 y 4.775 con y sin tensioactivos.

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

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

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

números se agregaron juntos y se dividieron por 100 para dar el tamaño de partícula promedio numérico.

Ejemplo 7: Metaxalona

5 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
10 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
15 adicción 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

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

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

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

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

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

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

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

y la capacidad de moler el polvo.

Algunos datos de tamaño de partícula en las Figuras 9A-B se convirtieron a un tamaño de partícula promedio numérico y se muestran en las tablas. Este número se calculó de la siguiente manera. La distribución de volumen se transformó a la distribución numérica usando el software Malvern Mastersizer. Para cada bote de tamaño el tamaño del bote se multiplicó por el % de partículas en el bote. Estos números se agregaron juntos y se dividieron por 100 para dar el tamaño de partícula promedio numérico.

Ejemplo 10: Gran escala 25/11 kg

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

polvo suelto de nuevo con tamaño de partícula pequeño.

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

Los datos muestran que la invención descrita en la presente se puede usar con molinos Simoloyer con su acción de atrición horizontal. De nota particular está el ejemplo E el cual se molió a escala de 11. kg. Esto demuestra que la
10 invención descrita en la presente es adecuada para molienda a escala comercial.

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

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

Ejemplo 11: SPEX para Alimentos

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos
25 en una variedad de combinaciones se molieron usando el spex.

Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 11A-C junto con la distribución de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Estas moliendas muestran que la invención descrita en la presente es útil para moler alimentos tal como cacao en polvo y plumillas de cacao y otros productos naturales tales como semillas, flores y bayas a un tamaño pequeño.

La molienda de bayas secas (con alguna humedad residual) se emprendió exitosamente en la muestra AG. En contraste, la molienda de las bayas de la muestra AQ resultó en masa pegajosa que se incorporó al medio de molienda. Esto muestra que la invención descrita en la presente es útil para materiales de molienda con contenido de agua residual y logra un tamaño de partícula pequeño.

15

Ejemplo 12: 1S de 1/2 Galón (1.89 L) para Alimentos

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos es una variedad de combinaciones se molieron usando el molino 1S de 1/2 galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 12A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

Estas moliendas muestran que la invención descrita en la presente es útil para moler alimentos y productos naturales tales como café, cacao en polvo y plumillas de cacao.

25

La molienda de café (un material con un contenido de aceite natural) se emprendió exitosamente en la muestra A. En contraste, la molienda del café con 1% lecitina (muestra B) resultó en masa pegajosa que se apelmazó en la parte superior del molino (ver Figura 12B). Esto muestra que la invención descrita en la presente es útil para moler materiales con contenido de aceite natural y logra un tamaño de partícula pequeño así como también da un buen rendimiento.

10 **Ejemplo 13: Naproxeno**

El naproxeno se molió en manitol con un intervalo de tensioactivos usando el molino 1S de 1/2 Galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 13A 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 13A) conduce a rendimientos mayores, en comparación con el naproxeno ácido molido en manitol sin tensioactivo (Muestra K, Figura 13A). El naproxeno ácido molido en manitol y ya sea celulosa microcristalina o el desintegrante primelosa (muestra L o M, Figura 13A) conduce a tamaño de partícula pequeño con D(0.5) de alrededor de 0.25 en ambos casos.

25 **Ejemplo 14: Filtración**

Algunas matrices, auxiliares de molienda o agentes facilitadores que se usan por esta invención no son solubles en agua. Los ejemplos de estos son celulosa microcristalina y desintegrantes tales como croscarmelosa y glicolato de almidón de sodio. Para caracterizar más fácilmente el tamaño de partícula del activo después de la molienda con estos materiales, se pueden usar métodos de filtración para removerlos permitiendo una caracterización del activo. En los siguientes ejemplos, el naproxeno se molió con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (MCC). El tamaño de partícula se caracterizó antes y después de la filtración y la capacidad de los rellenadores para dejar pasar el naproxeno se demostró usando ensayos de HPLC. Los detalles de la molienda y el tamaño de partícula se muestran en la Figura 14A. Nótese que en esta tabla el tamaño de partícula con los detalles de molienda está sin filtrar. El tamaño de partícula en las hileras sin detalles de molienda está después de la filtración. La muestra que se filtró se indica en la Sección de material activo. Los ensayos de HPLC se realizaron tomando las muestras antes y después de la filtración a través de filtros de poroplast de 10 micras. Las muestras tomadas se diluyeron para producir una concentración nominal de 100 µg/ml. Los datos del ensayo de HPLC se muestran en la Tabla 14.

La muestra A se molió con 5% MCC. Antes de la

filtración la D50 fue 2.5 μm , después de la filtración (muestra B) la D50 fue 183 nm. Cuando la muestra B se sometió a ensayo, la concentración fue 94 $\mu\text{g/ml}$ indicando que el proceso de filtración retuvo poco naproxeno. Una segunda

5 molienda (muestra C) se emprendió sin MCC. La D50 fue 160 nm como se podría esperar. Después de la filtración (muestra D) el tamaño de partícula estuvo sin cambio indicando que si el proceso de filtración removi6 algo de naproxeno entonces se removi6 en una manera uniforme. Algo de la muestra C luego se

10 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 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

15 incorporación de la MCC el tamaño de partícula increment6 dram6ticamente. Estas muestras luego se filtraron (muestras E y F) y el tamaño se volvi6 a medir. Después de la filtraci6n, 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

20 indica que la filtraci6n no remueve algo de naproxeno de cualquier importancia. La combinaci6n de tamaño de partícula y datos de ensayo claramente muestra que el material tal como MCC puede ser f6cilmente y exitosamente removido permitiendo que sea medido el tamaño de partícula verdadero del activo.

25 Las muestras I y J son moliendas llevadas a cabo

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

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

Muestra No.	Ensayo de HPLC (µg/ml)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

Tabla 14: El ensayo de HPLC de naproxeno antes y después de la filtración de las muestras.

Ejemplo 15: Disolución de Cápsulas de Nanoformulación

Ejemplo 15(a) Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno (200 mg)

5 Nueve sublotes de polvo molido de nanoformulación de naproxeno se combinaron (Ejemplo 9, muestra Z-AH), se compactaron con rodillos, se procesaron en un Quadro® Comil®, y se encapsularon. Para cada sublote de molienda, 334 g de naproxeno, 599 g de manitol, 9.55 g de povidona K30, y 9.55 g
10 de lauril sulfato de sodio se cargaron en una mezcladora en V 8-qt y se mezclaron por 10 minutos, produciendo un polvo de composición aproximada de 35% naproxeno, 63% manitol, 1% povidona K30, y 1% lauril sulfato de sodio.

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

molido de composición final aproximada de 33.11% naproxeno, 59.61% manitol, 0.95% lauril sulfato de sodio, 0.95% povidona K30, y 5.38% croscarmelosa de sodio luego se descargó del molino.

5 Los materiales obtenidos del Ejemplo 9, muestras Z-AH se combinaron en una mezcladora V de 1 pie cúbico (28.31 L) y se mezclaron por 20 min. El polvo mezclado se procesó en un compactador de rodillos Freund Modelo TF-156 (velocidad del tornillo = 13.4, velocidad del rodillo = 4.1, presión =
10 55 kg/cm²). El polvo se procesó por aproximadamente 55 min, produciendo cintas de 2.3 a 2.7 mm de espesor.

Las cintas compactadas por rodillos se aplastaron manualmente y se alimentaron en la tolva de un Quadro® Comil®
197 equipado con una malla de 1143 micras y espaciador de
15 0.225 pulgadas (0.57 cm), operando a 2000 rpm. El rendimiento neto del material granular molido fue 4.183 kg.

Los gránulos compactados por rodillos molidos se encapsularon en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 00 usando una Máquina de Llenado de Cápsulas MiniCap
20 100 equipada con piezas de cambio tamaño 00. Las cápsulas se llenaron manualmente con un raspador y periódicamente se verificó el peso bruto, integridad del cierre, y apariencia. El peso de relleno objetivo fue 604 mg, y el peso promedio de la cubierta de la cápsula vacía fue 117 mg. Las cápsulas
25 llenadas luego se pulieron en una máquina pulidora de

cápsulas. El rendimiento neto de cápsulas pulidas llenadas fue 4,183 g (aproximadamente 6,925 cápsulas).

Ejemplo 15(b): Manufactura de Cápsulas de
5 *Nanoformulación de indometacina (20 mg)*

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

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

Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se
20 esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm), y se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 1 hora. Los gránulos luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel
25 para secado adicional. Los gránulos se secaron por una

segunda hora, y luego se probaron para pérdida en el secado; el valor de LOD fue 1.987%.

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

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

Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas, produciendo un peso neto de 803 g de
20 cápsulas llenadas (aproximadamente 4,056 cápsulas).

Ejemplo 15(c): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de indometacina (40 mg)

Dos sublotes de granulación separados se
25 manufacturaron y combinaron para producir las cápsulas de

205

nanofórmula de indometacina de 40 mg.

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

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

El subote de granulación B se preparó cargando polvo molido de indometacina (731.6 g, Ejemplo 9, muestra V y 18.4 g, Ejemplo 9, muestra U) en el tazón de un granulador de alto cizallamiento KG-5. Separadamente, una solución al 30% de povidona K30 en agua purificada se preparó disolviendo 47.8 g de povidona en 111.5 g de agua purificada. El granulador se operó con una velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la

solución de povidona (80.3 g) se introdujo en el granulador durante un período de aproximadamente 10 minutos, usando una bomba peristáltica. Unos 20 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación. Después que se
5 completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm). Los gránulos húmedos de ambos sublotes se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 2.5 horas. Los gránulos luego se
10 tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel para secado adicional. Los gránulos se secaron por otras 1.5 horas, hasta que el valor de LOD fue 1.699%.

Los gránulos secos se procesaron en un Quadro
15 CoMill (malla de 20 mesh, espaciador de 0.225 pulgadas (0.57 cm)) a 2500 rpm. Los gránulos molidos luego se agregaron a una mezcladora en V 8 qt y se mezclaron por 5 minutos, produciendo 1390.7 g de gránulos con una composición final de 12.60% indometacina, 62.50% lactosa monohidrato, 20.86% ácido
20 tartárico, 0.95% lauril sulfato de sodio, 3.09% povidona K30.

Una máquina automatizada de llenado de cápsulas IN-CAP® (Dott, Bonapace & C., Milán, Italia) se equipó con disco de dosificación de 16 mm de tamaño (2) y pernos de apisonamiento de tamaño (2). Los gránulos molidos se cargaron
25 en el encapsulador, junto con cubiertas de cápsula de

207

gelatina dura opacas blancas de tamaño 1. El peso de llenado de cápsula objetivo fue 317.7 mg, y el peso promedio de cubierta de la cápsula vacía fue 75 mg. Los pernos de apisonamiento 1-4 estuvieron todos ajustados a 9 mm, y el
5 encapsulador funcionó a una velocidad 2. Las verificaciones de peso, verificaciones de cierre, y verificaciones de apariencia se realizaron cada 15 minutos. Las cápsulas llenadas se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas. El peso neto de las cápsulas pulidas llenadas fue 1225.5 g
10 (aproximadamente 3,183 cápsulas).

Ejemplo 15(d): Manufactura de Cápsulas de
15 *Nanoformulación de meloxicam (7.5 mg)*

Polvo molido (Ejemplo 9, muestra Q) se encapsuló manualmente usando un dispositivo de llenado de cápsulas (placa de cobre y cargador de cápsula) en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "4". En la
20 encapsulación, cada cápsula contiene 7.5 mg de ingrediente activo con un peso de llenado total de 105 mg. Las cápsulas terminadas se envasaron en frascos de HDPE de 40cc (50 cuentas por frasco) con los frascos siendo cerrados usando un sello de inducción.

25

208

Ejemplo 15(e): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de diclofenaco (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 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 periodo de 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 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 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 &

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
5 hizo funcionar a un ajuste de velocidad #2. El perno de 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
10 llenada fue 480.2 g (aproximadamente 2,910 cápsulas).

Ejemplo 15(f): Manufactura de Cápsulas de
15 *Nanoformulación de diclofenaco (35 mg)*

Dos sublotos 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 polvo molido de diclofenaco (Ejemplo 9, muestra X) se
20 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.
25 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
5 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,
10 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
15 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).

20 Los gránulos húmedos de los sublotes 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 LOD fue 0.316%.

25 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 minutos, produciendo 1020.2 g de gránulos.

5 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 promedio de una cubierta de la cápsula vacía fue 47 mg. Los
10 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, produciendo 1149.2 g de cápsulas llenadas (aproximadamente
15 3,922 cápsulas).

Ejemplo 15(g): Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de Metaxalona (10 mg)

Polvo molido (Ejemplo 7, muestra N) se encapsuló
20 manualmente usando un dispositivo de llenado de cápsulas (Profill) en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 15(h): Velocidad de disolución de naproxeno molido

25 La disolución de las cápsulas de naproxeno molido

(200 mg) (ver ejemplo 15a), y tabletas de 250 mg de Naprosyn® (naproxeno) comercial (Roche Pharmaceuticals®, Inc., USA) se determinaron usando el equipo de disolución establecido como Aparato II USP (álabes) con una velocidad de agitador de 50 rpm. El medio de disolución fue 900 ml de 0.3% SLS en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a pH 5. La temperatura del recipiente fue 37°C. Las cápsulas se pesaron con un plomo de alambre. Seis artículos de prueba se probaron y los datos se promediaron para cada punto temporal. En cada punto temporal se tomó una muestra de 1 ml de cada recipiente de disolución, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se analizó por HPLC. Los datos en la Tabla 15a posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

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

Tabla 15a. Perfiles de Disolución de Tabletas de Naprosyn® de 250 mg y Cápsulas de Nanoformulación de Naproxeno de 200 mg

Los resultados demuestran que las cápsulas de
5 naproxeno molido se disuelven más rápidamente y más
completamente que el naproxeno 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 naproxeno
disuelto se puede obtener con una cantidad de dosificación
inicialmente menor de naproxeno molido, como lo opuesto a la
dosis inicial grande requerida para que el naproxeno de
referencia alcance la misma cantidad de naproxeno disuelto.
15 Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, el
naproxeno de referencia no logra disolución completa aún por
el punto temporal final, mientras que el naproxeno molido
logra más de 90% de disolución dentro de 20 minutos, y
disolución sustancialmente completa por el punto temporal de
20 45 minutos. De nuevo, una dosis menor de naproxeno molido
produce una cantidad de naproxeno disuelto para la cual una
dosis más grande de naproxeno de referencia podría ser
requerida igual.

25 Ejemplo 15(i): Velocidad de disolución de

indometacina molida

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre nanoformulaciones de 20 mg y 40 mg de la invención (Ejemplo 15(b) y 15(c)), y cápsulas de 25 mg de indometacina de referencia comercial USP 25 (Mylan Pharmaceuticals Inc.). La disolución se realizó usando el Aparato 1 (cestas) de acuerdo con USP <711>. El medio de disolución (900 ml a 37°C) fue amortiguador de ácido cítrico 100 mM (pH 5.5 ± 0.05). El aparato se agitó a 100 rpm. Los tiempos de muestreo fueron 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min más un punto temporal adicional a 75 min (250 rpm). Se tomaron muestras de 8 mL y se filtraron a través de un filtro de PVDF de 0.45 µm. Las muestras se sometieron a ensayo por espectroscopia UV-visible con una longitud de onda de detección = 319 nm. Los datos en la Tabla 15b posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

20

25

2/5

5

10

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

15

Tabla 15b. Perfiles de Disolución de Cápsulas de Indometacina USP (25 mg) y Cápsulas de Nanoformulación de Indometacina (20 mg y 40 mg)

20

25

Los resultados demuestran que las cápsulas de indometacina molida se disuelven más rápidamente y más completamente que la indometacina de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más agente activo está disponible en cualquier punto temporal. Dicho de otra manera, una cantidad igual de indometacina disuelta se puede obtener con una cantidad de dosificación inicialmente menor de indometacina molida, como lo opuesto a

la dosis inicial grande requerida para que la indometacina de referencia alcance la misma cantidad de indometacina disuelta. Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, la indometacina de referencia no logra disolución completa
5 aún por el punto temporal final, mientras que la indometacina molida, en ambas formas farmacéuticas, logra más de 90% de disolución dentro de 20 minutos. De nuevo, una dosis menor de indometacina molida produce una cantidad de indometacina disuelta para la cual una dosis más grande de indometacina de
10 referencia podría ser requerida igual.

Ejemplo 15(j): Velocidad de disolución de meloxicam molido

En este ejemplo, la velocidad de disolución se
15 comparó entre una nanoformulación de 7.5 mg de esta invención (Ejemplo 15(d)), y dos productos de referencia comercial Tabletas de Mobicox® de 7.5 mg y Cápsulas de Mobic® de 7.5 mg (Ambos de Boehringer Ingelheim). La disolución se realizó usando el Aparato II USP (álabes) de acuerdo con USP <711>.
20 El medio de disolución fue amortiguador de fosfato 10 Mm (pH 6.1) con 0.1% p/p de lauril sulfato de sodio (500 ml a 37°C). El aparato se agitó a 50 rpm. Se tomaron muestras en varios puntos temporales desde 5 a 60 minutos. Para cada muestra se tomó 1 mL, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se
25 analizó por HPLC usando una longitud de onda de detección de

362 nm. Los datos en la Tabla 15c posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

5

10

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

15

Tabla 15c. Perfiles de Disolución de Tabletas y Cápsulas de Meloxicam Comercial y Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam

20

25

Los resultados demuestran que las cápsulas de meloxicam molido se disuelven más rápidamente y más completamente que el meloxicam de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más agente activo está disponible en cualquier punto temporal. Dicho de otra manera, una cantidad igual de meloxicam disuelto se puede obtener con una cantidad de dosificación

218

inicialmente menor de meloxicam molido, como lo opuesto a la dosis inicial grande requerida para que el meloxicam de referencia alcance la misma cantidad de meloxicam disuelto. Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, el meloxicam de referencia no logra disolución completa aún por el punto temporal final, mientras que el meloxicam molido logra más de 82% de disolución dentro de 20 minutos, y alcanza alrededor de 90% por el punto temporal de 60 minutos. De nuevo, una dosis menor de meloxicam molido produce una cantidad de meloxicam disuelto para la cual una dosis más grande de meloxicam de referencia podría ser requerida igual.

Ejemplo 15(k): Velocidad de disolución de diclofenaco molido

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre nanoformulaciones de 18 mg y 35 mg de la invención (Ejemplo 15(e) y 15(f)), 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
5 filtró y se sometió a ensayo por HPLC con la longitud de onda de detección de 290 nm. Los datos en la Tabla 15d posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

10

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 35 mg
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

15

20

Tabla 15d. 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 diclofenaco molido se disuelven más rápidamente y más completamente que el diclofenaco de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las
25 ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más

agente activo está disponible en cualquier punto temporal. 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. 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 produce una cantidad de diclofenaco disuelto para la cual una dosis más grande de diclofenaco de referencia podría ser requerida igual.

15

Ejemplo 15(1): Velocidad de disolución de metaxalona molida

La disolución de cápsulas de metaxalona molida (100 mg) (Ejemplo 15(g)), y una porción (equivalente a 100 mg de metaxalona) de tabletas comerciales de Skelaxin® de 800 mg (metaxalona) (King Pharmaceuticals®, Inc., USA) se determinaron usando el equipo de disolución establecido como Aparato II (álabes) con una velocidad de agitador de 100 rpm. El medio de disolución fue 1000 ml de HCl 0.01 M (pH 2). La temperatura del recipiente fue 37°C. Las cápsulas se pesaron

con un plomo de alambre. Tres a seis artículos de prueba se probaron y los datos se promediaron para cada punto temporal. En cada punto temporal cada recipiente de disolución se muestreó automáticamente a través de un filtro de 1 µm y se
5 analizó en flujo a través de celdas UV/Vis. Los datos en la Tabla 15e posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

10

Tiempo (min)	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)	
	Cápsulas de Nanoformulación de Metaxalona de 100 mg	Skelaxin (porción de 100 mg)
0	0	0
5	4	0
9	43	1
13	75	1
20	88	2
30	93	5
40	93	7
50	94	9
60	94	11

15

Tabla 15e. Perfiles de Disolución de Tabletas de Skelaxin (porción de 100 mg) y Cápsulas de Nanoformulación de Metaxalona de 100 mg
20

Los resultados demuestran que las cápsulas de metaxalona molida se disuelven más rápidamente y más completamente que la metaxalona de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las
25 ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más

agente activo está disponible en cualquier punto temporal. Dicho de otra manera, una cantidad igual de metaxalona disuelta se puede obtener con una cantidad de dosificación inicialmente menor de metaxalona molida, como lo opuesto a la

5 dosis inicial grande requerida para que la metaxalona de referencia alcance la misma cantidad de metaxalona disuelta. Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, la metaxalona de referencia no logra disolución completa aún por el punto temporal final, mientras que la metaxalona molida

10 logra aproximadamente 87% de disolución dentro de 20 minutos. De nuevo, una dosis menor de metaxalona molida produce una cantidad de metaxalona disuelta para la cual una dosis más grande de metaxalona de referencia podría ser requerida igual.

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 material de trituración al menos parcialmente molido.

10 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 menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000
15 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 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800
25 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 consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

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

b. 1000 nm (% <1000 nm);

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

c. 500 nm (% <500 nm);

10 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 partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que
15 o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual
20 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 que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos
25 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 el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas,

tratamientos de semillas, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, 5 ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos.

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

20 11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o 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 25 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, 5 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 10 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 15 potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de 20 amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido 25 de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita,

trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o
 silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil
 sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil
 sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio,
 5 sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo,
 diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,
 behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
 glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida,
 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro
 10 de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100,
 poloxámero 188, poloxámero 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,
 15 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
 20 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
 25 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, 5 fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecylbencen Sulfonato de Calcio, Dodecylbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de 10 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 15 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- 20 hidroxietil)tallowalquilaminas.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % 25 p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 %

p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p y la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

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

- a. lactosa monohidrato o lactosa monohidrato combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre

C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; 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;

- isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas
- 5 b. lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al
 menos un material seleccionado del grupo que
 consiste de: lactosa monohidrato; xilitol;
 celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
 cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 10 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
 15 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
 20 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 25 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril

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

cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de
 calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;
 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;
- 10 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- d.
- 15 Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros
- 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 éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas.
- 5 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
- 10 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
- 15 sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
- 20 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
- 25 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; Dodecylbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecylbencen 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; alquylbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- f. Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra;

manitol; celulosa microcristalina; sacarosa;
 glucosa; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido
 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de
 trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de
 5 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
 10 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
 15 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,
 20 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de
 diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 25 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;

- 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.
- 15 g. xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;
- 25 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

5 estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y

10 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

15 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; 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;

25 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.
- 5
- h. Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra;
- 10
- 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;
- 15
- 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;
- 20
- 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
- 25

- 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
 5 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 10 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
 15 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;
 20 isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;
 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato
 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.
- i. celulosa microcristalina o celulosa microcristalina
 25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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;
- 5 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
- 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.
- j. Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;
- 20 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;
- 25 lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato;

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

- Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; 5 tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas.
- k. Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa 10 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 15 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 20 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 25 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 de éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
14. El método de conformidad con cualquiera de las

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

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del
10 grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alquil sulfatos y otros tensioactivos de sulfato, aceite de ricino etoxilado, polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato,
15 tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos y sales biliares.

16. El método de conformidad con las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de:
20 lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji
25 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920,

Kollidon 25, Kraftsperser 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilsulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, 5 soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que 10 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.

18. El método de conformidad con cualquiera de las 15 reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un agente facilitador se usa o la combinación de agentes facilitadores se usa donde el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, 20 edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida.

19. El método de conformidad con la reivindicación 25 18, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona

durante la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 100% del tiempo de molienda total remanente, con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

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

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

22. Una composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm,

2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

23. Una composición de conformidad con la
 5 reivindicación 21, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500
 10 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.

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

a. 2000 nm (% <2000 nm);

b. 1000 nm (% <1000 nm);

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

c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

25. La composición de conformidad con la
 25 reivindicación 23, caracterizada porque el Dx de la

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

26. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 21 a 25, caracterizada porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos.

27. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 21 a 26, caracterizada porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato,

halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

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

29. Un método para tratar un humano con necesidad de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa
10 de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28.

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

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

25 32. Un método para manufacturar un producto

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

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

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 (min)	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		
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 (min)	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 (min)	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 Particula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

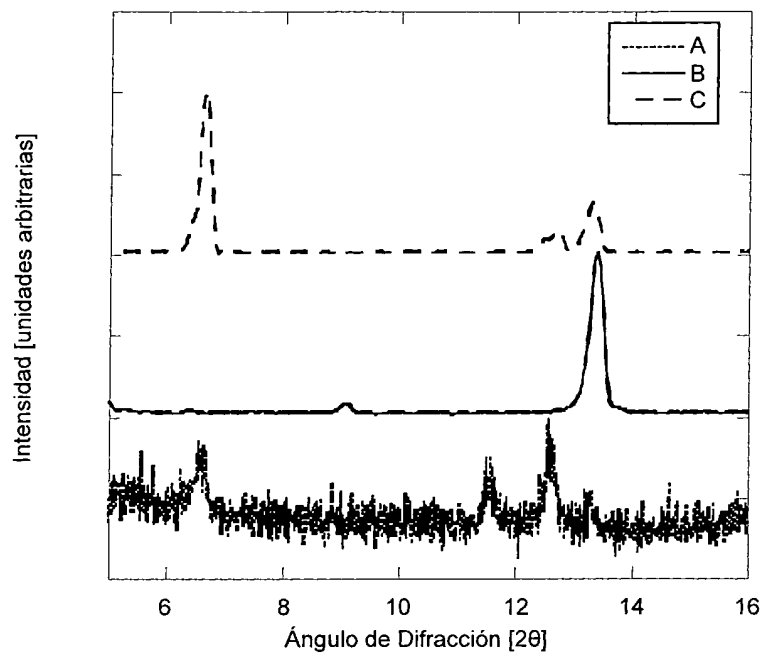
Figura 1E

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

Figura 1F

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

Figura 1G



8/25
Figura 1H

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	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

10/25

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	17.5	35.0	MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0	LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	96	98	98		

Figura 5A

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	36.7	SE		
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
12/25

269

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	Nombre	Masa (g)		% p/p	D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm			% <2.0 µm	
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	63	77	84	89	93		2	
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2	
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2	
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9	
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2	
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2	
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2	
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	76	91	96	98	98	97	2	
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PR	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2	
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2	
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2	
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2	
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2	
N	7M	151	94								PVP	1.6	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

22

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula							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						% ≤2.0 µm Rendimiento (%)	
																			% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 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 98

274

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria		Tensioactivo #1		Tamaño de Partícula										Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Tiempo (min)	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

2x2

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			2ª Matriz			3ª Matriz			Tiempo (mins)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	COF	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.766	1	10	43	78	99	68	10
B	COF	1.0	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.493	1	12	56	89	100	81	10
C	COF	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1							300	5.718	1	9	43	81	100	63	10
D	COF	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							300	4.094	1	12	63	95	100	79	10
E	COF	1.5	30	SUC	3.45	69	LEC	0.05	1							300	3.629	1	15	71	97	100	85	10
F	COF	2.5	50	SUC	2.45	49	LEC	0.05	1							300	3.51	2	18	72	97	100	89	10
G	COF	4.95	99				LEC	0.05	1							30	10.91	2	12	31	47	77	0	10
H	COF	1.0	20	LAC	1.95	39	LEC	0.05	1	SUC	1.0	20	SMP	1.00	20	300	4.249	1	14	59	90	99	78	10
I	COF	1.0	20	SUC	2.95	59	LEC	0.05	1	FCM	1	20				300	3.241	4	24	74	97	100	90	10
J	CON	1.0	20	SUC	3.85	77	LEC	0.15	3							20.5	3.093	8	28	76	97	100	87	10
K	CON	1.5	30	SUC	3.35	67	LEC	0.15	3							20.5	2.672	6	32	85	99	100	84	10
L	COP	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	0.833	53	71	91	96	99	21	10
M	COP	0.5	10	SUC	4.45	89	SDS	0.05	1							120	1.552	37	59	87	95	97	50	10
N	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.299	62	70	83	87	90	41	10
O	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1							150	0.96	51	66	88	95	98	60	10
P	COP	0.75	15	SUC	4.2	84	LEC	0.05	1							180	1.071	49	66	90	97	99	74	10
Q	COP	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1							180	1.433	39	62	91	100	100	69	10
R	COP	0.5	10	WP	4.45	89	SDS	0.05	1							60	1.671	24	60	94	100	100	17	10
S	COP	0.5	10	WP	4.50	90										60	1.944	18	52	91	99	100	44	10

Figura 11A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			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		
T	GIN	0.5	10	LAC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	11.52	0	0	10	42	80	93	5
U	GIN	0.5	10	SUC	4.45	89	LEC	0.05	1	30	10.08	0	0	13	50	86	72	5
V	GIN	1	20	LAC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	11.58	0	0	12	42	78	90	5
W	GIN	1	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1	30	10.88	0	0	13	45	80	96	5
X	RAS	3	30	LAC	6.9	69	LEC	0.1	1	60	6	4	11	41	74	94	95	5
Y	RAS	1	10	SUC	8.9	89	LEC	0.1	1	60	5.84	4	11	42	76	95	94	5
Z	RAS	5	50	SUC	4.9	49	LEC	0.1	1	60	5.995	3	11	42	71	88	98	5
AA	RAS	7.5	75	SUC	2.4	24	LEC	0.1	1	60	6.374	2	9	39	69	87	99	5
AB	RAS	9.9	99				LEC	0.1	1	60	7.405	1	5	31	63	85	100	5
AC	RAS	3	30	SUC	6.7	67	LEC	0.3	3	60	4.917	3	15	51	80	96	99	5

Figura 11B

272

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			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		
AD	FEN	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	7.367	3	9	34	62	83	95	5
AE	LIN	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	3.141	20	37	64	81	94	99	5
AG	GOJ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	9.573	2	6	26	52	73	88	5
AH	GTE	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.10	2.0	60	3.241	14	30	70	90	95	93	5
AI	CLO	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.862	4	16	66	94	100	98	5
AJ	APR	1	20	SUC	3.89	78	LEC	0.1	2.0	60	2.995	16	35	71	89	95	96	5
AK	PEA	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	7.009	1	4	31	71	96	94	5
AL	BEA	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	10.59	1	2	16	47	82	95	5
AM	RAS	3	30	SUC	6.80	78	LEC	0.2	2.0	60	5.143	5	16	49	80	96	96	5
AN	RAS	3	30	SUC	6.51	78	LEC	0.5	5.0	60	5.403	3	13	46	76	94	97	5
AO	LAV	1	20	SC	3.93	78	SDS	0.1	2.0	60	4.632	5	17	54	83	95	94	5
AP	LAV	1	20	SC	3.91	78	B700	0.1	2.0	60	4.782	6	16	52	84	99	92	5
AQ	GOJ	5.1	100							60	61.37	1	3	8	14	24		5
AR	MST	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	4.656	5	19	53	75	92	93	5
AS	CNG	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.1	2.0	60	3.135	14	34	66	83	92	93	5
AT	CNQ	1	20	SUC	3.91	78	LEC	0.1	2.0	60	5.082	4	16	49	72	89	93	5
AU	TUR	1	20	SUC	3.90	78	LEC	0.11	2.0	60	14.88	1	3	15	35	62	96	5
AV	TUR	1	20	LAC	3.91	78	LEC	0.11	2.0	60	14.66	1	3	16	35	63	96	5

Figura 11C

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			2ª Matriz			3ª Matriz			Tiempo (min)	Tamaño de Partícula								Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm				
A	COF	105	30	SUC	241.5	69	LEC	3.5	1							60	7.736	2	11	32	63	94		10		
B	COF	336.5	99				LEC	3.5	1							60	7.531	2	12	38	58	78	94	10		
C	CON	60	30	SUC	134	67	LEC	6	3							10	4.701	3	14	53	84	97	75	10,B		
D	CON	40	20	SUC	84	42	LEC	6	3	FCM	50	25	LFG	20	10	5	3.873	5	21	62	88	98	83	10,B		
E	COP	35	10	LFG	311.5	89	SDS	3.5	1							45	4.246	3	17	59	91	100	74	10		
F	COP	35	10	SUC	311.5	89	LEC	3.5	1							300	1.417	39	63	90	96	99	84	10		

Figura 12A

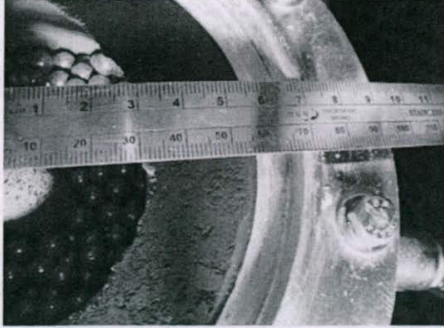
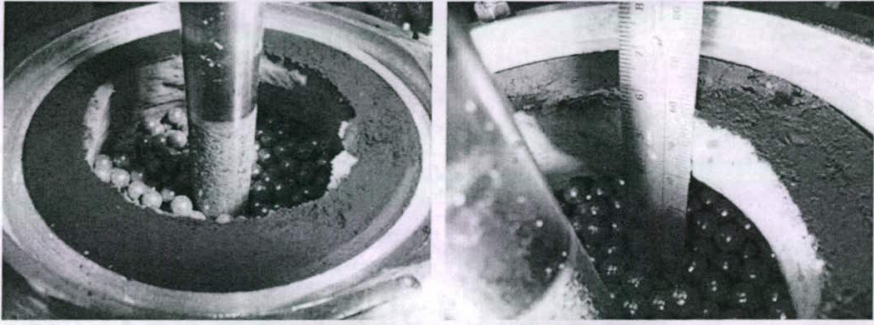


Figura 12B

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

Figura 13A

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 14

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/121322 A1

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

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

(21) International Application Number:
PCT/AU2010/000466

(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.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2009901740 24 April 2009 (24.04.2009) AU
61/172,297 24 April 2009 (24.04.2009) US

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

(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).

(72) Inventors; and

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

Published:

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



WO 2010/121322 A1

(54) Title: PRODUCTION OF ENCAPSULATED NANOPARTICLES AT COMMERCIAL SCALE

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

282



No. 11-160607- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 16:02:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UT.

☐
☐
☐
☐
☐

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 ☐