



No. 11-160610-00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE POLVOS DE
NANOPARTÍCULAS Y MICROPARTÍCULAS COMERCIALES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/14

71. SOLICITANTE ICEUTICA PTY LTD

DOMICILIO Mount Hawthorn, Western Australia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

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

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ICEUTICA PTY LTD

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

Nacionalidad o domicilio: Western, Australia

Lugar de Constitución: Australia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

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

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU2010/000467 **Fecha** 23 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121323 A1 **Fecha** 28 de octubre de 2010

6 TÍTULO (54) MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE POLVOS DE NANOPARTÍCULAS Y
MICROPARTÍCULAS COMERCIALES.

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

2009901747

61/172.300

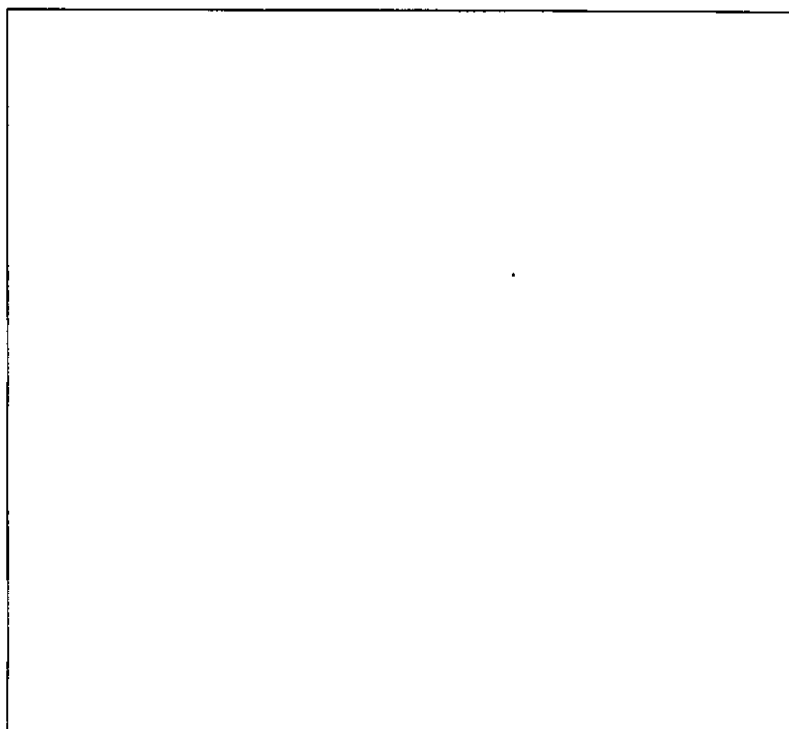
9 Comprobante de pago No. 11-102352 // 11-102276 **Fecha** 19 de octubre de 2011

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

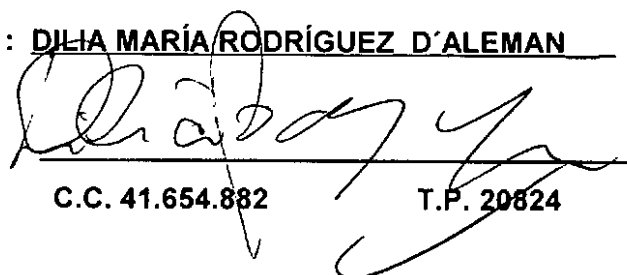
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-3114

ANEXO
INVENTORES

1.) DODD, Aaron

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

2.) MEISER, Felix

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

3.) RUSSELL, Adrian

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

4.) NORRET, Marck

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

5.) BOSCH, H. William

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

000002

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102352

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. 11-160610- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

000003

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

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

, Octubre 19 de 2011 - 16:52:52

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102276

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00	1.000.000.00
				\$1.000.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160610- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 16:03:49
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 282

000004

P 3114

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

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

Octubre 19 de 2011 - 16:52:50

5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para producir polvos de nanopartículas y micropartículas de un material biológicamente activo que tiene propiedades de manejo de polvo mejoradas que hace a los polvos apropiados para uso comercial usando procesos de molienda en seco así como composiciones que comprenden tales materiales, medicamentos producidos usando los materiales biológicamente activos en forma en partículas y/o composiciones, y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos administrados por medio de los medicamentos.

20

000005

MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE POLVOS DE NANOPARTÍCULAS Y MICROPARTÍCULAS COMERCIALES

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a métodos para producir polvos de nanopartículas y micropartículas 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 tratamiento de un
10 animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los materiales biológicamente activos administrados por vía de los medicamentos. Las composiciones de la presente invención tienen propiedades de manejo de polvo inesperadamente mejoradas con relación a las composiciones hechas por técnicas convencionales, haciéndolas ventajosas para uso en aplicaciones
15 comerciales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

000006

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

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

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

Por ejemplo, se han usado técnicas de molienda en seco para reducir el tamaño de partícula y por lo tanto influir en la absorción del fármaco. Sin embargo, en la molienda en seco convencional el límite de finura se alcanza generalmente en la región de aproximadamente 100 micras (100,000 nm), en este punto el material se apelmaza en la cámara de molienda y previene cualquier disminución adicional del tamaño de partícula. Alternativamente, la trituration húmeda se puede emplear para reducir el tamaño de partícula, pero la floculación restringe el límite inferior de tamaño de partícula a aproximadamente 10 micras (10,000 nm). El proceso de molienda húmeda, sin embargo, es propenso a la contaminación, conduciendo a una desviación en el arte farmacéutico contra la

000007

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
5 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
10 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
15 puede usar en combinación para mejorar la formulación de un material terapéutico particular. Muchos de estos procedimientos comúnmente convierten un fármaco en un estado amorfo, lo cual generalmente conduce a una velocidad de disolución mayor. Sin embargo, los procedimientos de formulación que resultan en la producción de material amorfo no son comunes en formulaciones comerciales
20 debido a las preocupaciones relacionadas con la estabilidad y el potencial para que el material sea recristalizado.

Estas técnicas para preparar tales composiciones farmacéuticas tienden a ser complejas. Por vía de ejemplo, una dificultad técnica principal encontrada con la polimerización en emulsión es la remoción de contaminantes,

000008

tales como monómeros o iniciadores sin reaccionar (los cuales pueden tener niveles de toxicidad indeseables), al final del proceso de manufactura.

Otro método para proporcionar tamaño de partícula reducido es la formación de microcápsulas de fármaco farmacéuticas, las técnicas incluyen
5 micronización, polimerización y co-dispersión. Sin embargo, estas técnicas sufren de un número de desventajas incluyendo al menos la incapacidad de producir partículas suficientemente pequeñas tales como aquellas obtenidas por molienda, y la presencia de co-solventes y/o contaminantes tales como monómeros tóxicos los cuales son difíciles de remover, conduciendo a procesos de manufactura
10 costosos.

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

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

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

000009

reactivo produce nanopartículas terapéuticamente activas dispersadas en una matriz portadora. La síntesis mecanoquímica, como se discute en la Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977, se refiere al uso de energía mecánica para activar, iniciar o promover una reacción química, una transformación de estructura cristalina o un cambio de fase en un material o una mezcla de materiales, por ejemplo agitando una mezcla de reacción en la presencia de un medio de molienda para transferir energía mecánica a la mezcla de reacción, e incluye sin limitación "activación mecanoquímica", "procesamiento mecanoquímico", "molienda reactiva", y procesos relacionados.

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

15 Es crítica para la comercialización exitosa de tal tecnología la capacidad de procesar fácilmente y de manera barata los materiales en formulaciones finales tales como tabletas o cápsulas de gelatina dura. Muchas de las tecnologías discutidas anteriormente requieren que las partículas sean producidas en una suspensión líquida de modo que el procesamiento adicional costoso y complicado es necesario para producir formulaciones secas comunes
20 tales como tabletas.

Algunas tecnologías tales como micronización producen material en una forma seca, pero las partículas tienen cohesión inherentemente alta y alta carga estática. Esto conduce a pobre flujo de producto y altas propiedades de

000010

agregación. El producto falla al fluir suavemente en contenedores (tales como cápsulas) y se agrega significativamente cuando se vierte. También se adhiere significativamente al equipo y contenedores del proceso, resultando por consiguiente en una pérdida significativa del producto. Una solución adoptada por el arte previo es unir el material a un producto portador o disolver el material en una solución para mejorar el manejo del producto, pero estas etapas se agregan al gasto general de cualquier proceso.

Fukami et al (Fukami et al. Un procesamiento de nanopartículas en estado sólido dramáticamente incrementa la permeación de membrana celular de un fármaco de disminución de colesterol, Probucol. *Mol. Pharmaceutics*, aceptado el 1 de Abril de 2009) describen un proceso para manufacturar nanopartículas de probucol el cual tiene un número de limitaciones. En primer lugar, las nanopartículas producidas por el proceso Fukami son pegajosas y difíciles de manejar. En segundo lugar, para superar este problema las partículas tienen que ser dispersadas en agua y revestidas por pulverización en una partícula portadora. El proceso de revestimiento por pulverización, el cual usa cantidades significativas de energía, es costoso y se agrega al costo general de la manufactura.

La presente invención proporciona métodos para superar los problemas identificados por el arte previo proporcionando un proceso de molienda que produce nanopartículas o micropartículas de un material biológicamente activo con características de manejo de polvo superiores a los polvos hechos por procesos de reducción de tamaño convencionales.

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

000011

La presente invención proporciona métodos para superar los problemas identificados por el arte previo proporcionando un proceso de molienda que produce partículas pequeñas fácilmente y económicamente aún a escala comercial de alto volumen.

5 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.

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

Meloxicam también tiene biodisponibilidad sub-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

000012

solubilidad en agua de este fármaco. Si la baja solubilidad contribuye a esta biodisponibilidad sub-óptima, 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
5 terapéutica efectiva.

Aunque los antecedentes de la presente invención se discuten en el contexto de mejorar las características de manejo de polvo 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
10 es evidente a partir de la siguiente descripción de la invención.

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

20 Una aplicación adicional de la invención actual podría ser a materiales los cuales contienen un compuesto biológicamente activo tal como, pero no limitado a un compuesto terapéutico o farmacéutico, un nutracéutico o nutriente, un producto complementario medicinal tales como componentes activos en material de planta u otro que se presenta naturalmente, un compuesto terapéutico

000013

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se dirige al descubrimiento
15 inesperado de un proceso de molienda en seco para producir partículas pequeñas de un material, en donde los polvos hechos por el proceso de molienda en seco de la presente invención tienen características de manejo de polvo que son superiores a aquellos de polvos hechos por procesos de reducción de tamaño convencionales. En una forma preferida de la invención, el material es un material
20 biológicamente activo. En un aspecto sorprendente, esto se puede hacer a escala comercial. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 10,000 nm. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 5,000 nm. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual

000014

a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 1000 nm. En otro aspecto sorprendente, la cristalinidad del material activo no se cambia o no se cambia sustancialmente.

5 Por consiguiente en un primer aspecto, la invención comprende un método para producir material biológicamente activo de nanopartículas y/o micropartículas con características de manejo de polvo superiores a polvos hechos por procesos de reducción de tamaño convencionales en donde el método comprende las etapas de molienda en seco de un material biológicamente activo
10 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. Preferiblemente, el material biológicamente activo tiene un tamaño de partícula menor que 10,000 nm.

15 Preferiblemente, las características de manejo de polvo del material biológicamente activo producido por esta invención son superiores a las características de manejo de polvo de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido
20 a esta invención tiene característica de flujo de producto superior en comparación con la característica de flujo de producto de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una carga estática inferior en comparación con la carga

000015

estática de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene un perfil de cohesión inferior en comparación con el perfil de cohesión de un

5 material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una propensión de agregación inferior en comparación con la propensión de agregación de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de

10 partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una propensión de adherencia inferior a otros materiales en comparación con la propensión de adherencia de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

15 Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene uniformidad incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene niveles reducidos de polvo en comparación con un material

20 biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene reología mejorada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene segregación reducida en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene densidad aparente compactada o densidad aparente incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene flujo de polvo superior como se define por la relación de Hausner o índice de Carr en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene compresibilidad inferior en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene permeabilidad incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una energía de ignición mínima mayor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene velocidades de flujo en tolva mayores en comparación con un material biológicamente activo con el mismo,

000017

similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene diámetro de orificio crítico menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene ángulo de reposo menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene ángulo de reposo dinámico menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

En un segundo aspecto, la invención comprende un método para producir una mezcla que contiene nanopartículas y/o micropartículas de material biológicamente activo con características de manejo de polvo superiores a una mezcla hecha por métodos convencionales, en donde el método comprende las etapas de moler en seco un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en un material de trituración al menos parcialmente molido. En una modalidad, la mezcla tiene un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm y 2000 nm. En otra

modalidad, la mezcla tiene un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que 50 micras. En otra modalidad, la mezcla tiene una media de volumen ponderado (D4,3) igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 40,000 nm, 30,000 nm, 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm y 5000 nm. En otra modalidad, la mezcla tiene una media de volumen ponderado (D4,3) igual o menor que 70 micras. En otra modalidad, el porcentaje de partículas en la mezcla, en una base de volumen de partícula, se selecciona del grupo que consiste de: mayor de 2 micras (% >2 micras) se selecciona del grupo 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; mayor de 10 micras (% >10 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; igual a o menor que 20 micras (% <20 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%.

En otra modalidad preferida, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 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. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm.

En otra modalidad preferida, las partículas del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del

000019

grupo que consiste de 20,000 nm, 15,000 nm, 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 mediano del material biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 20,000 nm (% <20,000 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 10,000 nm (% <10,000 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 5000 nm (% <5000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm).

000020

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

Preferiblemente, el Dx de la distribución de tamaño de partícula, como se mide en
5 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.

10 En otra modalidad preferida, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 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 perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material
20 biológicamente activo antes que el material sea sometido al método como se describe en la presente.

En otra modalidad preferida, el contenido amorfo del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: menos de 50% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 40% del material

000021

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 periodo 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 nm, entre 2 y 15 m y entre 3 y 10 mm. En otra modalidad preferida, el medio de molienda es bolas de óxido de circonio que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 nm. Preferiblemente, el aparato de molienda en seco es un molino seleccionado del grupo que consiste de: molinos de atrición (horizontales o verticales), molinos nutantes, molinos de torre, molinos de perlas, molinos planetarios, molinos vibratorios, molinos vibratorios excéntricos,

molinos de bola tipo dependientes de la gravedad, molinos de barra, molinos de rodillos y molinos trituradores. Preferiblemente, el método se configura para producir el material biológicamente activo en una forma continua.

- Preferiblemente, la cantidad combinada total de material
- 5 biológicamente activo y matriz de trituración en el molino en cualquier momento dado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración es menor que 2000 kg.
- 10 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, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos,
- 15 aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes
- 20 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 cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

En otra modalidad preferida, la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o más materiales en cualquier proporción. Preferiblemente, el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de

soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 esteraril éter, polioxil 100 esteraril éter, polioxil 20 esteraril 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

000025

ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de
 ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino
 hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino
 hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxistearato,
 5 monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán,
 Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato
 de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio,
 Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico,
 taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya,
 10 fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000,
 PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil
 naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio,
 Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de
 eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol
 15 (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxietileno (15), alquil
 naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio,
 alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil
 Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio,
 etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina,
 20 tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas. Preferiblemente, la concentración del material único
 (o primero) se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15
 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 -50% p/p.
 Preferiblemente, la concentración del segundo material o material subsiguiente se

000026

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

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

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

000027

- 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
- 5 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;
- 10 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.
- (b)
- 15 lactosa anhidra o anhidra lactosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina
- 20 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

000028

- de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (c) manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato

000029

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

000030

- (d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio;

000031

- 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-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 sodio; talco;
- 10
- caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con
- 15
- 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
- 20
- Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato

- de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (f) Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG

000033

- 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- (g) Xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil

000034

- 5 R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de 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
- 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; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etóxilato 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;
- 15 etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etóxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 20
- (h) Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa

000035

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

000036

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)
- 5 Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; N-
- 10 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
- 15 100, 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
- 20

000037

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

000038

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

000039

- sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato de éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- Preferiblemente, la matriz de molienda se selecciona del grupo que consiste de: un material considerado para ser Considerado Generalmente como Seguro (GRAS) para productos farmacéuticos; un material considerado aceptable para uso en una formulación para agricultura; y un material considerado aceptable para uso en una formulación veterinaria.

000040

En otra modalidad preferida, se usa un auxiliar de molienda o combinación de auxiliares de molienda. Preferiblemente, el auxiliar de molienda se selecciona del grupo que consiste de: sílice coloidal, un tensioactivo, un polímero, un ácido esteárico y derivados de los mismos. De manera preferible, el tensioactivo

5 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

10 ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de 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

15 Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen

20 Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas Hidrogenadas, Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio, Tallowalquilaminas, ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste

000041

de: lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, polioxil 2 esteraril éter, polioxil 100 esteraril éter, polioxil 20 esteraril éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol

000042

(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, 5 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 10 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.

15 En otra modalidad preferida de la invención, se usa una agente facilitador o se usa la combinación de agentes facilitadores. Preferiblemente, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes 20 humectantes, desintegradores, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida o una formulación de inhalación en polvo seco y otro material requerido para el suministro del fármaco específico. Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco. Preferiblemente, el agente facilitador es adicionado a

000043

la molienda en seco en un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total. Preferiblemente, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de: PVP reticulado, carmelosa reticulada y glicolato de sodio de almidón. Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona al material biológicamente activo molido y la matriz de trituración y es procesado además en un proceso de mecanofusión. La molienda por mecanofusión causa que la energía mecánica sea aplicada a polvos o mezclas de partículas en el intervalo de micrómetros y nanómetros.

Las razones para incluir agentes facilitadores incluye, pero no se limita a proporcionar la mejor dispersabilidad, control de aglomeración, la liberación o retención de las partículas activas de la matriz de suministro. Los ejemplos de agentes facilitadores incluyen, pero no se limitan a PVP reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada (croscarmelosa), glicolato de sodio de almidón, Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio o estearato de litio, otros ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido erúcico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales), Aminoácidos tales como leucina, isoleucina, lisina, valina,

000044

metionina, fenilalanina, aspartame o acesulfame K. En un aspecto preferido para manufacturar esta formulación se adiciona el agente facilitador a la mezcla molida de material biológicamente activo y matriz de co-trituración y además se procesa en otro dispositivo de molienda tal como Mechnofusion, Cyclomixing, o molienda por impacto tal como molienda de bolas, molienda a chorro, o molienda usando un
5 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.

10 En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la indometacina es molida con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y
15 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.
20 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

000045

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

000046

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

5 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

10 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.

15 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

20 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.

000047

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
5 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 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.
10 Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, la indometacina es molida con manitol y sílice. Preferiblemente, la indometacina es molida con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, la indometacina es molida con manitol,
15 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 lauril sulfato de sodio.

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

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

5 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

10 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

15 preferida, el Naproxeno es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente,

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

poloxámero 338. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Naproxeno es molido con manitol y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el naproxeno es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el naproxeno es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el naproxeno es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

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

000053

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. Preferiblemente, el diclofenaco

es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el diclofenaco es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el diclofenaco es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el diclofenaco es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

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

- lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y octadecil sulfato de sodio.
- 5 En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con manitol, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polimeros. 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.
- 15
- 20 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 30,000-40,000. En otra

modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el

5 meloxicam es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el meloxicam es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra

10 modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa

15 monohidrato y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, la metaxalona es molida con

20 lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de

sodio y un poloxámero. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, la metaxalona es molida con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. 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 monohidrato de lactosa, 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.

000060

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, 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 es molida con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, la metaxalona es molida con manitol, bicarbonato de potasio y

000061

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 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407.

5 En otra modalidad preferida, las partículas tienen una media de volumen ponderado (D4,3), determinada en una base de volumen de partículas, igual a o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de, 5000 nm, 10,000 nm, 15,000 nm, 20,000 nm, 25,000 nm, 35,000 nm, 40,000 nm y 50,000 nm.

10 En otra modalidad preferida, la característica de manejo de polvo es una característica seleccionada del grupo que consiste de: propiedad de flujo, carga estática, propiedad de agregación, uniformidad de contenido, uniformidad de contenido después de la agregación, propiedad de adherencia, cohesión, nivel de polvo, reología de polvo, propiedad de segregación, densidad aparente, densidad
15 aparente compactada, flujo de polvo, ángulo de reposo, compresibilidad, permeabilidad y propiedad de ignición mínima. En otra modalidad preferida, la uniformidad de contenido y/o uniformidad de contenido después de la segregación del material biológicamente activo en toda la mezcla varía del contenido promedio por un porcentaje menor que o igual a un porcentaje seleccionado del grupo que
20 consiste de: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 3.0%, 4.0% y 5.0%. En otra modalidad preferida, la propiedad estática se selecciona del grupo que consiste de: menos de 10 nC/g, menos de 5 nC/g, menos de 3 nC/g, menos de 2 nC/g, menos de 1.5 nC/g, menos de 1.25 nC/g, menos de 1 nC/g, menos de 0.75 nC/g, menos de 0.5 nC/g, menos de 0.25 nC/g y menos de 0.1 nC/g. En otra

000062

modalidad preferida, el material biológicamente activo y/o mezcla que contiene material biológicamente activo tiene una propensión inferior de adherencia a otros materiales tales como, pero no limitados a, acero inoxidable, vidrio, plástico, polietileno y polipropileno en comparación con la propensión de adherencia de un material biológicamente activo y/o mezcla con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula de material biológicamente activo manufacturado usando un proceso convencional.

En un tercer aspecto, la invención comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composición que comprende el material biológicamente activo como se describe en la presente. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menos 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 del material biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20,000 nm, 15,000 nm, 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

000063

mediano del material biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 20,000 nm (% <20,000 nm). Preferiblemente, el porcentaje

5 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 10,000 nm (% <10,000 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 5000 nm (% <5000 nm). Preferiblemente, el

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

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

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

000064

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

5 cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente

10 activo es cristalino, al menos 90% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95% del material biológicamente activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es cristalino. Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido

15 al método descrito en la presente. Preferiblemente, el contenido amorfo del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: menos de 50% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 40% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 30% del material biológicamente activo es amorfo, menos de 25% del material biológicamente activo es amorfo, menos de

20 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

000065

en la presente. Preferiblemente, el material biológicamente activo comprendido en la composición se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. 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 del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20,000 nm, 15,000 nm, 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

000066

(hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de
 5 imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de
 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, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre,
 15 tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-
 20 inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arritmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos. Preferiblemente los cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes y nutracéuticos se seleccionan del grupo que consiste de:

000067

ácidos glicólicos, ácidos lácticos, carragenano, almendras, madera de caoba, Andrographis Paniculata, grano de anís, Anthemis nobilis (manzanilla), semilla de albaricoque, hojas de gayuba, hojas de arándano agrio, hojas de arándano, hojas de perales, beta-caroteno, saúco negro, frambuesa negra, cáscara de nuez negra,

5 mora, fuco, bletilla estriada, semilla de borraja, zarzamora, nuez del brasil, raíz de bardana, extracto de arrayán, calamina, gluconato de calcio, caléndula, ácido carnósico, Cantella asiática, carbón vegetal, fruto de árbol casto, extracto de raíz de achicoria, quitosan, colina, radicheta, clematis vitalba, cafeto arabigo, cumarina, hinojo marino, curcumina, café, cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa

10 de cacao, licor de cacao, productos de cacao, cornejo, equinácea, echium lycopsis, anís, atragalus, arándano, naranja agría, 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 hinojo, fenogreco, matricaria, linaza, palomilla, ajo, geranio, jengibre, gingo,

15 ginseng, sello de oro, semilla de uva, té verde, guayaba, espinos, flor de heno, avellana, hellichrysum, hoodia, rábano picante, mulbe italicum, hibisco, hierba de búfalo, lúpulos, castaña de indias, yerba mate, grosella espinosa de la india, musgo de irlanda, bayas de enebro, raíz de kudzu, cardo mariano, lavanda, limoncillo, hongo Shiitake, regaliz, longifoleno, níspero, semilla de loto, esponja

20 vegetal, lupino, marionberry, mejorana, reina de los prados, raíz de arveja de leche, tepezcohuite, muérdago, moral, noni, quelpo, harina de avena, orégano, papaya, perejil, raíz de peonía, granada, semilla de karanja, algarrobo aceitero, semilla de quinoa, frambuesa roja, escaramujo, romero, salvia, palma enana americana, soya, pimienta de szechuan, tephrosia púrpura, almendro malabar,

000068

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

10 En un cuarto 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
15 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 del material biológicamente activo, determinado en
20 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 del material

000069

biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20,000 nm, 15,000 nm, 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 mediano del material biológicamente activo es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 20,000 nm (% <20,000 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 10,000 nm (% <10,000 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 5000 nm (% <5000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm).

000070

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

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

Preferiblemente el Dx de la distribución de tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. 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

000071

antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halosulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos. En una modalidad preferida, la composición se adapta para suministro por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

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

000072

por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

En un sexto 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
5 tratamiento. En una modalidad preferida, el medicamento se adapta para ser administrado por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

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

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

20 En un noveno 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. Preferiblemente, el producto agrícola se combina con un excipiente aceptable para

000073

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 agrícolas. Preferiblemente, el producto se selecciona del grupo que consiste de: herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fungicidas. Los métodos de la invención se pueden usar para incrementar la disolución de las partículas biológicamente activas en agua u otros solventes, resultando en mejor o más completa preparación y mezclado. Esto resultará en un desempeño del producto más consistente tal como mejor eliminación de maleza, control de plagas y enfermedades y otros beneficios prácticos tal como maquinaria más rápida, limpieza de pulverizador y tanque, menos enjuague, y un impacto reducido al ambiente.

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

En otro aspecto preferido, los activos tales como plaguicidas, fungicidas y tratamientos de semillas sometidos al método de la invención son formulados para producir suspensiones 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

000074

deseables. El primero es que partículas pequeñas con área de superficie alta se adherirán mejor a superficies tales como hojas y otro follaje al que la suspensión se aplica. Esto resultará en mejor resistencia a la lluvia y un período más largo de actividad. El segundo aspecto es que las partículas menores con un área de superficie mayor suministran cobertura superior por unidad de masa de activo aplicado. Por ejemplo, si 100 partículas son necesarias en una hoja y si el diámetro de partícula se reduce a un tercio del diámetro anterior por los métodos de esta invención, luego la dosificación se puede reducir a aproximadamente 11% de la dosificación anterior, resultando en menor costo, menos residuos en los cultivos cosechados, y mitigación del impacto ambiental. En 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

000075

crecimiento de plantas 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, polisulfuro de
 5 calcio, Captan, fungicidas de carbamato, carbendazim, carvona, cloropicrina,
 clorotalonil, ciclopirox, clotrimazol, fungicidas de conazol, hidróxido de cobre,
 oxiclорuro de cobre, sulfato de cobre, carbonato de cobre(II), sulfato de cobre(II),
 cresol, criprodinilo, óxido cuproso, cicloheximida, Cimoxanil, DBCP, ácido
 deshidroacético, fungicidas de dicarboximida, difenoconazol, dimetomorf,
 10 difenilamina, disulfiram, etoxiquin, famoxadona, fenamidona, Fludioxonil,
 formaldehído, fosetilo, Fosetil-aluminio, furfural, griseofulvina, hexaclorobenceno,
 hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, imazalilo, Imidacloprid,
 yodometana, Iprodiona, sulfuro de cal, mancozeb, cloruro mercúrico, óxido
 mercúrico, cloruro mercurioso, Metalaxilo, metam, bromuro de metilo, isotiocianato
 15 metilo, metiram, natamicina, nistatina, 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 de pirrol,
 fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona, azida de sodio, estreptomina,
 20 azufre, Tebucanazol, tiabendazol, tiomersal, tolnaftato, Tolilfluanido, triadimorsol,
 óxido de tributilestaño, Trifloxistrobina, triflumuron, ácido undecilénico, fungicidas
 de urea, 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-

000076

etilo, azinfos-metilo, benalaxilo, benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 benzoximato, benzoolprop-etilo, betaciflutrin, beta-cipermetrin, bifenox, bifentrin,
 binapacrilo, bioaletrin, bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo, bupirimato, buprofezin,
 5 butacarboxim, butaclor, butamifos, butoxicarboxina, butralin, butilato, sulfato de
 clacio, cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform, clorfenvinfos,
 clorflurazuron, clormefos, clornitrofenó, clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato,
 clorprofam, Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilina, cletodim, clomazona, ésteres
 de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos, cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin,
 10 cihalotrin, cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-S-metilo,
 desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos, diclofop-metildietatilo, dicofol,
 difenoconazol, dimetaclor, dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton,
 dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina, edifenfos,
 emamectin, empentrin, endosulfan, EPNetiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato,
 15 etalfluralin, etofumesato, etoprofos, etoxietilo, etofenprox, etridiazol, etrimfos,
 Famoxadona, fenamifos, fenarimol, fenazaquin, fenitrothion, fenobucarb,
 fenoxapropetilo, fenoxicarb, fenpropatrin, fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb,
 fention, fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralin, flucitrinato, flufenoxim,
 flufenoxuron, flumetralin, fluorodifen, fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir,
 20 flurecol butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-HCH, haloxifop, haloxifop-
 metilo, hexaflumuron, hidropreno, imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo,
 isofenfos, isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres de MCPA,
 mecoprop-P ésteres, mefosfolan, Metaldehído, metidation, Metomilo, metopreno,
 metoxiclor, metolaclor, mevinfos, monalida, miclobutanil, N-2, napropamida,

000077

nitrofenol, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxina, oxifluorfenol, 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,
 5 propafos, propaquizafop, propargita, propetamfos, pimetrozina, piraclofos, piridato,
 pirifenox, quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad
 A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebuconazol, Tebufenozida, teflutrin, temefos,
 terbufos, tetraclofuros, tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolclorfen-
 metilo, tralometrin, triadimefon, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf,
 10 tridifano, triflumizol, trifluralin, xililcarb, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-iliden-xilideno,
 ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration metilo, Acetamiprid, acetoclor,
 aclonifeno, acrinatrin, alaclor, aletrin, alfa-cipermetrin, fosfuro de aluminio, amitraz,
 anilofos, azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo, benalaxilo, benfluralin,
 benfuracarb, benfuresato, bensulida, benzoximato, benzoilprop-etilo, betaciflutrin,
 15 beta-cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacril, bioaletrin, bioaletrin S, bioresmetrin,
 biteranol, Brodifacoum, bromofos, bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de
 bromoxinilo, bupirimato, buprofezin, Butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butoxicarboxin, butralin, butilato, sulfato de calcio, cambda-cihalotrin, carbetamida,
 carboxin, clordimeform, clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen,
 20 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam, Clorpirifos, clorpirifos-metilo,
 cinmetilin, cletodim, clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin, cipermetrin, cifenotrin,
 ciproconazol, deltametrin, demeton-S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop,
 diclorvos, diclofop-metildietatilo, dicofol, dimetaclo, dimetomof, diniconazol,

dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf,
 dodina, edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan, EPNetiofencarb,
 epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin, etofumesato, etoprofos, etoxietilo,
 etoxiquin, etofenprox, etridiazol, etrimfos, fenamifos, fenarimol, fenazaquin,
 5 fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb, fenpropatrin, fenpropidín,
 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, haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno, imibenconazol,
 10 indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos, isoprocarb, isopropalin, isoxation,
 malation, maneb, ésteres de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan,
 Metaldehído, metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, mevinfos, monalida,
 miclobutanilo, miclobutanilo, N-2, napropamida, nitrofen, nuarimol, oxadiazon,
 oxicarboxin, oxifluorfen, penconazol, permetrin, fenisofam, fenmedifam, fenotrin,
 15 fentoato, fosalona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo,
 pirimifos-metilo, pretilaclor, 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, terbufos,
 20 tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolclofos-metilo,
 tralometrin, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol,
 trifluralin, xililcarb y cualquier combinación de estos.

En un noveno aspecto, la invención comprende un método para
 manufacturar una formulación farmacéutica que comprende la etapa de combinar

000079

una cantidad efectiva del material biológicamente activo por un método descrito junto con excipientes aceptables para producir una formulación que 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. 5 Preferiblemente el método para manufacturar tal formulación usa lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol, xilitol u otros azúcares o polioles como la matriz de co-trituración junto con tensioactivo tal como, pero no limitado a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), 10 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, incluyendo métodos de suministro pulmonar y nasal. En un décimo aspecto, la invención comprende un método para la 15 manufactura de una composición para aplicación industrial, tal como, pero no limitado a pinturas, polímeros u otros revestimientos funcionales, que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material activo preparado 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 20 a, un fungicida en forma sólida a un revestimiento resistente al 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 la composición. Las partículas generadas por la

000080

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 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 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 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 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 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 ventaja de preparar tal formulación usando el método descrito en la presente es la capacidad de administrar este agente de contraste.

000081

como una formulación seca eliminando así los aspectos indeseables de beber una formulación líquida.

En un doceavo aspecto, la invención comprende un método para la manufactura de una composición para uso como un producto alimenticio donde la

5 producción de partículas pequeñas tiene otras ventajas funcionales además de una disolución más rápida del activo. Un ejemplo podría ser donde el agente activo es cacao o sólidos derivados de cacao. Cuando el cacao se procesa en la manufactura de chocolate, el tamaño de partícula se debe reducir por debajo de un umbral de tamaño de modo que el chocolate tiene una sensación suave cuando se

10 come. De la misma manera, se piensa que el mejor sabor viene de las partículas de cacao pequeñas. El chocolate premium es conocido por tener una distribución de tamaño de 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

15 ingredientes alimenticios, se puede preparar un producto alimenticio tal como chocolate. Esto se puede hacer para mejorar los productos alimenticios existentes tal como chocolate o proporcionar un proceso más eficiente y menos costoso para algunos aspectos de la manufactura del producto alimenticio. Otro aspecto de esta invención es la preparación de un producto alimenticio para beber combinando una

20 cantidad apropiada del material activo, tal como cacao, cacao en polvo, plumillas de cacao, masa de cacao, licor de cacao o café, preparado por el método descrito en la presente junto con otros ingredientes alimenticios. Los materiales producidos usando esta invención, que tienen partículas muy pequeñas, podrán ser directamente usados en productos para beber sin dejar residuos en los productos

debido al tamaño de partícula grande. Un ejemplo de esto podría ser un chocolate para beber o cacao para beber donde un material de cacao podrá ser molido con una matriz tal como, pero no limitado a, azúcar, glucosa o lactosa. Aparte de la mayor liberación de sabores, tal producto podrá usar directamente el producto natural donde los productos alimenticios convencionales solamente usan extractos solubles en agua. Un ejemplo claro de esto es los productos de café. El café instantáneo proporciona una forma conveniente del producto pero se hace extrayendo el sabor de los granos de café y luego procesándolo en un polvo soluble. Haciéndolo así, se pierde algo del sabor complejo del café. En comparación, el café hecho de granos de café molido proporciona una bebida rica en sabor mejorado pero requiere mayor preparación y frecuentemente usa aparatos costosos. Algunos estilos de café usan granos de café molido directamente en una taza pero este método deja un sedimento espeso en el fondo de la taza. El material producido por el método descrito en la presente podría superar estas limitaciones del arte previo. Preparando la composición de granos de café se puede acceder al sabor completo y el tamaño de partícula pequeño producido por esta invención produce una bebida donde las partículas se suspenden en el líquido las cuales no forman un sedimento espeso. Una ventaja adicional de esta invención es que el material producido es un polvo seco el cual luego se puede envasar o procesar fácilmente además de proporcionar un producto vendible. Una ventaja adicional de esta invención es que los productos naturales tal como café son encapsulados en la matriz portadora y por consiguiente tienen propiedades de manejo de polvo superiores en comparación con los productos naturales molidos por si solos. Los materiales tal como café se

pueden moler en molinos de alta energía para producir 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 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 lecitina. En una modalidad, las partículas de material biológicamente activo de la invención son de un tamaño igual a o menor que 20,000 nm. En una modalidad, las partículas de material biológicamente activo de la invención son de un tamaño igual a o menor que 10,000 nm. En una modalidad, las partículas de material biológicamente activo de la invención son de un tamaño igual a o menor que 5,000 nm.

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

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

descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

000085

SPEX, ejemplos A a E.

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

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

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

10 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.

15 Figura 7A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de Metaxalona molido en una variedad de molinos, ejemplos A a O.

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

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

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

000000

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

Figura 11A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de 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.

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 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.

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.

Figura 15. Tabla que describe la molienda de varios activos y algunas matrices sin activo y el tamaño de partícula de estos activos así como también el tamaño de partícula de activos en una variedad de otras mezclas hechas para pruebas de característica de manejo de polvo.

Figura 16. Adherencia de polvo, ángulo de reposo y tamaño de partícula como se mide por difracción de láser en polvo seco de varios

000087

activos/mezclas del ejemplo 16.

Figura 17. Medición de adherencia de polvo para acero inoxidable; **A:** Ejemplo 16, M; **B:** Ejemplo 16, E; **C:** Ejemplo 16, L; **D:** Ejemplo 16, K.

Figura 18. Medición de adherencia de polvo para polietileno; **A:** Ejemplo 16, B; **B:** Ejemplo 16, G; **C:** Ejemplo 16, F; **D:** Ejemplo 16, L.

Figura 19. Medición de adherencia de polvo para vidrio; **A:** Ejemplo 16, G; **B:** Ejemplo 16, M; **C:** Ejemplo 16, F; **D:** Ejemplo 16, B.

Figura 20. Datos de densidad aparente y densidad aparente compactada y datos de mediciones de reología de polvo de varios activos/mezclas del ejemplo 16.

Figura 21. SEM del Ejemplo 16 Muestra S después de 20 minutos de molienda 1,000X.

Figura 22. SEM del Ejemplo 16 Muestra S después de 20 minutos de molienda 6,000X.

Figura 23. SEM del Ejemplo 16 Muestra S después de 20 minutos de molienda 60,000X.

Figura 24. SEM del Ejemplo 16 Muestra S después de 30 minutos de molienda 1,000X.

Figura 25. SEM del Ejemplo 16 Muestra S después de 30 minutos de molienda 100,000X.

Figura 26. SEM del Ejemplo 16 Muestra R después de 20 minutos de molienda 1,000X.

Figura 27. SEM del Ejemplo 16 Muestra R después de 20 minutos de molienda 100,000X.

000088

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 otros documentos) citadas en la presente se incorporan para referencia.

000089

La inclusión no constituye que se hace una admisión que cualquiera de las referencias constituyen el arte previo o son parte del conocimiento general común de aquellos que trabajan en el campo al cual se relaciona esta invención.

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

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

000090

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

El término "material biológicamente activo" se define para significar un compuesto biológicamente activo o una sustancia que comprende un compuesto biológicamente activo. En esta definición, un compuesto generalmente se entiende que significa una entidad química distinta donde una fórmula o fórmulas químicas
10 se pueden usar para describir la sustancia. Tales compuestos generalmente podrían, pero no necesariamente, ser identificados en la literatura por un sistema de clasificación único tal como un número CAS. Algunos compuestos pueden ser más complejos y tener una estructura química mezclada. Tales compuestos solamente pueden tener una fórmula empírica o ser identificados cualitativamente.

15 Un compuesto podría ser generalmente un material puro, aunque se podría esperar que hasta 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de la sustancia podrá ser otras impurezas y similares. Los ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas, cosmeceúticos, cosméticos, medicinas
20 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. Una sustancia que contiene un compuesto biológicamente activo es cualquier sustancia la cual tiene

000091

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, 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".

El término "del mismo, similar o más grande tamaño de partícula" se define como donde el tamaño de partícula mediado (en volumen) de un material activo producido por un proceso de manufactura convencional es el mismo, con un tamaño mediano +/- 20%; similar, con un tamaño mediano +/- 5 micras; o más grande, donde el tamaño mediano es mayor que el tamaño de partícula de un material activo producido por el proceso descrito en la presente pero es menor que o igual a 20 micras.

El término "proceso convencional" se define como otro proceso de manufactura en seco (diferente al descrito en la presente) donde un material biológicamente activo se somete a reducción de tamaño de partícula. Los ejemplos

000092

de tales procesos son, pero no se limitan a, molienda con bolas convencional (donde ninguna matriz está presente o el material activo es mayor que 80% p/p), molinos de púas, molinos de chorro de aire u otros molinos de energía de fluido.

El término "nanopartículas" se define que tiene un diámetro mediano (en volumen) de 1000 nm o menos. El término "micropartículas" se define que tiene un diámetro mediano (en volumen) de 1000 nm a 20,000 nm inclusive.

El término "partícula compuesta" se define como la combinación de nanopartículas y/o micropartículas de un material biológicamente activo junto con las partículas de la matriz de trituración (molida o parcialmente molida) en una partícula grande.

El término "mezcla" se define como la mezcla resultante de un material biológicamente activo y partículas excipientes combinadas juntas en un proceso que tiene el efecto o efecto propuesto de distribuir las partículas activas y excipientes en una distribución uniforme en toda la mezcla de producto final. En esta definición, el término excipiente y matriz son intercambiables. Un conjunto de partículas compuestas como se producen por la invención descrita en la presente es un ejemplo de una mezcla. Preferiblemente, una mezcla se hace usando procesos de mezclado simples que no involucran granulación pero pueden involucrar una etapa de molienda.

El término "uniformidad de contenido" se define como la medida de cómo igualmente un material activo se distribuye en toda una mezcla. Una mezcla con uniformidad de contenido superior tendrá la misma concentración de activo en muchas muestras tomadas de diferentes lugares (por ejemplo: mitad superior y fondo) en una mezcla. Típicamente la uniformidad de contenido se mide

000093

sometiendo a ensayo la muestra por HPLC o técnica similar para determinar la concentración de activo en una muestra. Típicamente la uniformidad de contenido se expresa como el % de desviación de las muchas muestras de la concentración conocida de la mezcla completa.

- 5 El término "segregación" es la estratificación de la distribución de tamaño de partícula de un polvo o mezcla. Puede ser causado por cualquier proceso físico, pero típicamente ocurre cuando un polvo o mezcla sufre flujo u otro movimiento. Los ejemplos de procesos que pueden introducir segregación son, pero no se limitan a, transporte, mezclado y flujo en una tolva u otro equipo de procesamiento. Un polvo o mezcla en un estado no segregado tendrá una
- 10 distribución uniforme de tamaños de partículas en todo el polvo o mezcla completa de modo que cualquier muestra tomada de cualquier parte de la bolsa o contenedor que contiene el polvo (tal como parte superior, parte media, fondo) tendrá la misma distribución de tamaño de partícula. En un polvo que ha sufrido
- 15 segregación algunas partes del polvo tendrán partículas más grandes que otras partes y algunas partes tendrán partículas más pequeñas que otras partes del polvo. En un polvo con segregación las muestras tomadas de una variedad de posiciones en la bolsa o contenedor que contiene el polvo (tal como parte superior, parte media, fondo) típicamente mostrarán alguna diferencia en la distribución de
- 20 tamaño de partícula.

Mezclas y Partículas compuestas

Un procedimiento convencional para reducir el tamaño (en un proceso en seco) de partículas activas es la molienda por energía de fluido. Un ejemplo de esto es la molienda por chorro de aire (también conocida como

000054

micronización). Esta técnica y otras técnicas de molienda similares típicamente reducen el tamaño de partícula entre 2 y 10 micras. El polvo que resulta de la molienda por aire típicamente tiene pobres características de manejo de polvo. Este polvo frecuentemente es cohesivo, tiene pobres propiedades de flujo, tiene

5 alta carga estática y baja densidad aparente. Para procesar este material activo micronizado en un producto tal como, pero no limitado a, un polvo inhalado o dosis oral sólida, primero se debe procesar en una mezcla adecuada con otros excipientes. La creación de una mezcla no es un proceso trivial con las pobres propiedades de manejo de un material micronizado haciendo difícil cualquier

10 proceso. La creación de la mezcla tiene muchos beneficios tal como diluir el activo a dosis menores, aumentar el volumen del activo hasta producir formas farmacéuticas de un tamaño práctico y la creación de un polvo con propiedades de flujo superiores haciéndolo más fácil de manejar en procesos de manufactura subsecuentes, tal como granulación o tableteado.

15 Para crear una mezcla con propiedades de manejo de polvo mejoradas, se podrán usar excipientes con un tamaño de partícula significativamente más grande que el activo micronizado. Sin embargo, este procedimiento tiene la desventaja de segregación potencial durante el mezclado o proceso subsecuente. Si ocurre la segregación de tal mezcla, la uniformidad de

20 contenido será pobre lo cual es altamente indeseable en la manufactura farmacéutica. Si se usan excipientes con un tamaño de partícula similar al activo micronizado, entonces la segregación es menos probable pero las propiedades de manejo de polvo del material podrían ser pobres. En la práctica usualmente se lleva a cabo un acuerdo por el cual se usa un excipiente de tamaño intermedio. En

este caso, el procesamiento y mezclado cuidadoso puede mantener uniformidad de contenido aceptable y las propiedades de manejo de polvo son mejoradas lo suficiente para facilitar el procesamiento adicional tal como granulación húmeda o en seco.

5 Si se requiere un alto nivel de uniformidad de contenido, un procedimiento alternativo podría ser procesar juntos el excipiente y activo en un molino de chorro de aire. Este proceso podría crear una mezcla donde el excipiente y activo tienen tamaño de partícula casi idéntico, previniendo así la segregación. Sin embargo, este material podría tener pobres propiedades de
10 manejo de polvo y podría requerir manejo cuidadoso en procesos subsecuentes. Este material probablemente podría necesitar ser granulado húmedo o en seco.

 En un descubrimiento sorprendente e inesperado, la invención describe superaciones de ambos problemas. Aún más sorprendente es que la invención supera estos problemas aún cuando las partículas activas producidas en
15 el proceso de molienda son significativamente menores que las partículas activas producidas en el proceso de molienda convencional tal como molienda por chorro de aire. Un experto en el arte podría esperar que si las partículas de 12 μm tienen pobres propiedades de manejo de polvo entonces las partículas de 200 nm podrían tener propiedades de manejo de polvo significativamente más pobres.

20 Se piensa que el proceso descrito en la presente supera tanto el asunto de pobre manejo de polvo como la pobre uniformidad de contenido por la producción simultánea de nanopartículas y/o micropartículas activa, el mezclado de estas con la matriz de trituración (excipientes) y la formación de partículas compuestas de las partículas activas y partículas de matriz. De esta manera, el

polvo con tres beneficios claros se produce en un proceso de "un recipiente". Primero, las nanopartículas y/o micropartículas activas se producen, segundo, el tamaño de partícula de la mezcla producida es bastante grande para producir propiedades de manejo de polvo superiores en comparación con los métodos
5 convencionales y, tercero, la formación de las partículas compuestas suministra uniformidad de contenido robusta.

Se piensa que durante el proceso descrito en la presente, las partículas activas son distribuidas uniformemente en todas las partículas compuestas de modo que cada partícula compuesta contiene la misma proporción
10 de activo y excipiente. Esto significa que aún si la segregación ocurriera, la mezcla podría tener uniformidad de contenido superior. En contraste, una mezcla convencional hecha con partículas activas menores que las partículas de excipiente podría tener pobre uniformidad de contenido si la mezcla fuera segregada.

15 Aquellos expertos en el arte reconocen que es benéfico medir la distribución de tamaño de partícula de un polvo o mezcla de polvos debido a que esta información se puede usar para predecir las propiedades de manejo de polvo. Los métodos usados para determinar el tamaño de partículas de polvo son bien conocidos en el arte. Algunos métodos comunes incluyen mediciones de difracción
20 de láser de una corriente del polvo dispersado en aire. Las mediciones de difracción de láser también se pueden hacer en solventes donde el solvente no disuelve algunas de las partículas o polvo en el polvo. Los mismos métodos se pueden usar para determinar la distribución de tamaño de una mezcla de polvo o, en el caso de la invención, las partículas compuestas. En el caso de esta

000097

invención, la distribución de tamaño de partícula del compuesto y la mezcla son la misma cosa. En el caso donde se usa una medición basada en solvente para caracterizar las partículas compuestas, se debe tener cuidado de asegurar que el solvente no descompone el compuesto ya que esto no dará una indicación cierta del comportamiento del compuesto como un polvo seco. Por esta razón, es
5 preferible medir la distribución de tamaño de partícula del compuesto usando un método de polvo seco tal como dispersión en aire acoplada con difracción de láser.

Preferiblemente, las partículas de mezcla tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o
10 mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 2000 nm, 3000 nm, 4000 nm, 5000 nm, 6000 nm, 8000 nm, 10,000 nm, 15,000 nm, 20,000 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o menor que 50 micras.

Preferiblemente, las partículas de mezcla tienen una media de volumen ponderado (D4,3) igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo
15 que consiste de: 5000 nm, 10,000 nm, 15,000 nm, 20,000 nm, 25,000 nm, 35,000 nm, 40,000 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o menor que 70 micras.

Preferiblemente, el porcentaje de partículas en la mezcla, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: mayor
20 que 2 micras (% >2 micras) se selecciona del grupo 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; mayor que 10 micras (% >10 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; igual a o menor que 20 micras (% <20 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

000098

Características de manejo de polvo

La expresión "características de manejo de polvo" se refiere a, pero no se limita a, al menos una de las propiedades de flujo del producto; carga
5 estática, propiedades de agregación, propiedades de cohesión, propiedades de uniformidad, uniformidad de contenido, uniformidad de contenido después de la segregación, niveles de polvo, reología de polvo, propiedades de segregación, densidad aparente, flujo de polvo, compresibilidad, permeabilidad y/o propiedades de ignición. El proceso descrito en la presente para moler material biológicamente
10 activo y generar tamaño de partícula reducido en donde los polvos y/o mezclas hechas por el proceso de la presente invención tienen propiedades de manejo de polvo que son superiores a aquellas de los polvos hechos por un proceso convencional que suministra el mismo, similar o más grande tamaño de partícula del material biológicamente activo cuando el producto: se almacena en viales,
15 bolsas, contenedores u otros ; se distribuye; se mezcla; se granula (húmedo o en seco); se envasa o rellena y procesa y/o transporta durante otras etapas de manufactura.

En una modalidad preferida, las características de manejo de polvo del material biológicamente activo sometido a esta invención es un mejoramiento
20 sobre las características de manejo de polvo de un material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene propiedades de flujo de polvo superiores en comparación con las propiedades de flujo de polvo de un material biológicamente activo con el

000099

mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Esta es una ventaja particular durante el procesamiento del material. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una carga estática inferior en comparación con la carga estática de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, la carga estática del producto se selecciona del grupo que consiste de menos de 10 nC/g, menos de 5 nC/g, menos de 3 nC/g, menos de 2 nC/g, menos de 1.5 nC/g, menos de 1.25 nC/g, menos de 1 nC/g, menos de 0.75 nC/g, menos de 0.5 nC/g, menos de 0.25 nC/g o menos de 0.1 nC/g. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene un perfil de cohesión inferior en comparación con el perfil de cohesión de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, la energía específica (donde un valor inferior indica menos cohesión), como se mide por reología de polvo, del producto se selecciona del grupo que consiste de: menos de 12 mJ/g, menos de 10 mJ/g, menos de 9 mJ/g, menos de 8 mJ/g, menos de 7 mJ/g, menos de 6 mJ/g, menos de 5 mJ/g, menos de 4 mJ/g o menos de 3 mJ/g. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una propensión de agregación inferior en comparación con la propensión de agregación de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una propensión de adherencia inferior a otros materiales tales como, pero no limitados a, acero

000100

inoxidable, vidrio, plástico, polietileno y polipropileno en comparación con la propensión de adherencia de un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

5 Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene uniformidad incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológico activo mantiene la uniformidad superior a pesar de numerosas etapas de
10 proceso y modificaciones del material. Preferiblemente, el material biológico activo mantiene su uniformidad superior a pesar de algún nivel de segregación. Por ejemplo, aún si las partículas de material biológico de tamaño variado se segregan, una cantidad uniforme de activo se mantiene en las partículas. Preferiblemente, la uniformidad de contenido del material biológicamente activo en toda la mezcla (aún
15 después de la agregación) varía del contenido promedio por un porcentaje menor que o igual a un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 3.0%, 4.0% y 5.0%.

Preferiblemente, las partículas compuestas hechas por los métodos de la invención comprenden tanto material biológicamente activo como material de
20 matriz y estas partículas compuestas tienen uniformidad incrementada en comparación con la materia hecha por procesos convencionales. Esto tiene ventajas en la preparación de productos farmacéuticos por lo cual las partículas compuestas hechas por los métodos de la invención están listas para usar y no requieren la adición de excipientes adicionales para aumentar el volumen de la

000101

materia de modo que se puede formular. Además, las partículas compuestas hechas por los métodos de la invención comprenden tanto material biológicamente activo como material de matriz y estas partículas compuestas tienen propiedades de flujo superiores en comparación con aquellas hechas por procesos
5 convencionales.

Esto se traduce en ventajas significativas en la preparación de nanopartículas y/o micropartículas. Por ejemplo, durante la formulación de activos micronizados por un proceso convencional, los activos se deben mezclar con excipientes voluminosos y luego procesar adicionalmente (granulación en seco o
10 húmeda para mejorar el flujo de producto) cuidadosamente para evitar la segregación de pobre uniformidad de contenido. Sin embargo, los activos hechos por esta invención (los cuales se pueden hacer a tamaños menores que 1 μm , los cuales el destinatario experto podría esperar que tengan problemas de segregación significativamente peores) se hacen, en el mismo proceso, en
15 partículas compuestas con el material de matriz teniendo así propiedades de uniformidad superiores en comparación con los activos hechos por procesos convencionales, y no necesitan etapas de procesamiento adicionales.

Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene niveles reducidos de polvo en comparación con un material
20 biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene reología mejorada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

000102

Preferiblemente, el esfuerzo cortante del producto se selecciona del grupo: menor que 3 kPa, menor que 2.75 kPa, menor que 2.5 kPa, menor que 2.35 kPa, menor que 2.25 kPa, menor que 2.1 kPa, menor que 2.0 kPa, menor que 1.85 kPa, menor que 1.75 kPa, menor que 1.50 kPa, menor que 1.25 kPa o menor que 1.0 kPa. Preferiblemente, la energía de flujo básica del producto se selecciona del grupo: menor que 500 mJ, menor que 450 mJ, menor que 400 mJ, menor que 375 mJ, menor que 350 mJ, menor que 325 mJ, menor que 300 mJ, o menor que 250. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene segregación reducida en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene densidad aparente o densidad aparente compactada incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, la densidad aparente del producto se selecciona del grupo que consiste de: mayor que 0.3 g/ml, mayor que 0.4 g/ml, mayor que 0.45 g/ml, mayor que 0.5 g/ml, mayor que 0.55 g/ml, mayor que 0.60 g/ml, mayor que 0.65 g/ml, mayor que 0.7 g/ml, mayor que 0.75 g/ml, mayor que 0.80 g/ml, mayor que 0.85 g/ml, mayor que 0.90 g/ml o mayor que 1.0 g /ml. Preferiblemente, la densidad aparente compactada del producto se selecciona del grupo que consiste de: mayor que 0.3 g/ml, mayor que 0.4 g/ml, mayor que 0.45 g/ml, mayor que 0.5 g/ml, mayor que 0.55 g/ml, mayor que 0.60 g/ml, mayor que 0.65 g/ml, mayor que 0.7 g/ml, mayor que 0.75 g/ml, mayor que 0.80 g/ml, mayor que 0.85 g/ml. mayor que 0.90 g/ml o mayor que 1.0 g/ml. Preferiblemente, el material

biológicamente activo sometido a esta invención tiene flujo de polvo superior como se define por la relación de Hausner o índice de Carr en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el

5 material biológicamente activo sometido a esta invención tiene compresibilidad inferior en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el % de compresibilidad, como se mide usando un reómetro de polvo, es menor que el % seleccionado para el grupo: 30, 25, 20, 17,

10 15, 13 y 10. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene permeabilidad incrementada en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, la caída de presión (donde una caída de presión baja indica permeabilidad superior), cuando

15 se mide como la caída de presión a través de un lecho de polvo en un reómetro de polvo, se selecciona del grupo que consiste de: menor que 20 mBar, menor que 15 mBar, menor que 10 mBar, menor que 7 mBar, menor que 5 mBar, menor que 4 mBar o menor que 3 mBar. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene una energía de ignición mínima mayor en

20 comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene velocidades de flujo en tolva mayores en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula

000104

manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene diámetro de orificio crítico menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene ángulo de reposo menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológicamente activo sometido a esta invención tiene ángulo de reposo dinámico menor en comparación con un material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula manufacturado usando un proceso convencional.

En una modalidad preferida, las características de manejo de polvo de una mezcla hecha usando esta invención es un mejoramiento sobre las características de manejo de polvo de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene propiedades de flujo de polvo superiores en comparación con las propiedades de flujo de polvo de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Esto es una ventaja particular durante el procesamiento del material. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene una carga estática inferior en comparación con la carga estática de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del

mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la carga estática del producto se selecciona del grupo que consiste de: menor que 10 nC/g, menor que 5 nC/g, menor que 3 nC/g, menor que 2 nC/g, menor que 1.5 nC/g, menor que 1.25 nC/g, menor que 1 nC/g, menor que 0.75 nC/g, menor que 0.5 nC/g, menor que 0.25 nC/g o menor que 0.1 nC/g. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene un perfil de cohesión inferior en comparación con el perfil de cohesión de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la energía específica (donde un valor inferior indica menos cohesión), como se mide por reología de polvo, del producto se selecciona del grupo que consiste de: menor que 12 mJ/g, menor que 10 mJ/g, menor que 9 mJ/g, menor que 8 mJ/g, menor que 7 mJ/g, menor que 6 mJ/g, menor que 5 mJ/g, menor que 4 mJ/g o menor que 3 mJ/g. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene una propensión de agregación inferior en comparación con la propensión de agregación de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene una propensión de adherencia inferior a otros materiales tales como, pero no limitado a, acero inoxidable, vidrio, plástico, polietileno y polipropileno en comparación con la propensión de adherencia de una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional.

Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene

000106

uniformidad incrementada en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo con el mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, el material biológico activo mantiene su uniformidad superior a pesar de numerosas etapas de proceso y modificaciones de material. Preferiblemente, el material biológico activo mantiene su uniformidad superior a pesar de algún nivel de segregación. Por ejemplo, aún si las partículas de material biológico de tamaño variado se segregan, una cantidad uniforme de activo se mantiene en las partículas. Preferiblemente, la uniformidad de contenido del material biológicamente activo en toda la mezcla (aún después de la agregación) varía del contenido promedio por un porcentaje menor que o igual a un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 3.0%, 4.0% y 5.0%.

Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene niveles reducidos de polvo en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene reología mejorada en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional.

Preferiblemente, el esfuerzo cortante del producto se selecciona del grupo: menor que 3 kPa, menor que 2.75 kPa, menor que 2.5 kPa, menor que 2.35 kPa, menor que 2.25 kPa, menor que 2.1 kPa, menor que 2.0 kPa, menor que 1.85 kPa, menor que 1.75 kPa, menor que 1.50 kPa, menor que 1.25 kPa o menor que 1.0 kPa. Preferiblemente, la energía de flujo básica del producto se selecciona del

000107

grupo: menor que 500 mJ, menor que 450 mJ, menor que 400 mJ, menor que 375 mJ, menor que 350 mJ, menor que 325 mJ, menor que 300 mJ, o menor que 250. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene segregación reducida en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene densidad aparente o densidad aparente compactada incrementada en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la densidad aparente de la mezcla se selecciona del grupo que consiste de: mayor que 0.3 g/ml, mayor que 0.4 g/ml, mayor que 0.45 g/ml, mayor que 0.5 g/ml, mayor que 0.55 g/ml, mayor que 0.60 g/ml, mayor que 0.65 g/ml, mayor que 0.7 g/ml, mayor que 0.75 g/ml, mayor que 0.80 g/ml, mayor que 0.85 g/ml, mayor que 0.90 g/ml o mayor que 1.0 g /ml. Preferiblemente, la densidad aparente compactada de la mezcla se selecciona del grupo que consiste de: mayor que 0.3 g/ml, mayor que 0.4 g/ml, mayor que 0.45 g/ml, mayor que 0.5 g/ml, mayor que 0.55 g/ml, mayor que 0.60 g/ml, mayor que 0.65 g/ml, mayor que 0.7 g/ml, mayor que 0.75 g/ml, mayor que 0.80 g/ml, mayor que 0.85 g/ml. mayor que 0.90 g/ml o mayor que 1.0 g/ml. Preferiblemente, la mezcla hecha usando la invención tiene flujo de polvo superior como se define por la relación de Hausner o índice de Carr en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene compresibilidad inferior en comparación

000108

con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, el % de compresibilidad, como se mide usando un reómetro de polvo, es menor que el % seleccionado para el grupo: 30, 25, 20, 17, 15, 13 y 10.

- 5 Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene permeabilidad incrementada en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la caída de presión (donde una caída de presión baja indica permeabilidad superior), cuando
- 10 se mide como la caída de presión a través de un lecho de polvo en un reómetro de polvo, se selecciona del grupo que consiste de: menor que 20 mBar, menor que 15 mBar, menor que 10 mBar, menor que 7 mBar, menor que 5 mBar, menor que 4 mBar o menor que 3 mBar. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene una energía de ignición mínima mayor en comparación con una
- 15 mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene velocidades de flujo en tolva mayores en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula)
- 20 manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene diámetro de orificio crítico menor en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grane tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene ángulo de reposo

menor en comparación con una mezcla (que contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Preferiblemente, la mezcla hecha usando esta invención tiene ángulo de reposo dinámico menor en comparación con una mezcla (que

5 contiene material biológicamente activo del mismo, similar o más grande tamaño de partícula) manufacturada usando un proceso convencional. Por ejemplo, el proceso mejora las características de manejo de polvo con relación a los polvos convencionales del mismo, similar o más grande tamaño de partícula cuando el material biológicamente activo se manufactura, procesa y formula y finalmente

10 almacena en una cápsula. El material es más fácilmente vertido en una cápsula desde un dispositivo de distribución. El material tiene propiedades de flujo mejoradas de modo que fluye suavemente en la cápsula y no se agrega significativamente cuando se vierte, no se adhiere significativamente a cualquiera de los aparatos o contenedores de manejo, y por consiguiente no resulta en una

15 pérdida significativa de producto. Los parámetros estáticos se han mejorado de modo que el material no se adhiere a los contenedores o dispositivos de distribución. Las características de manejo de polvo se han mejorado, de modo que eficientemente se puede manufacturar, procesar y almacenar sin pérdida significativa de material de propiedades de pobre flujo de producto, alta

20 agregación, alta adherencia y alta estática. Las características de manejo de polvo han mejorado de modo que se puede manufacturar para cumplir los requerimientos de uniformidad de contenido y ensayo como se describe en USP. El material tiene características de manejo de polvo mejoradas cuando está seco. El material tiene características de manejo mejoradas cuando se combina con excipientes

funcionales extra. Por ejemplo, el material tiene características de manejo de polvo mejoradas cuando se combina con desintegrantes, aglutinantes, agentes humectantes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, agentes humectantes y similares, de modo que no hay puntos con segregación o uniformidad del activo a través del material mezclado. Las características de manejo de polvo se han mejorado de modo que se puede procesar más fácilmente a través de equipo de procesamiento estándar tal como un compactador de rodillos (granulador en seco) o un granulador en húmedo.

10 ***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.

20 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

000111

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
5 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
10 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
15 valores que se relacionan cada uno con estas dos técnicas de medición comunes, de modo que las mediciones se podrán hacer con cualquier técnica y luego evaluar contra la descripción de esta invención.

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

Para las mediciones hechas usando un instrumento de difracción de láser, o un método equivalente conocido en el arte, el término "tamaño de partícula mediano" se define como el diámetro de partícula mediano como se determina en

una base de volumen de partícula esférica equivalente. Donde se usa el término mediano, se entiende que describe el tamaño de partícula que divide la población a la mitad de modo que 50% de la población es mayor que o menor que el tamaño. El tamaño de partícula mediano frecuentemente se escribe como D50, D(0.50) o D[0.5] o similar. Como se usa en la presente D50, D(0.50) o D[0.5] o similar deberá significar 'tamaño de partícula mediano'.

El término "Dx de la distribución de tamaño de partícula" se refiere al x° percentil de la distribución; por consiguiente, D90 se refiere al 90° percentil, D95 se refiere al 95° percentil, etcétera. Tomando D90 como un ejemplo este se puede escribir frecuentemente como, D(0.90) o D[0.9] o similar. Con respecto al tamaño de partícula mediano y Dx, una D mayúscula o d minúscula son intercambiables y tienen el mismo significado. Otra manera de cuantificar una distribución de tamaño de partícula es la media de volumen ponderado (D4,3). D4,3 se define como la suma de los diámetros a la potencia 4 dividido por la suma de los diámetros al cubo.

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.

000113

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:

5 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.

10

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.

15

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.

20

1. En la circunstancia donde la matriz insoluble, tal como celulosa microcristalina, previene la medición de la separación de material activo, técnicas tales como filtración o centrifugación se podrán usar para separar la matriz insoluble de las partículas de material activo.

Otras técnicas auxiliares también se podrán requerir para determinar si algún material activo fue removido por la técnica de separación de modo que esto se podrá tomar en cuenta.

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

la composición química de los materiales, las técnicas posibles involucradas podrán ser análisis elemental, espectroscopia rama, espectroscopia FTIR o espectroscopia de fluorescencia.

5 ***Otras Definiciones***

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

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

15 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
20 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.

5 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.

10

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
15 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.

20 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.

000117

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
5 inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo.

La presente invención también se refiere a materiales biológicamente activos producidos por los métodos, a medicamentos producidos usando los materiales biológicamente activos y a métodos de tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los
10 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
15 de molienda en seco como se describe en la presente a escala comercial. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula del material biológicamente activo producido por el proceso es igual a o menor que 20,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula del material biológicamente activo producido por el proceso es igual a o menor que 10,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el
20 tamaño de partícula del material biológicamente activo producido por el proceso es igual a o menor que 5,000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula del material biológicamente activo producido por el proceso es igual a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula del material biológicamente activo 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 nanopartículas encapsuladas superiores pueden ser aceptables desde una perspectiva de seguridad pero estos materiales pueden volver limitada la manufactura de una forma farmacéutica tal como tableta.

15 ***Mejoramiento del perfil de disolución***

El proceso resulta en el material biológicamente activo que tiene un perfil de disolución mejorado. Un perfil de disolución mejorado tiene ventajas significativas incluyendo el mejoramiento de la biodisponibilidad del material biológicamente activo *in vivo*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vitro*. Alternativamente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede incluir determinar la concentración del material

000119

de muestra en una solución durante un período de tiempo y comparar los resultados del material de muestra con una muestra de control. Una observación que la concentración de solución pico para el material de muestra se logra en menos tiempo que la muestra de control podría indicar (asumiendo su significancia estadística), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en la presente como la mezcla de material biológicamente activo con la matriz de trituración y/u otros aditivos que se ha sometido a los procesos de la invención descritos aquí. En la presente una muestra de control se define como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta invención) de los componentes en la muestra de medición con las mismas proporciones relativas de activo, matriz y/o aditivo como la muestra de medición. Para los propósitos de la prueba de disolución, también se podrá usar una formulación prototipo de la muestra de medición. En este caso, la muestra de control se podría formular de la misma manera. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución mejorado de un material *in vivo* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un humano puede ser después de suministrar la dosis para medir la velocidad de absorción de material activo midiendo la concentración en plasma del compuesto de muestra durante un período de tiempo y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación que la concentración en plasma pico para el compuesto de prueba se logra en menos tiempo que el control podría indicar (asumiendo su significancia estadística) que el compuesto de muestra tiene biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH

000120

gastrointestinal relevante, cuando se observa *in vitro*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH el cual es favorable en la indicación de mejoramientos de disolución cuando se compara con la muestra de medición con el compuesto de control. Los métodos adecuados para cuantificar la concentración de un compuesto en una muestra *in vitro* o una muestra *in vivo* están ampliamente disponibles en el arte. Los métodos adecuados podrán incluir el uso de espectroscopia o radioetiquetado con radioisótopo. En una modalidad preferida, el método de cuantificación de disolución se determina en una solución con un pH seleccionado del grupo que consiste de: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 o un pH con 0.5 de una unidad de pH de cualquiera de este grupo.

Perfil de Cristalización

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

Perfil de Amorficidad

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

. 000121

Matriz de Trituración

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

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

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

Sin querer limitarse a la teoría, se cree que la degradación física (incluyendo pero no limitado a la reducción de tamaño de partícula) de la matriz de trituración molible proporciona la ventaja de la invención, actuando como

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

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 pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares.

comúnmente usados en la preparación de medicamentos.

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

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

En una forma altamente preferida, la matriz de trituración es más dura que el material biológicamente activo, y por consiguiente es capaz de reducir el tamaño de partícula del material activo bajo las condiciones de molienda en seco de la invención. De nuevo sin querer limitarse a la teoría, bajo estas circunstancias se cree que la matriz de trituración molible proporciona la ventaja de la presente invención a través de una segunda ruta, con las partículas menores de matriz de trituración producidas bajo las condiciones de molienda en seco habilitando mayor interacción con el material biológicamente activo. La cantidad de matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado

. 000124

de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente para inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo. Preferiblemente, la cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo en forma nanoparticulada. La matriz de trituración generalmente no se selecciona para ser químicamente reactiva con el material biológicamente activo bajo las condiciones de molienda de la invención, excepto por ejemplo, donde la matriz se elige deliberadamente para sufrir una reacción mecánico-química. Tal reacción puede ser la conversión de un ácido o base libre a una sal o viceversa.

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

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

molienda en seco más vigorosas.

Las propiedades físicas de la matriz de trituración relevantes para el grado al que el agente se degradará bajo las condiciones de molienda en seco incluyen, dureza, friabilidad, como se mide por indicios tales como dureza, 5 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 10 menor que 3 como se determina usando la escala de Dureza Mohs.

Preferiblemente, la matriz de trituración es de baja abrasividad. La baja abrasividad es deseable para minimizar la contaminación de la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración por los cuerpos de molienda y/o la cámara de molienda del molino medio. Una indicación indirecta de 15 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. Mientras que es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible obtener 20 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 como procesos de molienda en seco.

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

000126

En una modalidad, la matriz de trituración se selecciona de lo siguiente, ya sea como una sustancia única o una combinación de dos o más sustancias: Polioles (alcoholes de azúcar) por ejemplo (pero no limitado a) manitol, sorbitol, isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, monosacáridos por ejemplo (pero no limitado a) glucosa, fructosa, manosa, galactosa, disacáridos y trisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, 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 mezclados a base de celulosa microcristalina, excipientes químicamente modificados tal como almidón pregelatinizado (o parcialmente), celulosas modificadas tales como HPMC, CMC, HPC, revestimientos poliméricos entéricos tal como ftalato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa (Aquacoat®), ftalato de acetato de polivinilo (Sureteric®), succinato acetato de hipromelosa (AQOAT®), y polimetacrilatos (Eudragit® y Acryl-EZE®), productos de leche por ejemplo (pero no limitado a) leche en polvo, leche descremada en polvo, otros sólidos y derivados de leche, otros excipientes funcionales, ácidos orgánicos por ejemplo (pero no limitado a) ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, la sal conjugada de ácidos orgánicos (pero no limitado a) citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de

potasio, inorgánicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal

5 de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos ácidos, carbonatos ácidos de metales álcali farmacéuticos aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio, litio, calcio, y bario, sales de amonio (o sales de aminas volátiles), por ejemplo (pero no

10 limitado a) cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, otros inorgánicos por ejemplo (pero no limitado a), sílice térmica, tiza, mica, sílice, alúmina, dióxido de titanio, talco, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, otras arcillas o derivados de arcillas o silicatos de aluminio, un tensioactivo por ejemplo (pero no limitado a) lauril sulfato de sodio, estearil sulfato

15 de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio,

20 estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 407, polioxil 2 esteraril éter, polioxil 100 esteraril éter, polioxil 20 esteraril éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de

ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán,

5 Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000,

10 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

15 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-

20 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

000129

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

5 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

10 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.

15 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

20 base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, alquil y aril sulfatos, alquil y aril poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil

glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos,

5 Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas Hidrogenadas,

10 Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio, Tallowalquilaminas, ácidos dodecibencen sulfónicos lineales y ramificados.

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

15 cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de

20 PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 esteraril éter, polioxil 100 esteraril éter, polioxil 20 esteraril éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil

- 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa,
- 5 Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000,
- 10 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
- 15 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-
- 20 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.

5 ***Cuerpos de molienda***

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

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

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

aproximadamente 15 mm, aún más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 10 mm.

Los cuerpos de molienda pueden comprender varias sustancias tales como cerámica, vidrio, metal o composiciones poliméricas, en una forma
5 particulada. Los cuerpos de molienda metálicos adecuados son típicamente esféricos y generalmente tienen buena dureza (es decir, RHC 60-70), redondez, alta resistencia al desgaste, y distribución de tamaño estrecha y pueden incluir, por ejemplo, bolas fabricadas de acero al cromo tipo 52100, acero inoxidable tipo 316 o 440C o acero de alto contenido de carbono tipo 1065.

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

20 Los medios de molienda de vidrio preferidos son esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son durables, e incluyen, por ejemplo, vidrio de cal sodada libre de plomo y vidrio de borosilicato. Los medios de molienda poliméricos preferiblemente son sustancialmente esféricos y se pueden seleccionar de un amplio arreglo de resinas poliméricas que

tienen suficiente dureza y friabilidad para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda, resistencia a la abrasión para minimizar la reducción que resulta en contaminación del producto, y liberrar de impurezas tales como metales, solventes, y monómeros residuales. Las resinas poliméricas

5 preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de poliestirenos reticulados, tal como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetales, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, y similares. El uso de medios de molienda

10 poliméricos para triturar materiales por debajo de un tamaño de partícula muy pequeño (como lo opuesto a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas típicamente pueden tener densidades que varían desde aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm³. Son preferidas las resinas poliméricas de mayor densidad.

15 Alternativamente, los medios de molienda pueden ser partículas compuestas que comprenden partículas de núcleo denso que tienen una resina polimérica adherida a este. Las partículas de núcleo se pueden seleccionar de sustancias conocidas por ser útiles como medios de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de circonia, óxido de circonio, acero inoxidable, y similares. Las sustancias de núcleo

20 preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

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

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

Molienda en Seco

En el proceso de molienda en seco de la presente invención, el material biológicamente activo y matriz de trituración, en la forma de cristales, polvos, o similares, se combinan en proporciones adecuadas con la pluralidad de cuerpos de molienda en una cámara de molienda que es mecánicamente agitada (es decir, con o sin agitación) por un período de tiempo predeterminado a una intensidad de agitación predeterminada. Típicamente, se usa un aparato de molienda para impartir movimiento a los cuerpos de molienda por la aplicación externa de agitación, por lo cual varios movimientos traslacionales, rotacionales o de inversión o combinaciones de los mismos se aplican a la cámara de molienda y sus contenidos, o por la aplicación interna de agitación a través de un eje de rotación que termina en una pala, propulsor, impulsor o álabe o por una

000136

combinación de ambas acciones.

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

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

En una forma preferida de la invención, la molienda en seco se

000137

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

10

Material biológicamente activo

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

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

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

000138

invención, el material 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.

- 5 En una forma altamente preferida de la invención, 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.

- 10 El material biológicamente activo puede ser un fármaco o agente activo convencional, aunque el proceso de la invención puede ser empleado en formulaciones o agentes que ya tienen tamaño de partícula reducido en comparación con su forma convencional.

- Los materiales biológicamente activos adecuados para uso en la
15 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:
20 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
 5 sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides,
 10 prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, 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
 15 Pharmacopoeia, 31ª Edición (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 técnicas conocidas en el arte.

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

000140

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

No obstante, la aplicabilidad general del método de la invención, los
5 ejemplos más específicos de materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a: 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 menores (inhibidores de
10 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 son pobremente solubles en agua a pH gastrointestinal particularmente se beneficiarán de ser preparadas, y el método de
15 la presente invención se aplica particularmente ventajosamente a materiales que son pobremente solubles en agua a pH gastrointestinal.

Tales materiales incluyen, pero no se limitan a: albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, acetil digoxina, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina, beclobrato,
20 beclometasona, belomicina, benzocaína y 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, cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona,

cefotaxima, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucil, ácido cromoglicínico, ciclónico, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina A y otras ciclosporinas, citarrabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de dexametasona tales como el acetato, dezocina, diazepam,

5 diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorubicina, econazol, endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustina, etofibrato, etopósido, factor ix, factor viii, felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina, flunarizin, flurbiprofeno, 5-fluorouracilo, flurazepam,

10 fosfomicina, fosmidomicina, furosemido, galopamil, gamma interferón, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida, griseofulvin, haptoglobulina, vacuna de hepatitis B, hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, ibuprofeno, ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste de rayos x aromáticos yodados tales como yodamida, bromuro de ipratropio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de

15 cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacuna de lactobacilos, lidocaína, lidoflazina, lisurido, maleato ácido de lisurido, lorazepam, lovastatina, ácido mefenámico, melfalan, memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato, metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metcefamida, metolazona, metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol, nitrato de miconazol,

20 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,

piposulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofeno, activador de plasminógeno, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbacin, procaterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, simvastatina, insulinas semi-sintéticas, sobrerol, 5 somastotina y sus derivados, somatropina, estilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofeno, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxótero, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracano HI, tiaramida HCl, tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina HCl, urocinasa, valium, verapamil, vidarrabina, sal sódica de fosfato de vidarrabina, 10 vinblastina, vinburrina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de 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 determinante, 15 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 función. Más bien la adecuación de un material biológicamente activo para uso en esta invención principalmente se 20 determina por las propiedades mecánicas del material. Además, algunos materiales biológicamente activos pueden tener el beneficio de absorción a través de la piel si se presenta en una formulación de partículas. Tales materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib, e ibuprofeno.

000143

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 100 μm , como se determina por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula grueso del material biológicamente activo es mayor que aproximadamente 100 μm , entonces es preferido que las partículas del sustrato de material biológicamente activo sea reducido de tamaño a menos de 1000 μm usando otro método de molienda estándar.

Material biológicamente activo procesado

Preferiblemente, los materiales biológicamente activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención; comprenden partículas de material biológicamente activo de un tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partícula, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 10,000 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

Preferiblemente, los materiales biológicamente activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención, comprenden partículas de material biológicamente activo de un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 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.

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

20

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

Se deberá entender que los aglomerados que comprenden partículas de material biológicamente activo, las partículas tienen un tamaño de partícula

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

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

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

Tiempo de Procesamiento

Preferiblemente, el material biológicamente activo y la matriz de trituración son molidos en seco por el tiempo más corto necesario para formar la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración, de modo que el material activo tiene disolución mejorada para minimizar cualquier contaminación posible del molino medio y/o la pluralidad de cuerpos de molienda. Este tiempo varía grandemente, dependiendo del material biológicamente activo y la matriz de

trituration, y puede variar desde tan corto como 1 minuto a varias horas. Los tiempos de molienda en seco en exceso de 2 horas pueden conducir a la degradación del material biológicamente activo y un nivel incrementado de contaminantes indeseables.

- 5 Las velocidades de agitación adecuadas y tiempos de molienda totales se ajustan para el tipo y tamaño del aparato de molienda así como también los medios de molienda, la relación en peso de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de trituración a la pluralidad de cuerpos de molienda, las propiedades químicas y físicas del material biológicamente activo y
- 10 matriz de trituración, y otros parámetros que se pueden optimizar empíricamente.

Inclusión de la matriz de trituración con el material

15 ***biológicamente activo y separación de la matriz de trituración del material biológicamente activo***

En un aspecto preferido, la matriz de trituración no se separa del material biológicamente activo sino se mantiene con el material biológicamente activo en el producto final. Preferiblemente, la matriz de trituración se considera

20 que es Generalmente Considerada como Segura (GRAS) para productos farmacéuticos.

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

En un aspecto, donde la matriz de trituración no es molida

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

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

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

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

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

Un aspecto ventajoso de la invención podría ser el uso de matriz de trituración que tiene dos o más componentes donde al menos un componente es

soluble en agua y al menos un componente tiene baja solubilidad en agua. En este caso, se puede usar el lavado para remover el componente de matriz soluble en agua dejando el material biológicamente activo encapsulado en los componentes de matriz remanentes. En un aspecto altamente ventajoso de la invención, la
5 matriz con baja solubilidad es un excipiente funcional.

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

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

Análogamente, un aspecto altamente ventajoso de la presente

000149

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 seca) también son apropiadas para el uso en una composición química agrícola. Donde el método de la presente invención no
5 involucra la separación completa de la matriz de trituración del material biológicamente activo, la presente invención abarca métodos para la producción de una composición química agrícola que incorpora tanto el material biológicamente activo como al menos una porción de la matriz de trituración molida, composición química agrícola así producida y métodos de uso de tales composiciones.

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

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

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

En una modalidad, la matriz de trituración se separa de la mezcla de

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

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

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

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

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

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

 remover una porción de la matriz de trituración de la mezcla de

· 000151

material biológicamente activo y matriz de trituración para proporcionar una mezcla enriquecida de material biológicamente activo;

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

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

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

000152

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

Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la invención están presentes a una concentración de entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99.0% en peso. Preferiblemente, la concentración de materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones será aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso, mientras que las concentraciones de 10% a aproximadamente 50% en peso son altamente preferidas. De manera deseable, la concentración estará en el intervalo de aproximadamente 10 a 15% en peso, 15 a 20% en peso, 20 a 25% en peso, 25 a 30% en peso, 30 a 35% en peso, 35 a 40% en peso, 40 a 45% en peso, 45 a 50% en peso, 50 a 55% en peso, 55 a 60% en peso, 60 a 65% en peso, 65 a 70% en peso, 70 a 75% en peso o 75 a 80% en peso para la composición antes de cualquier remoción más tarde (si se desea) de cualquier porción de la matriz de trituración. Donde parte o toda la matriz de trituración se ha removido, la concentración relativa de materiales farmacéuticamente aceptables en la composición puede ser considerablemente mayor dependiendo de la cantidad de la matriz de trituración que se remueve. Por ejemplo, si toda la matriz de trituración se remueve, la concentración de partículas en la preparación puede aproximarse al 100% en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

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

10 ***Medicamentos***

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

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

dispersiones o soluciones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para la manufactura de medicamentos es bien conocido en el arte. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla el uso del mismo en la
5 manufactura de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

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

- (1) tensioactivos y polímeros incluyendo, pero no limitado a polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, 10 crosprovidona, copolímero de polivinilpirrolidon-polivinilacrilato, derivados de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetiletil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles, y sus polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos 15 orgánicos y sus sales, vinil pirrolidona y acetato de vinilo;
- (2) agentes aglutinantes tales como varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o
- (3) agentes rellenos tales como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y varios almidones; y/o
- 20 (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
- (12) agentes efervescentes tales como pares efervescentes tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas), o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo,

bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/o

(13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

En otra modalidad, el material biológicamente activo, opcionalmente junto con la matriz de trituración o al menos una porción de la matriz de trituración, de la invención se puede combinar en un medicamento con otro material

biológicamente activo, o aún el mismo material biológicamente activo. En la última modalidad, se puede lograr un medicamento el cual proporciona diferentes características de liberación - liberación temprana del material biológicamente activo, y liberación tardía de un material biológicamente activo de tamaño promedio grande.

Modos de administración de medicamentos que comprenden materiales biológicamente activos

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, povos, pelotillas, y gránulos. Además, la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como aquellos previamente listados, y generalmente 5-95% del agente biológicamente activo, y más preferiblemente a una concentración de 10%-75% formará una composición oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Los medicamentos de la invención se pueden administrar parenteralmente como una solución del agente biológicamente activo suspendido en un portador aceptable, preferiblemente un portador acuoso. Se puede usar una variedad de portadores acuosos, por ejemplo agua, agua amortiguada, solución salina al 0.4%, glicina al 0.3%, ácido hialurónico y similares. Estas composiciones

se pueden esterilizar por técnicas de esterilización bien conocidas, convencionales, o se pueden filtrar estériles. Las soluciones acuosas resultantes se pueden envasar para uso como están, o liofilizar, la preparación liofilizada se combina con una solución estéril antes de la administración.

- 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 los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 a 22 átomos de carbono, tales
- 10 como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear los ésteres mezclados, tales como glicéridos mezclados o naturales. El tensioactivo o polímero puede constituir 0.1%-20% en peso de la composición, preferiblemente 0.25-5%. El resto de la composición es
- 15 ordinariamente propulsor. También se puede incluir un portador, como se desee, como con, por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

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

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

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

Suministro inhalado e intranasal

Las formulaciones de polvo seco de ingredientes farmacéuticos activos (incluyendo mezclas de activo y excipientes) para inhalación o suministro nasal son herramientas importantes para el suministro de medicamentos. Los usos comunes han sido en el suministro de agentes farmacéuticos que actúan localmente. Los ejemplos de estos son medicamentos para el asma suministrados a los pulmones o descongestionantes suministrados por una ruta intranasal. Estas rutas de suministro también están llegando a ser más importantes para el suministro sistémico. Por consiguiente, el formulador farmacéutico requerirá más y mejoradas técnicas para manufacturar formulaciones para estos propósitos.

Dos de los parámetros críticos de las formulaciones de polvo seco inhaladas o intranasales son el tamaño de partícula y la fluidez del polvo. El polvo

000160

en el dispositivo usado por el paciente necesita fluir bien de modo que una dosis completa y consistente de la formulación de polvo deja el dispositivo. Si el flujo de polvo es pobre, el polvo puede permanecer detrás del dispositivo o pegarse al dispositivo cuando se distribuye. El tamaño de partícula del polvo entonces es crítico para asegurar que el polvo (y material activo) sea(sean) suministrado(s) a la zona de absorción requerida.

Una medida común del tamaño de partícula usado para caracterizar formulaciones de polvo seco es el Diámetro Aerodinámico Mediano en Masa (MMAD). Este se define como el diámetro aerodinámico en el cual 50% de las partículas en masa son más grandes y 50% son más pequeñas. Las mediciones del tamaño de partícula aerodinámico típicamente se hacen usando dispositivos tal como el Impactador de Cascada Anderson o el Impactador de Nueva Generación el cual usa una serie de etapas que tienen diámetros recortados descendentes. También son útiles otras medidas de tamaño de partículas tal como el tamaño de partícula mediado medido por un análisis de polvo seco de difracción de láser. Sin embargo, MMAD es la medición preferida para una formulación inhalada ya que se aproxima mejor a las propiedades aerodinámicas de los pulmones. Para una formulación inhalada, el MMAD preferiblemente es menor que 10 micras, más preferiblemente menor que 5 micras. Donde se usa dimensionado de polvo seco por difracción de láser, el tamaño de partícula mediano preferiblemente es menor que 10 micras.

Los polvos adecuados para suministro intranasal preferiblemente podrían tener un tamaño de partícula aerodinámico igual a o mayor que 10 micras. Por consiguiente, donde se usa dimensionado de polvo seco por difracción de

láser, el tamaño de partícula mediano preferiblemente es igual a o mayor que 10 micras. El área de deposición dentro de la cavidad nasal también es gobernada por el tamaño de partícula del polvo. Generalmente, el polvo que tiene un tamaño de partícula aerodinámico mayor que 20 micras será depositado en la porción anterior de la nariz donde ocurren tiempos de residencia más largos. Generalmente el polvo que tiene un tamaño de partícula aerodinámico igual a o mayor que 10 micras pero menor que 20 micras será depositado en la porción posterior de la nariz donde la permeabilidad generalmente es mayor proporcionando buena absorción sistémica.

En el aspecto de esta invención relacionado con las formulaciones intranasales donde se usa dimensionado de polvo seco por difracción de láser, el tamaño de partícula mediano preferiblemente es igual a o mayor que 10 micras. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 10 micras y menor que 20 micras para suministro posterior. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 20 micras para suministro anterior.

Los métodos adecuados para preparar formulaciones para suministro intranasal son ampliamente conocidos en el arte. Por ejemplo, WO2009/027337 (Solicitante: Novartis AG, y se incorpora para referencia), proporciona métodos para producir formulaciones para suministro intranasal usando procesos húmedos seguidos por etapas de secado por pulverización. Los métodos descritos en la publicación WO2009/027337 usan recetas, equipo y etapas múltiples complejas. En contraste, la invención la cual es el objeto de esta solicitud es un proceso de molienda en seco de una etapa, simple.

000162

Usos terapéuticos

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

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

10 Los medicamentos de la invención también se pueden usar para tratamiento de trastornos de los ojos. Es decir, el material biológicamente activo se puede formular para administración en el ojo como una suspensión acuosa en solución salina fisiológica, o un gel. Además, el material biológicamente activo se puede preparar en una forma de polvo para administración vía la nariz para rápida
15 penetración del sistema nervioso central.

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

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

 La presente invención ahora será descrita con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. La descripción de los ejemplos no es en ninguna

000163

manera limitante de los párrafos precedentes de esta especificación, pero se proporciona para ejemplificación de los métodos y composiciones de la invención.

Ejemplos

5 Será evidente para las personas expertas en las artes de molienda y farmacéutica que numerosos mejoramientos y modificaciones se pueden hacer a los procesos descritos anteriormente sin apartarse de los conceptos inventivos básicos. Por ejemplo, en algunas aplicaciones el material biológicamente activo se puede pre-tratar y suministrar al proceso en la forma pre-tratada. Se considera que
10 todas las modificaciones y mejoramientos están dentro del alcance de la presente invención, la naturaleza de lo cual será determinada a partir de la descripción anterior y las reivindicaciones anexas. Además, los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos ilustrativos solamente, y no se proponen para limitar el alcance de los procesos o composiciones de la invención.

15

Los siguientes materiales se usaron en los ejemplos.

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

Los siguientes molinos se usaron para los experimentos de trituración.

Molino tipo Spex:

000164

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

Molino tipo Atrición:

Los experimentos de molienda por atrición de escala pequeña se
10 realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de trituración de 100 mL. El medio de trituración consistió de 330 g de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de trituración. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C y el eje
15 rotando a 500 rpm. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

Los experimentos de molienda por atrición a media escala se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de trituración de 1 L o un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de
20 trituración de 750 mL. El medio de trituración consistió de 3 kg de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm) o 1.5 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm) para el attritor 1S. El molino 1HD se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de trituración, mientras el medio de trituración se agregó inicialmente, seguido por los materiales

secos en el molino de atrición 1S. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C y el eje rotando a 350 rpm en el attritor 1HD o 550 rpm en el attritor 1S. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

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

Los experimentos de molienda por atrición a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de
15 1/2 galón (1.89 L). El medio de trituración consistió de 20 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con el medio de trituración agregado inicialmente, luego seguido por los polvos secos. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a temperatura ambiente y el eje rotando a 300 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo
20 molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

Las moliendas por atrición a escala más grande se hicieron en un molino de atrición 30S Union Process con una cámara de trituración de 25 galones (94.63 L) (Union Process, Akron OH, USA). El medio de trituración consistió de 454

kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través de su tapa superior dividida, con el medio de trituración agregado inicialmente, luego seguido por los polvos secos (25 kg). El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10°C y el eje rotando a 130 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

Molino Siebtechnik

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

Molino Simoloyer

Los experimentos de molienda a escala media se realizaron en un Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 2 L. El medio de trituración consistió de 2.5 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 5 mm, el medio se cargó a través del orificio de carga seguido por los materiales secos. El recipiente de molienda se enfrió usando agua a una temperatura de aproximadamente 18°C. La velocidad del molino se operó en modo de ciclos: a 1300 rpm por dos minutos y a 500 rpm por 0.5 min, etcétera. En la

terminación de la molienda el medio se descargó del molino usando una válvula enrejillada para retener el medio de trituración.

Los experimentos de molienda a gran escala se realizaron en un Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 100 L.

- 5 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 10 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 15 de medio de trituración de acero inoxidable de 0.25" (0.63 cm) junto con una carga de polvo de 480 g. El molino se cargó pre-mezclando el medio y polvo, luego agregando la mezcla a la cámara de trituración a través del orificio de carga en la parte superior del molino. La molienda se hizo a 1000 rpm y el molino se descargó invirtiendo el molino y vaciando a través del orificio de carga. El material 20 recuperado se tamizó para separar el medio de trituración del polvo.

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

Medición de tamaño de partícula:

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

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

Análisis de XRD:

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

	Variación #	Tipo de molino	Velocidad de molienda (rpm)	Tamaño medio (pulgadas)(cm)	Masa Media (kg)	Velocidad de descarga (rpm)
	A	1HD 1L		0.25 (0.63 cm)		
	B	1S 0.5gal (1.89 L)			5	
	C	1S 0.5gal (1.89 L)			4	
5	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	
10	H	1S 1.5gal (5.67 L)	355		21	
	I	1S 1.5gal (5.67 L)	355		18	
	J	1S 1.5gal (5.67 L)			21	
	K	1S 1.5gal (5.67 L)			18.4	
	L	1S 1.5gal (5.67 L)	400			
15	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
20	Q	HICOM		1/8 (0.31)		
	R	HICOM			11.7	

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

000170

reportadas anteriormente.

5

10

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.

15 Abreviaturas:

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

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

10

15

20

Nombre 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

5

10

15

20

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
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.

Nombre de la Matriz	Abreviatura
Carbonato de Calcio	CAC
Leche Entera en Polvo	FCM
Glucosa	GLU
Lactosa Anhidra	LAA
Monohidrato de Lactosa	LAC
Monohidrato de Lactosa Grado Alimenticio	LFG
Ácido Málico	MAA
Maltitol	MAL
Manitol	MAN
Leche en Polvo Descremada	SMP
Bicarbonato de Sodio	SB
Cloruro de Sodio	SC
Sorbitol	SOR
Sacarosa	SUC
Ácido Tartárico	TA
Dihidrato de Citrato de Trisodio	TCD
Suero en Polvo	WP
Xilitol	XYL

Tabla D. Abreviaturas usadas para excipientes.

Nombre del Tensioactivo	Abreviatura
Sílice Aerosil R972	AS
Cloruro de Benzalonio	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremofor EL	CEL
Cremofor RH-40	C40

000174

5

10

15

20

Dehscofix 920	D920
Docusato Sódico	DS
Kollidon 25	K25
Kraftsperser 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxámero 188	P188
Celulosa Microcristalina	MCC
Poloxámero 407	P407
Polietilen Glicol 3000	P3000
Polietilen Glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S
Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP
Primelosa	PML
Primojel	PRI
Desoxicolato de Sodio	SDC
Dodecil Sulfato de Sodio	SDS
Ácido Dodecilbencensulfónico Sódico	SDA
N-Lauroil Sarcosina Sódica	SNS
Octadecil Sulfato de Sodio	SOS
Pentan Sulfonato de Sodio	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
Tween 80	T80

. 000175

Tabla E. Abreviaturas usadas para tensioactivos

Ejemplo 1: Molienda Spex

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

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

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

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

Ejemplo 2: Attritor de 110 mL

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos en una variedad de combinaciones se molieron usando el molino de atrición agitado de 110 ml. Los

. 000177

detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 2A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

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

Ejemplo 3: Segunda Matriz

En este ejemplo, el naproxeno se molió con una mezcla de dos matrices usando el molino Spex. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 3A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron. Las muestras A y B se molieron en una matriz primaria de monohidrato de lactosa y 20% de la segunda matriz. El tamaño de partícula de estas moliendas es menor que la misma molienda con solo monohidrato de lactosa (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 primera suministra un tamaño de partícula menor a las moliendas con solo una matriz única.

5

Ejemplo 4: Attritor de 1L

Dos activos con varias combinaciones de monohidrato de lactosa 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. 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.

. 000179

Ejemplo 5: Attritor de 750 mL

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

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

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

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

Ejemplo 6: 1S de 1/2 Galón (1.89 L)

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

Los siguientes ejemplos demuestran el rendimiento incrementado obtenido es molido un activo en un molino de atrición 1S de 1/2 galón (1.89 L) con

000180

un tensioactivo en comparación sin tensioactivo, con todos los otros factores idénticos. Las muestras C y D (Figura 6A) muestran naproxeno ácido molido en manitol con rendimientos de 92% y 23%, con y sin tensioactivo. Las muestras S y AL (Figura 6B y C) muestran lo mismo para glifosato con rendimientos de 95% y 26%, respectivamente. Las muestras AI y AJ (Figura 6B) muestran ciprofloxacina con rendimientos de 94% y 37% con y sin tensioactivo mientras que las muestras AM y AN (Figura 6C) muestran celocoxib con rendimientos de 86% y 57% con y sin tensioactivos. Finalmente, las muestras AP y AQ (Figura 6C) muestran que la molienda de Mancozeb con o sin tensioactivos resulta en rendimientos de 90% y 56%, respectivamente.

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

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

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

Algunos de los datos de tamaño de partícula en las Figuras 6A-C se convirtieron a un tamaño de partícula promedio numérico y se muestran en las

000181

tablas. Este número se calculó de la siguiente manera. La distribución de volumen se transformó a la distribución numérica usando el software Malvern Mastersizer. Para cada bote de tamaño el tamaño del bote se multiplicó por el % de partículas en el bote. Estos números se agregaron juntos y se dividieron por 100 para dar el tamaño de partícula promedio numérico.

Ejemplo 7: Metaxalona

La metaxalona se molió con varias combinaciones de matrices y tensioactivos usando una variedad de molinos. Los detalles de estas moliendas se muestran en la Figura 7A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron. Las muestras A, B, E, G, H e I se molieron en un molino Spex. Las muestras C, D y F se molieron en el attritor de 750 ml. Las muestras restantes se molieron en el molino 1S de 1/2 galón (1.89 L).

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

molió por unos 2 minutos adicionales y luego se descargó con un rendimiento muy alto de 97%.

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

Ejemplo 8: Hicom

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

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

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

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

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

distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

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

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

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

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

La muestra M fue una molienda de meloxicam en monohidrato de

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

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

Ejemplo 10: Gran escala 25/11 kg

La muestra A (Figura 10A) se molió en el molino Siebtechnik por 15 minutos. Después de este tiempo el polvo se apelmazó completamente en las

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

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

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

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

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

. 000186

Ejemplo 11: SPEX para Alimentos

Un intervalo de activos, matrices y tensioactivos 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.

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.

000187

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.

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.

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

000188

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 monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina (MCC). El tamaño de partícula se caracterizó antes y después de la
5 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. La muestra que se filtró se indica en la Sección de material activo. Los ensayos de HPLC se realizaron
10 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
15 2.5 µm, después de la filtración (muestra B) la D50 fue 183 nm. Cuando la muestra B se sometió a ensayo, la concentración fue 94 µg/ml indicando que el proceso de filtración retuvo poco naproxeno. Una segunda molienda (muestra C) se emprendió sin MCC. La D50 fue 160 nm como se podría esperar. Después de la filtración (muestra D) el tamaño de partícula estuvo sin cambio indicando que si el proceso
20 de filtración removió algo de naproxeno entonces se removió en una manera uniforme. Algo de la muestra C luego se molió con MCC por 1 minuto. Esto es bastante largo para incorporar la MCC en el polvo pero no bastante largo para afectar la distribución de tamaño de partícula. Se emprendieron dos moliendas. La muestra E incorporó 5% p/p de MCC en el polvo y la muestra F 9% p/p. Después

de la incorporación de la MCC el tamaño de partícula incrementó dramáticamente. Estas muestras luego se filtraron (muestras E y F) y el tamaño se volvió a medir. Después de la filtración, el tamaño de partícula es el mismo como la muestra C la cual fue el material de partida. El ensayo de las muestras E-H indica que la
5 filtración no remueve algo de naproxeno de cualquier importancia. La combinación de tamaño de partícula y datos de ensayo claramente muestra que el material tal como MCC puede ser fácilmente y exitosamente removido permitiendo que sea medido el tamaño de partícula verdadero del activo.

Las muestras I y J son moliendas llevadas a cabo con 10 y 20% p/p
10 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
15 exitosamente como co-matriz en la invención descrita en la presente.

5

10

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

15

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

Ejemplo 15: Distribución de Cápsulas de Nanoformulación

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

20

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 sub lote de molienda, 334 g de naproxeno, 599 g de manitol, 9.55 g de povidona K30, y 9.55 g de lauril sulfato de sodio se cargaron en una mezcladora en V 8-qt y se mezclaron

000191

por 10 minutos, produciendo un polvo de composición aproximada de 35% naproxeno, 63% manitol, 1% povidona K30, y 1% lauril sulfato de sodio.

Las mezclas luego se molieron individualmente y durante los procesos de molienda, el material no molido y las muestras se descargaron
5 periódicamente y sus cantidades se registraron. Después de la terminación de cada una de las moliendas individuales, una cantidad de croscarmelosa de sodio se agregó a cada molienda. La cantidad de croscarmelosa de sodio agregada se basó en la cantidad teórica de polvo molido que permanece en el molino, de modo
10 p/p en la adición de la cantidad calculada. Después de agregar la croscarmelosa de sodio al molino de atrición, el molino se hizo funcionar por 2 minutos. El polvo molido de composición final aproximada de 33.11% naproxeno, 59.61% manitol, 0.95% lauril sulfato de sodio, 0.95% povidona K30, y 5.38% croscarmelosa de sodio luego se descargó del molino.

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

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

000192

Los gránulos compactados por rodillos molinos se encapsularon en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño 00 usando una Máquina de Llenado de Cápsulas MiniCap 100 equipada con piezas de cambio tamaño 00. Las cápsulas se llenaron manualmente con un raspador y periódicamente se verificó el peso bruto, integridad del cierre, y apariencia. El peso de relleno objetivo fue 604 mg, y el peso promedio de la cubierta de la cápsula vacía fue 117 mg. Las cápsulas llenadas luego se pulieron en una máquina pulidora de cápsulas. El rendimiento neto de cápsulas pulidas llenadas fue 4.183 g (aproximadamente 6.925 cápsulas).

10

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

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

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

Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm), y se secaron en un horno a 70°C por

000193

aproximadamente 1 hora. Los gránulos luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel para secado adicional. Los gránulos se secaron por una segunda hora, y luego se probaron para pérdida en el secado; el valor de LOD fue 1.987%.

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

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

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

20

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

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

000194

mg.

El sub lote 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
5 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
10 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 sub lote de granulación B se preparó cargando polvo molido de
15 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
20 la solución de povidona (80.3 g) se introdujo en el granulador durante un período de aproximadamente 10 minutos, usando una bomba peristáltica. Unos 20 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación. Después que se completaron las adiciones de solución de povidona y agua, los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de

aproximadamente 1/2" (1.27 cm). Los gránulos húmedos de ambos sublotes se secaron en un horno a 70°C por aproximadamente 2.5 horas. Los gránulos luego se tamizaron manualmente a través de una malla manual de 10 mesh, y se esparcieron en las bandejas forradas con papel para secado adicional. Los
5 gránulos se secaron por otras 1.5 horas, hasta que el valor de LOD fue 1.699%.

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

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

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

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

10

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 período de aproximadamente 9 minutos con una bomba peristáltica. Unos 30 g adicionales de agua luego se agregaron a la granulación.

15
20

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

. 000197

determinado 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.

5 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
10 vacía fue 38 mg. La máquina se 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 llenada fue 480.2 g
15 (aproximadamente 2,910 cápsulas).

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

Dos sublotes de granulación separados se usaron para la
20 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 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

000198

velocidad de impulsor de 250 rpm y una velocidad de cortadora de 2500 rpm. Una porción de la solución de aglutinante (85.5 g) se introdujo en la granulación durante un período de aproximadamente 8.5 minutos vía una bomba peristáltica. Unos 30 g adicionales de agua purificada luego se agregaron a la granulación a la misma
5 velocidad. Los gránulos húmedos se esparcieron en bandejas forradas con papel a un espesor de aproximadamente 1/2" (1.27 cm).

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

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

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

000199

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
5 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 3,922 cápsulas).

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

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

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

La disolución de las cápsulas de naproxeno molido (200 mg) (ver ejemplo 15a), y tabletas de 250 mg de Naprosyn® (naproxeno) (Roche Pharmaceuticals®, Inc., USA) se determinaron usando el equipo de disolución establecido como Aparato II USP (álabes) con una velocidad de agitador de 50
20 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

000200

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.

5

10

	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

15

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

20

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

000201

Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, el naproxeno de referencia no logra disolución completa aún por el punto temporal final, mientras que el naproxeno molido logra más de 90% de disolución dentro de 20 minutos, y disolución sustancialmente completa por el punto temporal de 45 minutos. De nuevo, una dosis menor de naproxeno molido produce una cantidad de naproxeno disuelto para la cual una dosis más grande de naproxeno de referencia podría ser requerida igual.

Ejemplo 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.

000202

5

10

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

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

15

20

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 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 referencia podría ser requerida igual.

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

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre una nanoformulación de 7.5 mg de esta invención (Ejemplo 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>. El medio de disolución fue amortiguador de fosfato 10 Mm (pH 6.1) con 0.1% p/p de lauril sulfato de sodio (500 ml a 37°C). El aparato se agitó a 50 rpm. Se tomaron muestras en varios puntos temporales desde 5 a 60 minutos. Para cada muestra se tomó 1 mL, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se analizó por HPLC usando una longitud de onda de detección de 362 nm. Los datos en la Tabla 15c posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

000204

5

Tiempo (min)	Porcentaje de Lo Declarado en la Etiqueta Disuelto (%)		
	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

10

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

Los resultados demuestran que las cápsulas de meloxicam molido se disuelven más rápidamente y más completamente que el meloxicam de referencia comercial. 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 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

15

20

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.

5 *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 Tabletadas Dispersables Voltarol de diclofenaco de referencia comercial de 50 mg (Novartis, Reino Unido) las cuales contienen 46.5 mg de diclofenaco ácido libre, 10 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, 15 45 y 60 minutos y en infinito. El infinito se definió como unos 15 minutos adicionales a una velocidad de rotación mayor. Se tomó una muestra de 1 ml en cada punto temporal, se filtró y se sometió a ensayo por HPLC con la longitud de onda de detección de 290 nm. Los datos en la Tabla 15d posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los 20 puntos temporales especificados.

000206

5

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

10

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

15

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 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.

20

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.

Ejemplo 15(l): 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 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.

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

000208

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

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 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 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 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.

Ejemplo 16: Materiales para pruebas de característica de manejo de polvo

Las mezclas de polvo con un intervalo de activos se prepararon usando una variedad de molinos para un intervalo de pruebas de característica de manejo de polvo. Estas se detallan en la Figura 15 junto con el tamaño de partícula de los activos como se determina por la medición de difracción de láser en

solventes a base de agua.

Cuatro muestras de activo micronizado también se obtuvieron de los fabricantes de API comercial. Dos muestras de meloxicam (G y H y dos muestras de indometacina (M y N) también se probaron. El tamaño de partícula de estos
5 activos como se determina por la medición de difracción de láser en solventes a base de agua también se muestra en la Figura 15.

Tres muestras se prepararon mezclando el material micronizado en mezcla de lactosa/SDS que previamente se ha molido en un molino de atrición. E es una mezcla de 6.8% p/p de meloxicam micronizado (G) y 93.2% p/p de D para
10 un total de 10.0 g. F es una mezcla de 6.8% p/p de meloxicam micronizado (H) y 93.2% p/p de D para un total de 10.0 g. Estas mezclas se prepararon mezclando los ingredientes respectivos en un molino SPEX por 10 min, sin el uso de algún medio. (J) es una mezcla de lactosa molida de powdersize (I) y 13% de indometacina micronizada (N) preparada combinando I y N en una bolsa de
15 polietileno y volteando la bolsa extremo sobre extremo por un mínimo de 10 veces. El tamaño de partícula de activo en esta mezcla se muestra en la Figura 15.

Una mezcla de 13% p/p de indometacina, 1% p/p de SDS y 86% p/p de monohidrato de lactosa se molió por chorro (L) en un Molino de Chorro en Espiral de 10° (Powdersize Inc.). El tamaño de partícula de activo en esta mezcla
20 se muestra en la Figura 15.

El tamaño de partícula de la mezcla como un polvo seco se midió para una selección de las mezclas. Las mediciones se realizaron en un Malvern Mastersizer 2000 con una celda de medición Scirocco 2000. Todas las mediciones se realizaron a una presión de 3 Bar excepto O, P y Q las cuales se midieron a 4

Bar. Nótese también que el ejemplo S y T se pasaron a través de un tamiz de 100 micras antes de la medición. El tamaño de partícula de las mezclas medidas de esta manera se muestra en la Figura 16.

5 **Ejemplo 17: Uniformidad de contenido de meloxicam molido con monohidrato de lactosa**

Cápsulas que contienen el material molido se obtuvieron usando el sistema de llenado de cápsulas Profill, específicamente el sistema usa cápsulas de tamaño 4 (100 unidades). En el proceso se usaron cápsulas de tamaño 4 naturales (claras) (Capsulina). Las cápsulas vacías se cargaron sobre el equipo y las tapas se removieron según las instrucciones. El material molido se agregó a las cápsulas moviendo el polvo a través de la placa con un raspador hasta que la superficie se niveló. Después que las cápsulas se llenaron de esta manera, la placa que soporta las cápsulas se golpeó ligeramente (golpe en el lado de la placa con el raspador de plástico), resultado en el asentamiento del polvo en las cápsulas. El polvo luego se raspo a través de las cápsulas nuevamente hasta que la superficie se niveló. Este procedimiento se repitió un total de tres veces. Las tapas de las cápsulas se reposicionaron y las cápsulas se cerraron y removieron del sistema Profill.

La uniformidad de contenido de las cápsulas se analizó usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Cada muestra se procesó de acuerdo con el Método Meloxicam USP y los resultados se obtuvieron usando la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{R_u}{R_s} \times C \times Dil \times \frac{100}{LC} \right] = \%LC$$

- 000211

Donde:

- Ru = Respuesta Pico (Área) de Meloxicam en la Solución de Prueba
- Rs = Respuesta Pico Promedio (Área) de Meloxicam obtenida de todas las inyecciones de la Solución Estándar
- 5 C = Concentración de Meloxicam en el Estándar (mg/mL)
- Dil = Factor de dilución (mL)
- LC = Declarado en la Etiqueta (7.5 mg, nivel deseado en el producto final)

10 Ejemplo 17(a)

El polvo de A (Ejemplo 16) se encapsuló en el equipo Profill tamaño 4 (Un total de 100 cápsulas producidas). La uniformidad de contenido (por HPLC) se midió y los resultados se resumen en la Tabla 16.

15

Muestra #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Peso (mg)	148.3	150.8	142.6	152.1	146.2	146.4	151.6	147.1	152.0	143.9
Ensayo (%LC)	98.9	100.3	94.0	102.9	98.8	99.6	106.1	99.5	105.6	98.1
Peso Corregido (%LC)	98.2	97.9	97.0	99.6	99.5	100.1	103.0	99.6	102.3	100.3

20

Tabla 16: Ensayo de 10 cápsulas de Meloxicam individuales. Nota: El peso incluye cápsula de gelatina.

Una prueba de consistencia de peso de llenado se realizó en 100 cápsulas pesando cada cápsula individualmente y sustrayendo el peso de la

- 000212

cápsula de gelatina. Los datos se muestran en la Tabla 17.

5

Distribución de peso	No. de Cápsulas
110mg ±5mg	78 cápsulas
110mg ±5-10mg	21 cápsulas
110mg ± >10mg	1 cápsula

Tabla 17: Distribución de peso de 100 cápsulas tamaño 4 en el sistema Profill.

Ejemplo 17(b)

El polvo de la muestra B (Ejemplo 16) se encapsuló en el equipo Profill tamaño 4 (Un total de 600 cápsulas producidas). La uniformidad de contenido (por HPLC) se midió y los resultados se resumen en la Tabla 18.

15

Muestra #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Peso (mg)	138.1	143.3	139.0	141.9	144.1	143.4	133.7	137.5	147.9	142.7
Ensayo (%LC)	93.6	96.8	92.2	91.5	98.6	96.7	88.1	90.7	102.1	94.7
Peso Corregido (%LC)	99.4	99.0	97.2	94.5	100.3	98.9	96.6	97.1	101.2	97.3

20

Tabla 18: Ensayo de 10 cápsulas de Meloxicam individuales. Nota: El peso incluye cápsula de gelatina.

Una prueba de consistencia de peso de llenado se realizó en 100 cápsulas pesando cada cápsula individualmente. Estos datos se muestran en la Tabla 19.

Distribución del Peso	No. de Cápsulas
140mg ± 5mg	84 cápsulas
140mg ± 5 - 10mg	16 cápsulas
140mg ± >10mg	0 cápsula

5

Tabla 19: La distribución del peso de 100 cápsulas de tamaño 4 rellenas en el sistema Profill. Nota: El peso incluye la cápsula de la gelatina.

Sustrayendo el peso de la cápsula se encuentran las siguientes distribuciones de peso:

- 10
- Peso de relleno promedio de polvo

Peso de relleno promedio de Meloxicam

%de concentración nominal promedio de Meloxicam
- =104.1 mg

=7.10 mg

=94.6%

Ejemplo 17(c)

- 15
- El polvo de la muestra C (Ejemplo 16) se encapsula en un equipo Profill de tamaño 4 (Un total de 600 cápsulas producidas) La Uniformidad de contenido (por HPLC) medida y los resultados se resumen en la Tabla 20.

20

Muestra #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
peso (mg)	144.3	144.4	154.2	143.5	136.5	149.4	138.2	137.3	144.5	133.0
Ensayo (%LC)	97.6	96.7	106.6	97.7	91.2	102.8	90.8	91.6	96.0	87.3
Peso Corregido(% LC)	99.2	98.2	101.3	99.8	97.9	100.9	96.3	97.8	97.4	96.2

Tabla 20: Ensayo de 10 cápsulas de Meloxicam individuales. Nota: El Peso incluye

Una prueba de consistencia del peso de relleno se realiza en 52 cápsulas pesando cada cápsula de manera individual. Los datos se muestran en la Tabla 21.

Distribución del Peso	No. de Cápsulas
140mg $\pm$ 5mg	44 cápsulas
140mg $\pm$ 5-10mg	6 cápsulas
140mg $\pm$ >10mg	2 cápsulas

Tabla 21: Distribución del peso de 52 cápsulas de tamaño 4 rellenas en el sistema Profill. Nota: El peso incluye la cápsula de gelatina.

Sustrayendo el peso de la cápsula se encuentran las siguientes

15 distribuciones de peso:

Peso de relleno promedio de polvo = 104.1 mg

Peso de relleno promedio de Meloxicam = 7.15 mg

%de Concentración Nominal promedio de Meloxicam =95.3%

20 El ejemplo anterior ilustra que la molienda de Meloxicam en lactosa monohidrato resulta en una mezcla homogénea al finalizar, como se indica por los resultados de uniformidad de contenido. Además, el simple relleno manual de cápsulas de tamaño 4 en el equipo Profill, usando cápsulas de gelatina dura estándar, resulta en un estrecho intervalo de distribución de peso de las cápsulas.

000215

rellenas, que indica excelentes propiedades de flujo del polvo molido obtenido en este proceso. Esto indica que las nanopartículas de meloxicam se han hecho por el proceso descrito en la presente con características de manipulación del polvo mejoradas. Tales características de manipulación del polvo mejoradas serán
5 altamente benéficas en un proceso de formulación de escala comercial.

Ejemplo 18: Uniformidad del contenido después de la segregación.

Varios materiales del ejemplo 16 fueron sometidos a un estudio de
10 segregación. Las mezclas se colocaron en tubos de plástico estrechos de 15 ml y se colocaron en una mesa de rodillos por 16 horas. La mesa de rodillos se colocó en una suave pendiente para promover la segregación. Después de hacer esto los polvos se segregaron visiblemente en partículas gruesas y finas. Los tubos se prepararon con tres orificios perforados a niveles fijos y las muestras se tomaron
15 de estos y sometieron a ensayo por HPLC. Las muestras se tomaron en las posiciones superior, media e inferior. Un ensayo también fue tomado de la mezcla previa a la segregación. Cada ensayo fue el promedio de tres inyecciones. El % que cada muestra desvía del ensayo de material antes de la segregación se muestra en la Tabla 22. Las mezclas que tienen uniformidad de contenido superior
20 después de la segregación tendrán % de desviaciones menores, mientras que las mezclas que tienen % de desviaciones mayores que varían con la posición de la muestra indican la estratificación del activo a través de los niveles del tubo, es decir, la uniformidad de contenido mala. Los datos muestran que todas las mezclas producidas por esta invención (B, C, K) retienen uniformidad después de la

segregación. Las mezclas de activo micronizado y lactosa molida por atrición (D, E, J) muestran muy pobre uniformidad de contenido después de la segregación. La mezcla del activo y excipientes (L) que fue molido por chorro también tienen uniformidad de contenido superior. Esto es debido a que el tamaño de partícula del activo y excipientes son muy similares, significando que no ha ocurrido o a ha ocurrido poca segregación. Sin embargo, como los siguientes ejemplos muestran, esta mezcla tiene muchas otras características de manipulación del polvo que son muy pobres.

10

Muestra #	% Desviación de ensayo de la mezcla no segregada		
	Superior	media	Inferior
B	1.4	0.8	0.8
C	0.4	0.4	0.6
E	10.4	7.0	1.7
F	8.5	5.4	11.5
J	10.3	36.3	1.4
K	0.5	0.4	1.5
L	0.5	0.8	0.5

15

Tabla 22: Muestra la desviación del ensayo (desde antes de la segregación) del activo presente en varias mezclas en tres posiciones en un tubo en el que las mezclas se han segregado.

20

Ejemplo 19: Mediciones de Adherencias del Polvo

La adherencia del polvo a las superficies del material se midieron usando tres medios diferentes; acero inoxidable, Polipropileno y Vidrio como se detalla posteriormente. Las muestras B, C, D, E, G, H, J, K, L y M del Ejemplo 16 fueron probadas.

Acero inoxidable: Una espátula de acero inoxidable tarado se utilizó para sacar una porción de cada mezcla y se depositó la muestra de nuevo en el recipiente por una acción consiste de invertir la espátula a 360°C. La masa residual del remanente de polvo de la espátula se registró. Tres mediciones se realizaron para cada muestra. El promedio de la masa medida y el % RSD entre las tres mediciones se muestra en la Figura 16. En la Figura 17 se muestran algunas imágenes del polvo residual en la espátula. Las imágenes A (muestra M), B (muestra E) y C (muestra L), activo convencional/mezclas, claramente muestran más polvo residual que D (muestra K) la cual es una mezcla hecha por esta invención.

Polipropileno: La muestra se cargó en un tubo de centrifuga de polipropileno pre-pesado, el cual se rodó en una mesa de rodillos por 5 minutos y posteriormente se invirtió por una acción consistente. La masa residual en el tubo se registró. El promedio de la masa medida y el % RSD entre las tres mediciones se muestran en la Figura 16. En la Figura 18 se muestran algunas imágenes del polvo residual en los tubos de plástico. Las imágenes B (muestra E), C (muestra G) y D (Muestra L) son activo convencional/mezclas y muestran grados de variación del polvo agrupado en el tubo. La imagen A (muestra B), una mezcla hecha por esta invención tiene solamente un revestimiento fino de polvo residual.

Vidrio: Cada muestra fue cargada en un tubo de vidrio pre-pesado, se rueda en una mesa de rodillos por 5 minutos y posteriormente invertido por una acción consistente. La masa residual en el tubo de vidrio se registró. Solamente una medición se realizó para cada muestra. Los datos se muestran en la Figura 16. En la Figura 19 se muestran algunas imágenes del polvo residual en los tubos de

vidrio. Las imágenes A (muestra G), B (muestra M) y C (Muestra F) son activo convencional/mezclas y muestran grados de variación del polvo agrupado en el tubo. La imagen D (Muestra B), una mezcla hecha por esta invención tiene muy poco polvo residual.

5 En general, los datos de las masas residuales mostradas en la Figura 16 indican que las mezclas hechas por esta invención muestran menos adherencia a estos tres materiales comparado con los activos y mezclas hechas por técnicas convencionales.

10 **Ejemplo 20: Ángulo de Mediciones en Reposo**

El ángulo de las mediciones en reposo se hizo en tres mezclas de indometacina y una de activo micronizado del Ejemplo 16. Las mediciones se hicieron usando una columna de plástico (diámetro de 23 mm) soportada en papel. La columna se cargó con la muestra de polvo (15-20 g). El polvo se depositó en la

15 columna por un constante levantamiento lento de la columna. El ángulo de reposo se calculó de la medición de la altura y el radio promedio del depósito de polvo. La medición se repitió 4-7 veces para cada muestra. El ángulo de reposo y % RSD a través de las mediciones se muestran en la Figura 16. Los datos muestran que la mezcla producida con esta invención (muestra K) tiene un ángulo inferior de

20 reposo comparado con la mezcla de activo con lactosa molida por atrición (Muestra J) y la indometacina micronizada (Muestra M) indica el polvo con flujo superior. La mezcla que se molió por chorro (Muestra L) tuvo un ángulo inferior de respuesta pero esto fue debido a que el polvo se aglomeró para formar bolas grandes de polvo. Esta no es una característica de manipulación del polvo deseable.

000219

Ejemplo 21: Densidad Aparente y Densidad Aparente Compactada

Las mediciones de densidad aparente y aparente compactada se hicieron en un número de los activos/mezclas del ejemplo 16. Las mediciones se realizaron de acuerdo con USP <616>. Los datos de estas mediciones se muestran en la Figura 20.

Ejemplo 22: Reología del Polvo

Las mediciones de reología del polvo se hicieron en tres mezclas de indometacina y una de activo micronizado del Ejemplo 16. Las mediciones se condujeron en el reómetro de polvo Freeman Technology FT4. El análisis se condujo de acuerdo con los procedimientos operativos estándar del instrumento. Los datos de estas mediciones, Energía de Flujo Básico (FBE), Energía Específica (SE), Caída por Presión (PD15) y Compresibilidad (CPS18) se muestran en la Figura 20. BFE es la energía (mJ) necesaria para desplazar un polvo condicionado y estabilizado a una configuración de flujo dado (hélice -5°) y velocidad de flujo (100 mm/s). La BFE se tomó en la séptima prueba. Tanto menor es la BFE cuanto más es la reología del polvo. Los datos muestran que la mezcla hecha por esta invención (Muestra K) es superior al activo (Muestra N) y dos mezclas diferentes (Muestra J, L) hechas usando procesos convencionales. La SE es una medida de la energía por unidad de masa (mJ/g) necesaria para desplazar un polvo condicionado donde la hoja de reómetro se usa en un modo de elevación ascendente del desplazamiento. La SE es una medida de cohesión. Tanto mayor

000220

es la SE cuanto más cohesivo es un polvo. Los datos muestran que la mezcla hecha por esta invención (Muestra K) es menos cohesiva que el activo (Muestra N) y otras dos mezclas (Muestra J, L) hechas usando procesos convencionales. PD15 es la caída de presión (mBar) a través de la mezcla de polvo con una tensión normal de 15 kPa aplicada. La velocidad de aire a través de la mezcla fue 2.0 mm/s. Un polvo altamente permeable tiene una caída de presión inferior y es una característica de manipulación del polvo deseable. Los datos muestran que la mezcla hecha por esta invención (muestra K) tienen una caída de presión inferior que el activo (muestra N) y otras dos mezclas (Muestra J, L) hechas usando procesos convencionales. CPS18 mide el porcentaje (%) por el cual la densidad aparente se ha incrementado con una tensión normal aplicada de 18 kPa. Una compresibilidad inferior es una indicación de las propiedades de flujo de polvo superiores. Los datos muestran que la mezcla hecha por esta invención (muestra K) tiene una compresibilidad inferior que el activo (Muestra N) y otras dos mezclas (Muestra J, L) hechas usando procesos convencionales.

Ejemplo 23: Tamaño de Partícula Aerodinámica

Dos mezclas de 1% de salbutamol (albuterol) se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 16 muestra S y T. Estas dos mezclas se hicieron pasar a través de un tamiz de 100 micras previo a la medición. Las dos mezclas se probaron entonces para el tamaño de partícula aerodinámica.

Ejemplo 23(a): Mediciones del Aerosizer

Las dos muestras fueron medidas en un Aerosizer TSI con un

000221

Aerodispensador operado a una velocidad de alimentación y fuerza cortante media. La desaglomeración se ajustó a normal y hubo vibración del perno. Las estadísticas del tamaño de partícula (distribución de volumen) para estas mediciones se muestran en la Tabla 23.

5

Nombre de la Muestra	Media (μm)	D[50] (μm)	D[4,3] (μm)
Ejemplo 16 S	16.8	18.9	19.0
Ejemplo 16 T	19.7	21.9	21.9

Tabla 23: Datos del tamaño de partícula de distribución del volumen de las mediciones de Aerosizer.

10

Ejemplo 23(b): Mediciones del Impactador de Siguiente Generación

Las dos mezclas de 1% de salbutamol (Ejemplo 16 S, T) así como también una mezcla comercial (Ventolin Rotocaps (200 μg), Allen and Hanburys) se probaron por triplicado en un Impactador de Siguiente Generación (NGI). Aproximadamente 20 mg de dos mezclas de salbutamol al 1% se llenaron en cápsulas de gelatina para producir una dosis nominal similar de 200 μg . Los datos de estas mediciones se muestran en la Tabla 24. La media de estas mediciones y RSD (%) se muestran. Un hallazgo clave es que las propiedades de flujo de polvo de las dos mezclas hechas usando esta invención (S, T) son superiores a la mezcla comercial. En la tabla, la cantidad de material dejado en la cápsula y dispositivo después de la prueba (Residual en la Cápsula + Dispositivo) fue alta en la muestra comercial en comparación con las otras dos mezclas. Otra manera de expresar este resultado fue el porcentaje suministrado. Este es el % de la dosis

15

20

recuperada total que se suministró al dispositivo de prueba. Para las dos mezclas hechas con esta invención, el porcentaje suministrado fue aproximadamente 97% mientras que la mezcla comercial solamente suministró 82%. Todas las tres mezclas suministraron activo en el intervalo de tamaño de Fracción de Partícula Fina (FPF). Este es el intervalo necesario para que una mezcla sea útil como una formulación inhalada. El hecho que las dos mezclas hechas con esta invención puedan suministrar activo en el intervalo FPF y que el MMAD del activo sea 5 micras o menos indica que la invención es útil para formular medicamentos farmacéuticos inhalados.

10

Muestra	Ventolin		Ejemplo 16 S		Ejemplo 16 T	
	Masa (µg)	RSD	Masa (µg)	RSD	Masa (µg)	RSD
Orificio de Inducción	33.7	13.5	32.6	6.1	29.8	0.0
Pre-separador	86.0	4.7	104.3	2.7	111.6	1.5
Etapa 1	14.7	9.0	18.1	9.9	14.2	4.3
Etapa 2 (6.1 µm)	18.2	12.5	11.2	7.6	10.6	35.5
Etapa 3 (3.4 µm)	21.8	8.9	6.0	3.8	5.7	10.0
Etapa 4 (2.2 µm)	23.3	10.3	3.8	5.3	3.9	8.3
Etapa 5 (1.3 µm)	12.3	11.7	1.7	6.9	2.8	22.3
Etapa 6 (0.7 µm)	3.0	24.0	1.0	6.0	1.1	23.6
Etapa 7 (0.4 µm)	1.4	27.7	0.4	25.0	0.4	0.0
MOF (0.2 µm)	0.3	45.8	0.1	0.0	0.2	34.6
Residuo en Cápsula + Dispositivo	45.7	10.4	5.5	3.8	3.3	4.7
Dosis recuperada total	260.5	1.7	184.7	2.0	183.4	2.2
Dosis suministrada (DD)	214.7	3.4	179.1	2.1	180.1	2.3
Porcentaje suministrado	82.4	2.3	97.0	0.2	98.2	0.1
FPD (µg< 5 µm)	74.6	6.7	20.2	3.7	20.9	17.4
FPF (%< 5 µm relativo a D)	34.7	5.2	11.3	1.6	11.6	15.1
MMAD (µm)	2.6	6.0	5.2	2.2	4.6	2.5

Tabla 24: Datos de las mediciones de NGI en las dos mezclas del Ejemplo 16 y la 000223

mezcla comercial.

Ejemplo 23(c): Uniformidad de Contenido

Una de las mezclas medida S (Ejemplo 16) también se probó para
5 uniformidad de contenido antes de la prueba de NGI. Diez muestras se tomaron de
la mezcla y cada una se sometió a ensayo. Los datos de los 10 ensayos se
muestran en la Tabla 25. Los datos muestran que la mezcla tiene excelente
uniformidad aún a esta baja carga de activo. Se deberá señalar que la mezcla se
manufacturó en Australia y se transportó a los Estados Unidos de América para la
10 prueba y el hecho que la uniformidad de contenido se haya retenido es prueba
fehaciente de las excelentes propiedades del material hecho con esta invención.

15

Muestra No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ave	RSD (%)
% p/p de Salbutamol	0.92	0.91	0.90	0.90	0.91	0.91	0.90	0.90	0.90	0.90	0.91	0.54

Tabla 25: Datos de uniformidad de contenido para la muestra S (Ejemplo 16).

Ejemplo 24: SEM

20 Para dos de las mezclas en el Ejemplo 16 S y R, se tomaron
imágenes SEM y se muestran en las Figuras 21-27. Para la muestra S se
muestran imágenes de una muestra tomada en el punto temporal de 20 minutos de
esta molienda y al final de la molienda a 30 minutos. Para la muestra R, las
imágenes se tomaron para la muestra tomada en 20 minutos. Las imágenes a baja

ampliación muestran las partículas compuestas las cuales son del orden de 5-30 micras. Las imágenes a alta ampliación muestran que las partículas compuestas están integradas de partículas del orden de 200 nm o menos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir material biológicamente activo de nanopartículas y/o micropartículas con características de manejo de polvo superiores a polvos hechos por procesos de reducción de tamaño convencionales, caracterizado

5 porque el método 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

10 molido.

2. Un método para producir una mezcla que contiene nanopartículas y/o micropartículas de material biológicamente activo con características de manejo de polvo superiores a una mezcla hecha por métodos convencionales, caracterizado porque el método comprende las etapas de:

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

20 3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la mezcla tiene un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm y 2000 nm.

25 4. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la mezcla tiene una media de volumen ponderado (D4,3) igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 40,000 nm, 30,000 nm, 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm y 5000 nm.

30 5. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el porcentaje de partículas en la mezcla, en una base de volumen de partícula, se selecciona del grupo que consiste de: mayor de 2 micras (% >2 micras) se selecciona

del grupo 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; mayor de 10 micras (% >10 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; igual a o menor que 20 micras (% <20 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%.

5 6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 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
10 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.

 7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las partículas del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de
15 partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de 20,000 nm, 15,000 nm, 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 8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

- a. 20,000 nm (% <20,000 nm);
- b. 10,000 nm (% <10,000 nm);
- 25 c. 5,000 nm (% <5,000 nm);
- d. 2,000 nm (% <2,000 nm);
- e. 1,000 nm (% <1,000 nm);

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

30 f. 500 nm (% <500 nm);

000227

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

h. 200 nm (% <200 nm).

9. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el Dx de la distribución de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la molienda en seco se realiza en un molino attritor (horizontales o verticales), 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 nm, entre 2 y 15 m y entre 3 y 10 mm.

12. 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, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos.

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

14. 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, Isomalt, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitól, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio,

estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de
 sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de
 glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo,
 caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC,
 5 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 esteraril éter, polioxil 100 esteraril éter, polioxil 20 esteraril
 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,
 10 aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100,
 aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino
 hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino
 hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato,
 monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato
 15 de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa,
 ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de
 Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de
 Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina,
 fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000,
 20 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
 25 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.

30 15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado

- 000230

porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p y la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que

5 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,

10 0.75 - 1% y 1% p/p.

16. 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
- 15 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
- 20 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
- 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;
- 30 Dodecibencen 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-hidroxietyl)tallowalquilaminas
- (b) lactosa anhidra o anhidra lactosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

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

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

- (d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de

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

- (e) Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol, celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

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

- (f) Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina sódica; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-

hidroxietil)tallowalquilaminas.

- (g) xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

- (h) Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material

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

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

- sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietyl)tallowalquilaminas.
- (k) Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros

tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18;
 polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de
 sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de
 5 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;
 10 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
 15 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
 20 Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-
 hidroxietil)tallowalquilaminas.

17. 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
 25 de: sílice coloidal, un tensioactivo sólido o semisólido, un tensioactivo líquido, un
 tensioactivo que puede ser manufactuado en un sólido o semisólido, un polímero, un
 ácido esteárico y derivados de los mismos.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado
 porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil
 30 éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a base de sarcosina

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

19. El método de conformidad con las reivindicaciones 17 y 18, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftperse 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

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

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona a la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo

de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

5 23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 o 22, 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.

10 24. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la característica de manipulación del polvo es una característica seleccionada del grupo que consiste de: propiedad de flujo, carga estática, propiedades de agregación, uniformidad de contenido, uniformidad de contenido después de la segregación, propiedades de adherencia, cohesión, nivel de
15 polvo, reología del polvo, propiedades de segregación, densidad volumétrica, densidad aparente compactada, flujo de polvo, ángulo de respuesta, compresibilidad, permeabilidad y energía de ignición mínima.

 25. Un método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la uniformidad de contenido y/o uniformidad de contenido después de la
20 segregación, del material biológicamente activo en toda la mezcla varía del contenido promedio por un porcentaje menor que o igual a un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 3.0%, 4.0% y 5.0%.

 26. Un método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado
25 porque el material biológicamente activo y/o mezcla que contiene material biológicamente activo cuando se compara con el material biológicamente activo hecho por procesos de reducción de tamaño convencionales y/o una mezcla hecha por métodos convencionales tiene menos adherencia a tensioactivos seleccionados del grupo que consiste de: acero inoxidable, vidrio, plástico, polietileno y polipropileno.

30 27. Un método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado

porque la densidad aparente y/o densidad aparente compactada es mayor que un valor seleccionado del grupo que consiste de: 0.3 g/ml, 0.4 g/ml, 0.45 g/ml, 0.5 g/ml, 0.55 g/ml, 0.60 g/ml, 0.65 g/ml, 0.7 g/ml, 0.75 g/ml, 0.80 g/ml, 0.85 g/ml, 0.90 g/ml o 1.0 g/ml.

28. Una composición caracterizada porque comprende un material biológicamente activo producido por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

29. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 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.

30. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque las partículas del material biológicamente activo tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20,000 nm, 15,000 nm, 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.

31. Una composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que

- a. 20,000 nm (% <20,000 nm);
- b. 10,000 nm (% <10,000 nm);
- c. 5,000 nm (% <5,000 nm);
- d. 2,000 nm (% <2,000 nm);
- e. 1,000 nm (% <1,000 nm);

o se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 95% y 100% menor que:

f. 500 nm (% <500 nm);

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

h. 200 nm (% <200 nm).

5 32. La composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque el Dx de la distribución de tamaño de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600
10 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

33. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la mezcla tiene un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partícula, igual o mayor que un tamaño seleccionad del grupo que consiste de: 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm, 5000 nm, 4000
15 nm, 3000 nm y 2000 nm.

34. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la mezcla tiene una media de volumen ponderado (D4,3) igual o mayor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 40,000 nm, 30,000 nm, 20,000 nm, 15,000 nm, 10,000 nm, 8000 nm, 6000 nm y 5000 nm,

20 35. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque el porcentaje de partículas en la mezcla, en una base de volumen de partícula, se selecciona del grupo que consiste de: mayor que 2 micras (% >2 micras) se selecciona del grupo 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% y 95%; mayor que 10 micras (% >10 micras) se selecciona del grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%,
25 80%, 85%, 90% y 95%; igual o menor que 20 micras (% <20 micras) se selecciona del grupo de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%.

36. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 28 a 35, caracterizada porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de semillas,
30 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.

5 37. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 28 a 36, 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, 10 mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

38. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un material biológicamente activo producido por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

15 39. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28-37.

40. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada porque se adapta para el suministro por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

20 41. Un método para tratar un humano con necesidad de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40.

25 42. Un método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la composición se administra por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

43. Uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en la manufactura de un medicamento para el tratamietno de un humano con necesidad de tal tratamiento.

30 44. Uso de una composición farmacéutica de conformidad con la

reivindicación 43, en donde el medicamento se adapta para ser administrado por inhalación, suministro intranasal y/o suministro pulmonar.

45. Un método de manufactura de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, caracterizado porque
5 comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

46. Un método para manufacturar un producto veterinario caracterizado
10 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 1-27 junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso veterinario.

47. Un método para manufacturar un producto agrícola caracterizado
15 porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso agrícola.

20

25

30

. 000247

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

000249

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

Figura 1B

000250

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

Figura 1C

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tiempo (mins.)	Tamaño de 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		
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

000252

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

Figura 1E

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

Figura 1F

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

Figura 1G

000254

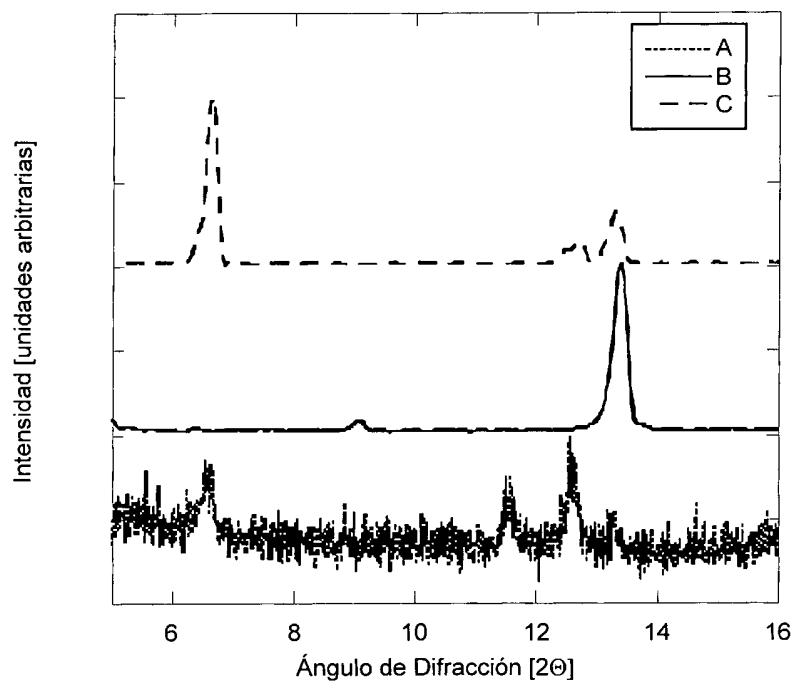


Figura 1H

000256

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

Figura 2A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

Figura 3A

Muestra No	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	IND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	76	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Figura 4A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% 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

000257

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

11/34

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª		Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula								No. Prom. nm	Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)		% p/p	D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm				
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97		94.7	D	
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99		81		
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91		59	1	
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100		90	1	
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100		67	1	
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99		94	1	
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98		97	1	
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94		52	1	
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100		87	1	
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97		32	1	
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98		79	1	
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85		56	1	
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89		79	7	
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100		84	5,D	
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89		74	5,D	
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61		66	5,D	
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E	
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	36.75	5E		
AK	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56		72	E	

12/34
 Figura 6B

000260

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

000261

Muestra No.	Material activo					Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula								Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	D(0.5) µm		% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm					
A	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1			
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1			
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1			
D	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91				
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74				
F	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84				
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93				
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94				
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2			
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5			
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94				
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94				
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98				
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10			
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10			
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10			

Figura 8A

000262

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	

000763

Figura 9A

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						No. Prom. (nm)	Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm			
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.160	63	79	93	97	99			11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	36	0.179	56	72	89	95	97			11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	40	0.182	55	70	83	87	92			11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.183	55	72	91	96	97			11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.186	54	74	94	98	99			11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							36	0.203	49	69	92	97	98			11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.399	33	44	53	59	69			
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.337	34	47	58	65	71			
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.300	37	50	61	69	76			
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.360	34	46	56	61	69			
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.366	33	45	55	61	69			
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.301	36	50	62	69	75			
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.298	37	50	62	68	74			
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.195	51	65	74	78	83			
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				60	0.294	37	51	62	68	76			
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							20	0.189	53	72	84	88	94			F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							25	0.153	65	84	94	95	98			F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							30	0.138	74	91	96	96	97			F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							35	0.126	79	96	100	100	100	90		F

Figura 9B

17/34

000264

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

Figura 10A

000266

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

19/34
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	% <0.1 > 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

000268

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

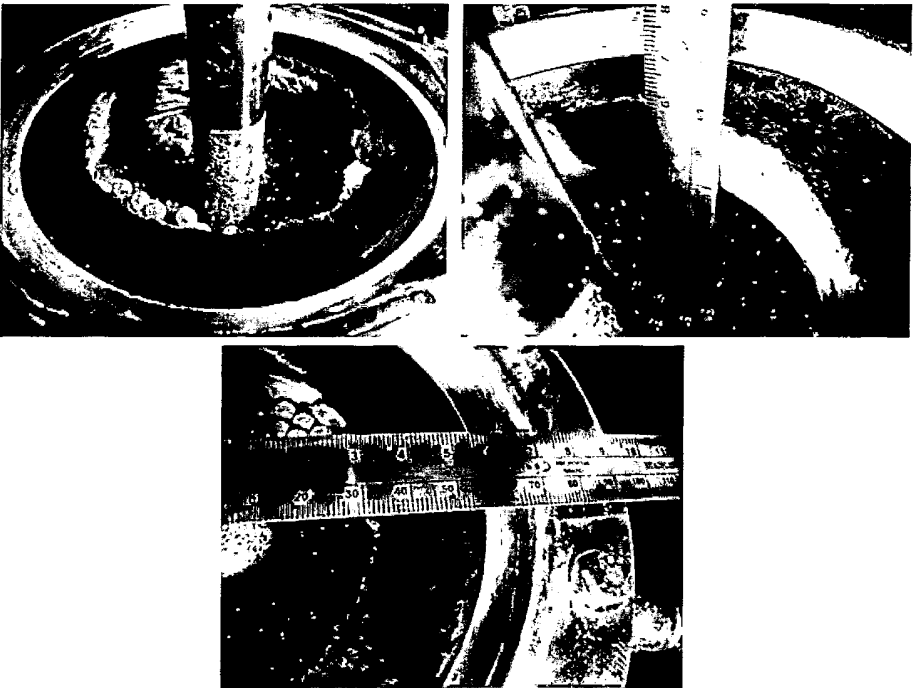


Figura 12B

000270

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																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			

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 14A

000272

000273

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			2ª Matriz			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						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	% 0.1 > µm	% >2.0 µm	
A	G	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				20	0.116	86	96	96	96	96	G
B	G	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				37	0.251	79	96	100	100	100	1,F
C	H	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	S	31.5	3				30	0.312	72	89	94	94	96	1,F
D				LAC	315.6	96.8	S	10.5	3.2				30							D
E	G	0.68	6.8	D	9.32	93.2														
F	H	0.68	6.8	D	9.32	93.2														
G	Mel													8.79	1	0	0	0	1.8	7.1
H	Mel													2.824	0	0	0	2	26	1
I				LAC	741.0	74.1	S	11.0	1.1	TA	247.0	24.7								
J	N	112.4	13.0	I	752.4	87.0								1.075	12	18	27	47	76	
K	IND	130.0	13.0	LAC	645.0	64.5	S	10.0	1.0	TA	215.0	21.5		0.21	48	62	71	78	93	
L	IND	130.0	13.0	LAC	645.0	64.5	S	10.0	1.0	TA	215.0	21.5		1.075	12	18	27	47	76	
M	IND																	1.8	14	
N	IND													5.253	0	0	0	1	09	
O	MEL	20.0	20.0	LAC	77.0	77.0	S	3.0	3.0				20	0.255	36	60	83	95		
P	MEL	15.0	15.0	LAC	82.0	82.0	S	3.0	3.0				15	0.2	45	67	86	96		
Q	MEL	10.0	10.0	LAC	87.0	87.0	S	3.0	3.0				30	0	28	47	73	92		A
R	SAL	3.0	1.0	LAC	294	98	LEC	3.0	1.0				60							
S	SAL	3.0	1.0	LAC	294.1	98	T80	3.3	1.0				30							
T	SAL	3.0	1.0	LAC	294	98	LEC	3.0	1.0				20							

Figura 15

Número de Muestra	Adherencia de Polvo – Masa residual (mg)					Flujo de Polvo - Ángulo de Reposo (θ°)		Polvo seco						
								d	d	d	D [4, 3]	% < 2.0	% > 10.0	% < 20.0
								(0.1)	(0.5)	(0.9)		µm	µm	µm
	media	%RSD	media	%RSD	media	media	%RSD							
B	2.3	84.56	9.1	7.9	3			0.9	11.0	70.1	23.2	17.8	52.7	67.2
C	1.3	31.22	3.8	86.6	4			0.8	10.2	67.6	21.6	18.6	50.6	70.1
E	3.4	34.43	18.4	23.7	28									
F	3.9	54.84	10.5	37.6	42									
G	7.7	33.35	6.1	26.8	381			1.2	6.2	19.9	9.5	15.4	30.2	90.1
H	18	86.2	69.7	97.4	54									
J	5.5	54.38	13.4	13.2	7	43	15.7	1.3	13.6	103.2	39.9	14.7	56.3	58.1
K	3.3	61.94	8.2	16	5	35	15.8	1.3	11.4	58.0	21.1	13.8	53.5	65.5
L	11.7	61.85	4.3	23.6	56	26	4.8	0.6	1.5	3.3	1.7	66.1	0.0	100.0
M	10.9	52.93	38.3	66.9	83	43	5.1	0.5	2.0	5.3	2.5	50.8	0.6	100.0
O								0.7	6.5	57.3	21.1	25.0	40.6	73.4
P								0.7	5.9	49.6	18.7	27.0	38.2	76.0
Q								0.8	6.8	50.9	20.9	24.2	41.2	74.4
S								1.3	8.4	42.2	15.5	13.7	44.1	74.2
T								1.3	12.5	61.7	23.1	14.0	55.1	61.4

Figura 16

000274

28/34

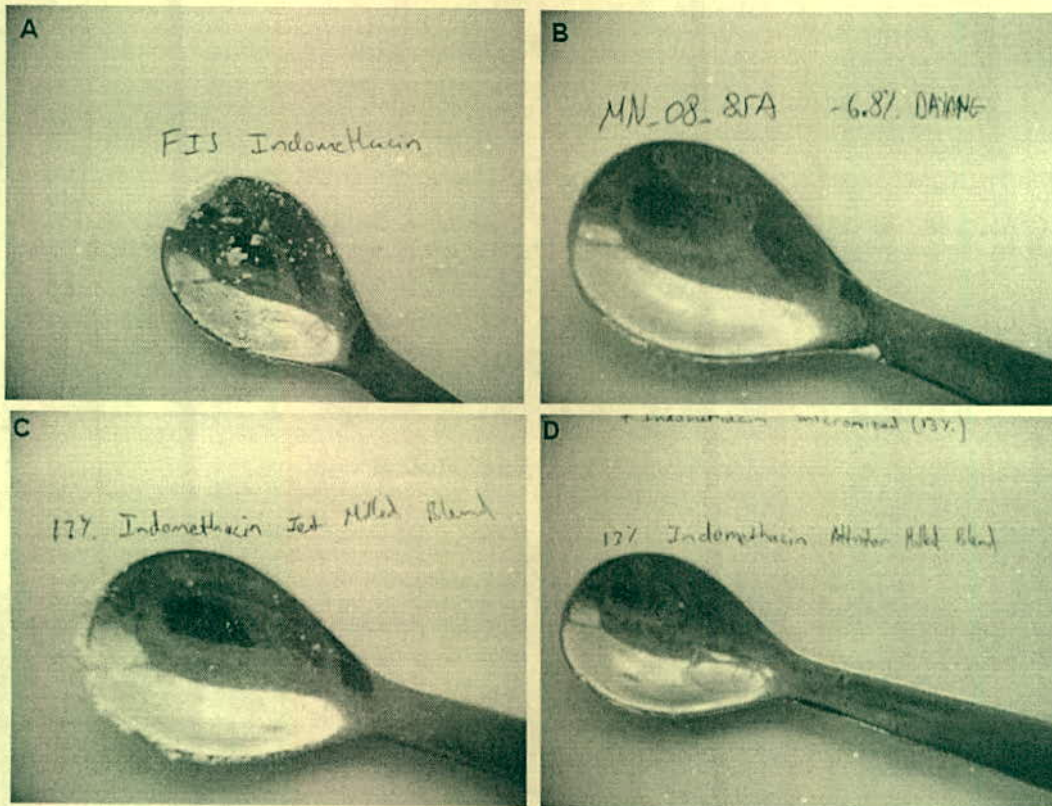


Figura 17

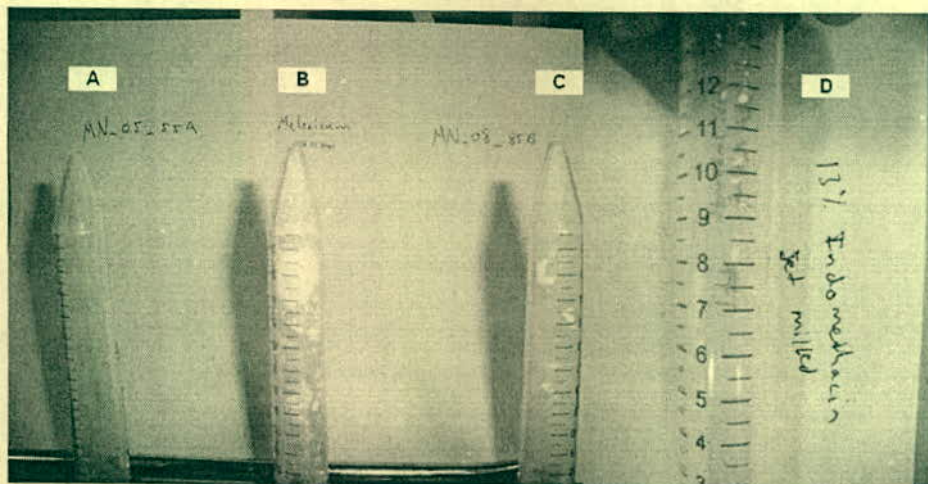


Figura 18

000275

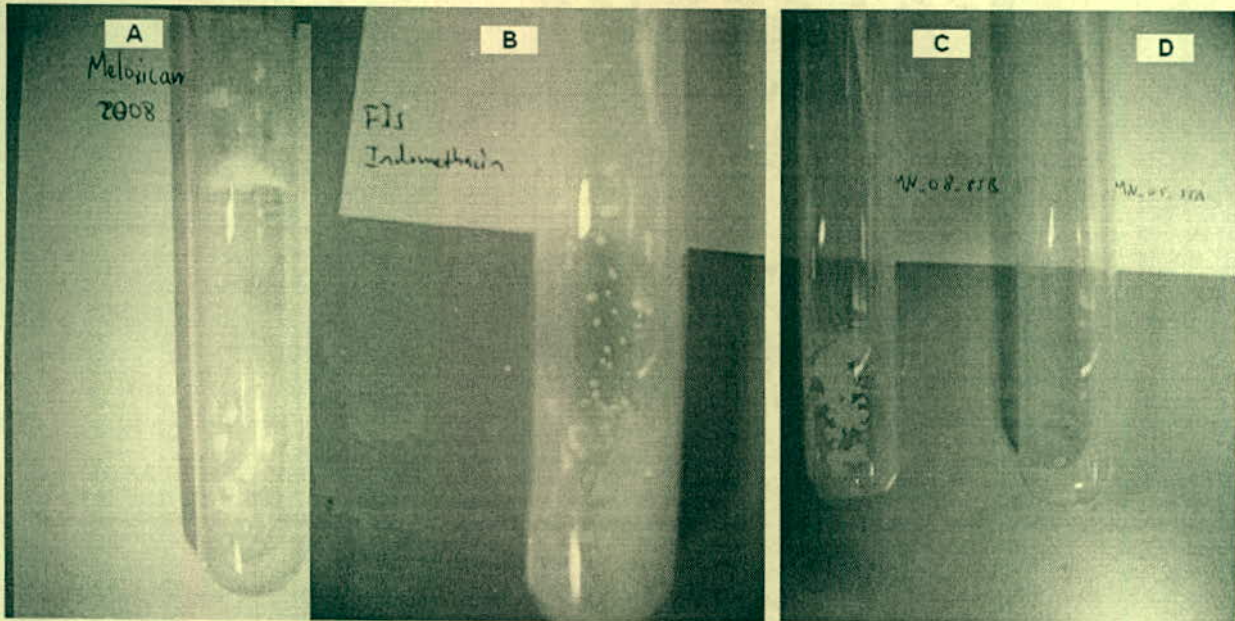


Figura 19

Número de Muestra	Densidad Aparente Prom. (g/mL)	Densidad. Compact. Prom (g/mL)	Energía de Flujo Básica (BFE) (mJ)	Energía Espec. (SE) (mJ/g)	PD15 (mBar)	CPS18 (%)
B	0.42	0.77				
C	0.43	0.80				
E	0.40	0.85				
F	0.43	0.91				
G	0.45	0.89				
H	0.26	0.51				
J	0.47	0.71	445	9	21	24
K	0.47	0.73	370	7	6	17
L	0.23	0.34	692	15	47	27
N	0.19	0.3	654	16	14	37

Figura 20

30/34

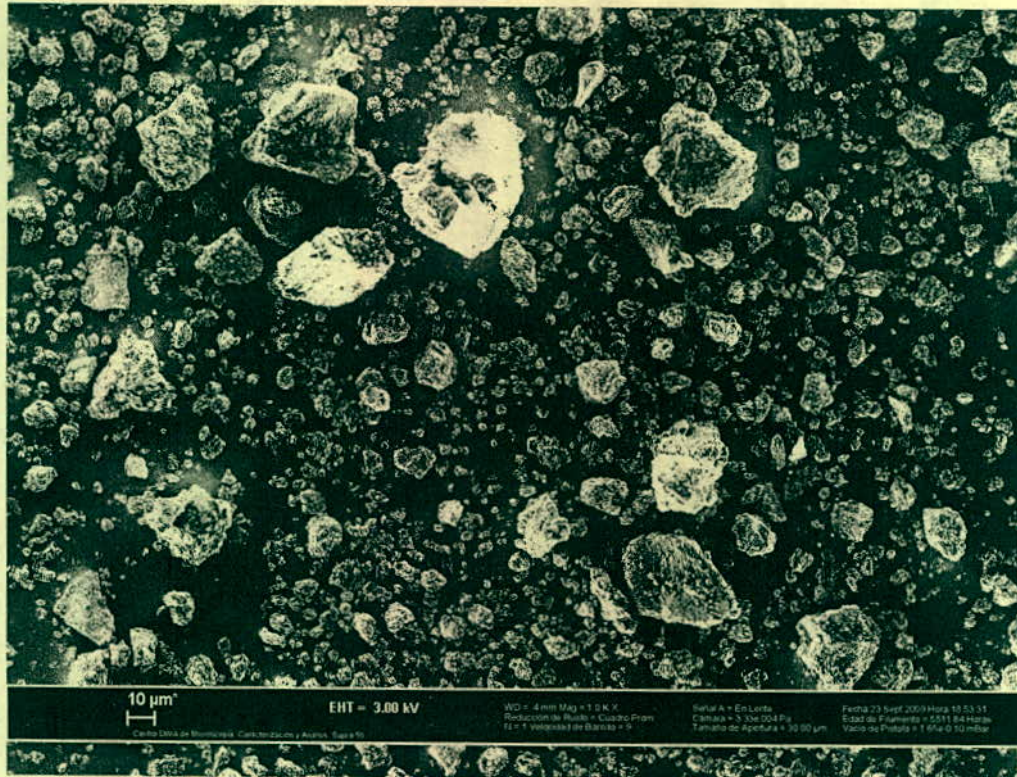


Figura 21

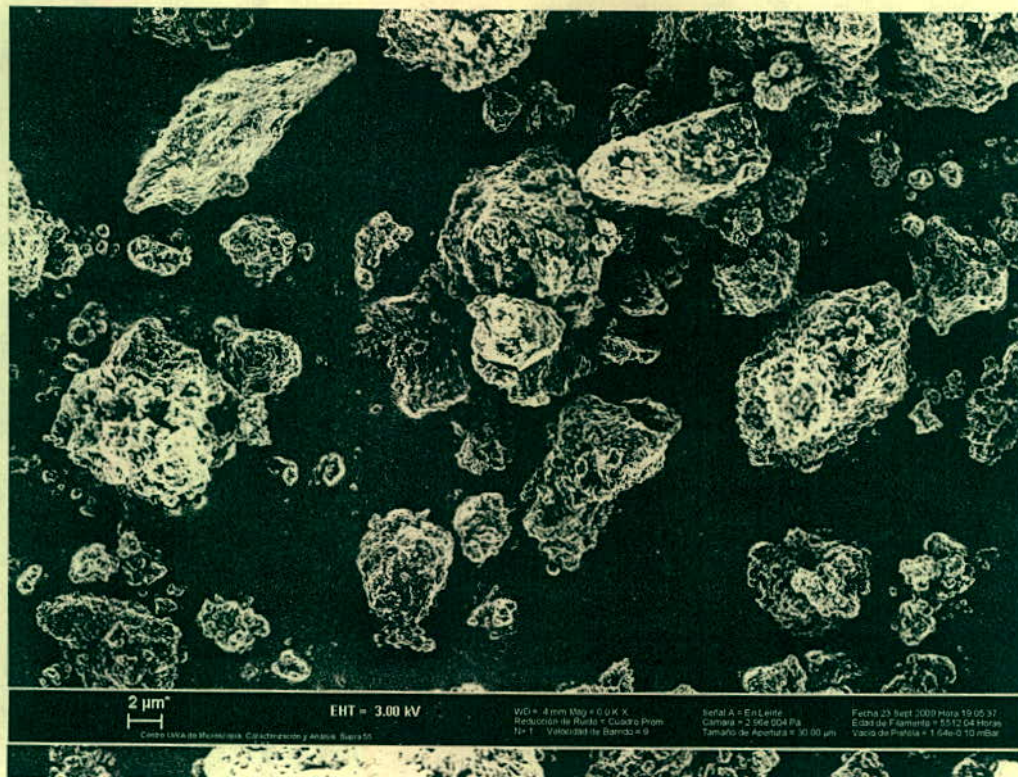


Figura 22

000277

31/34

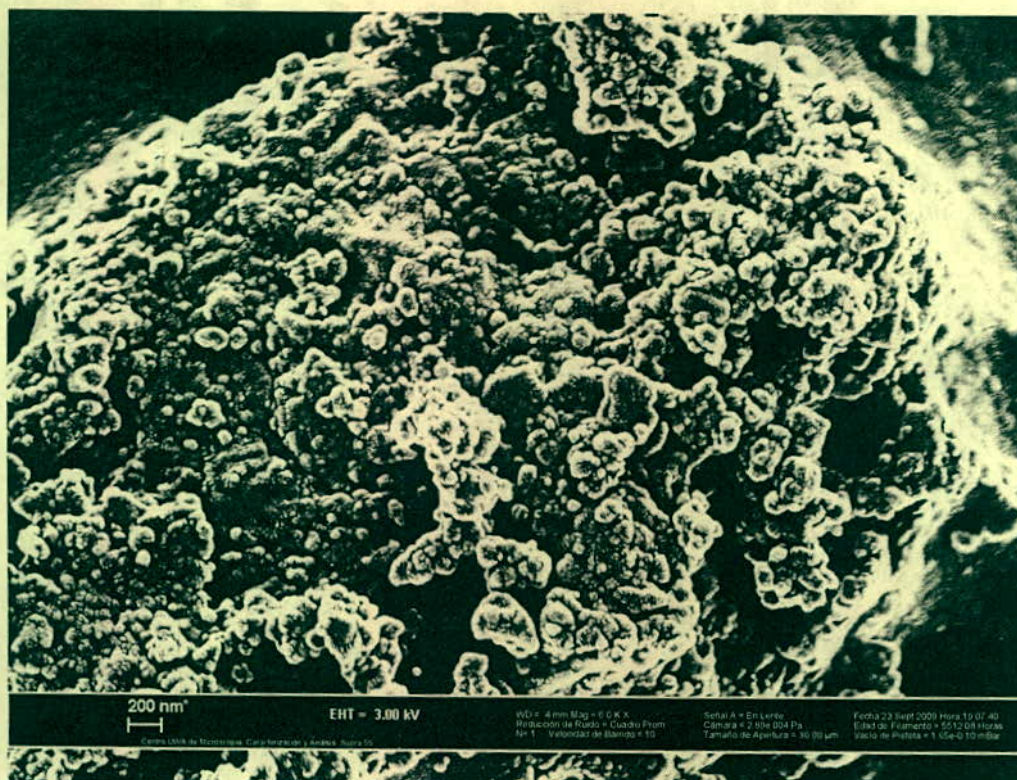


Figura 23

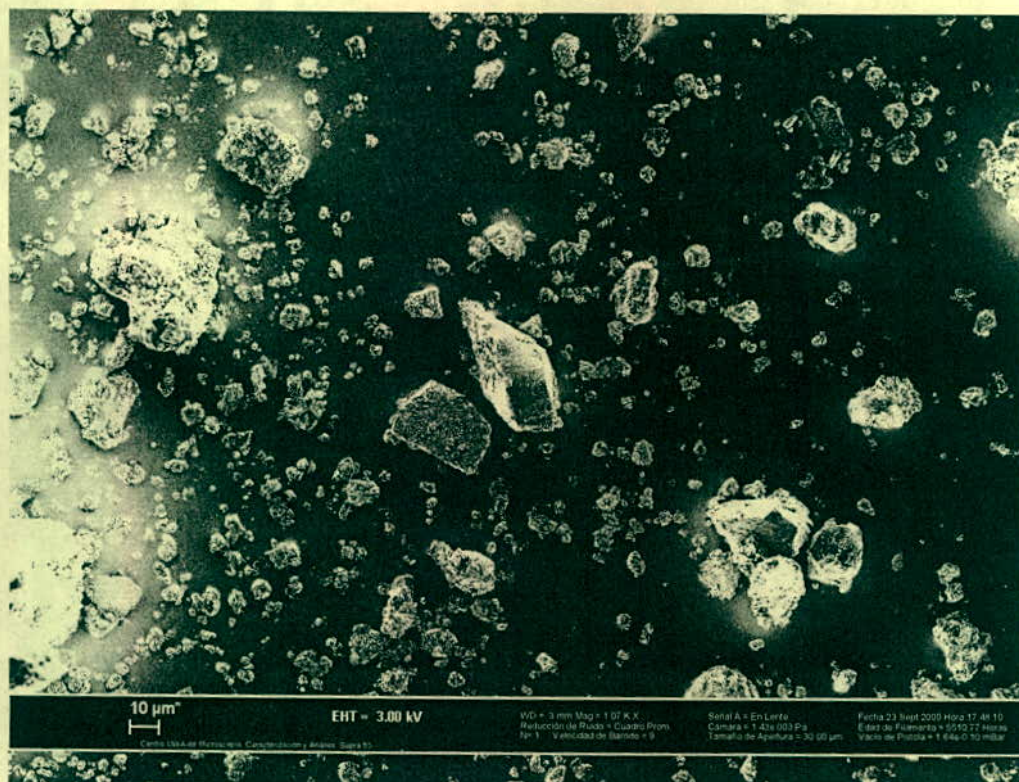


Figura 24

000278

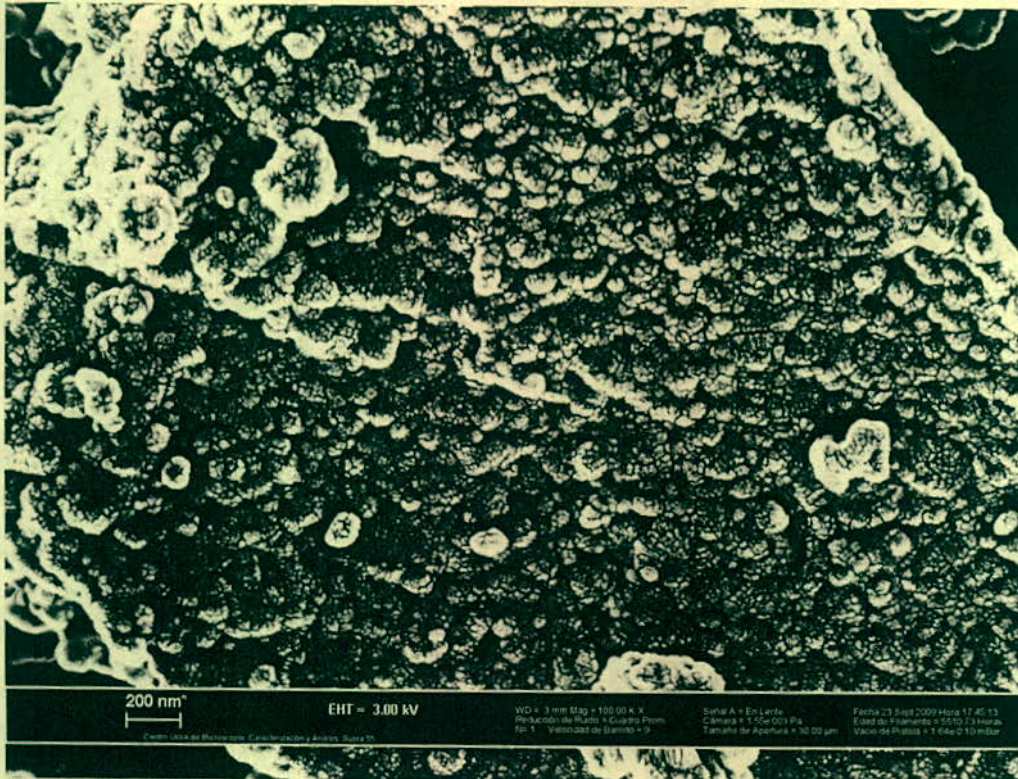


Figura 25

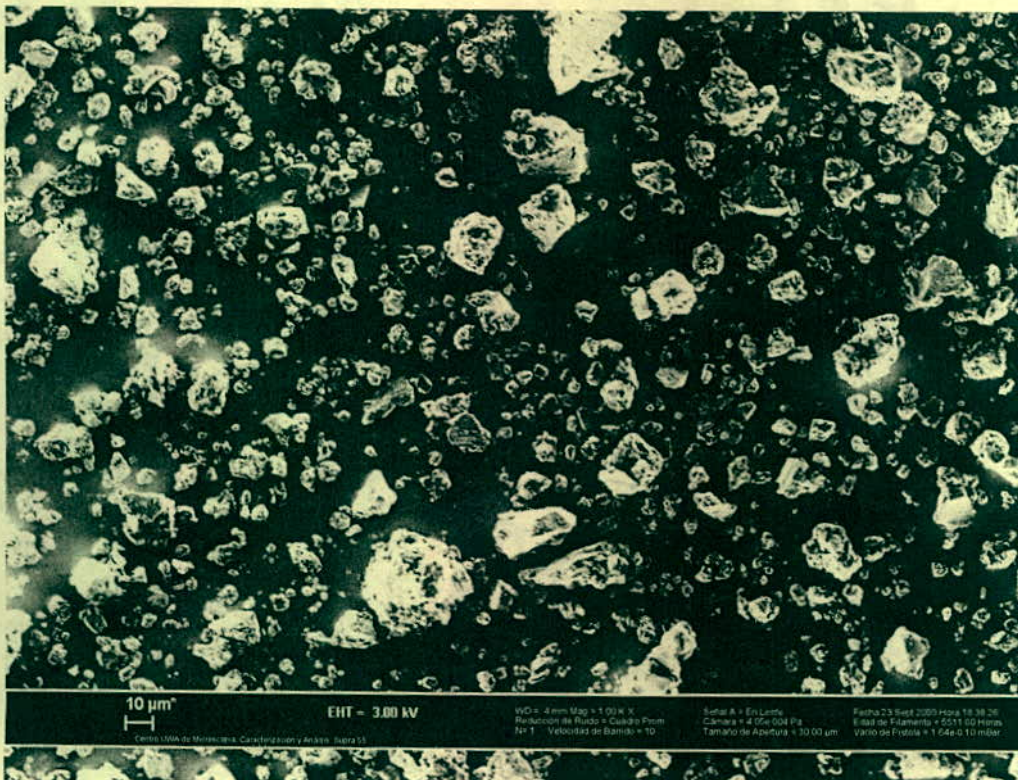


Figura 26

000279

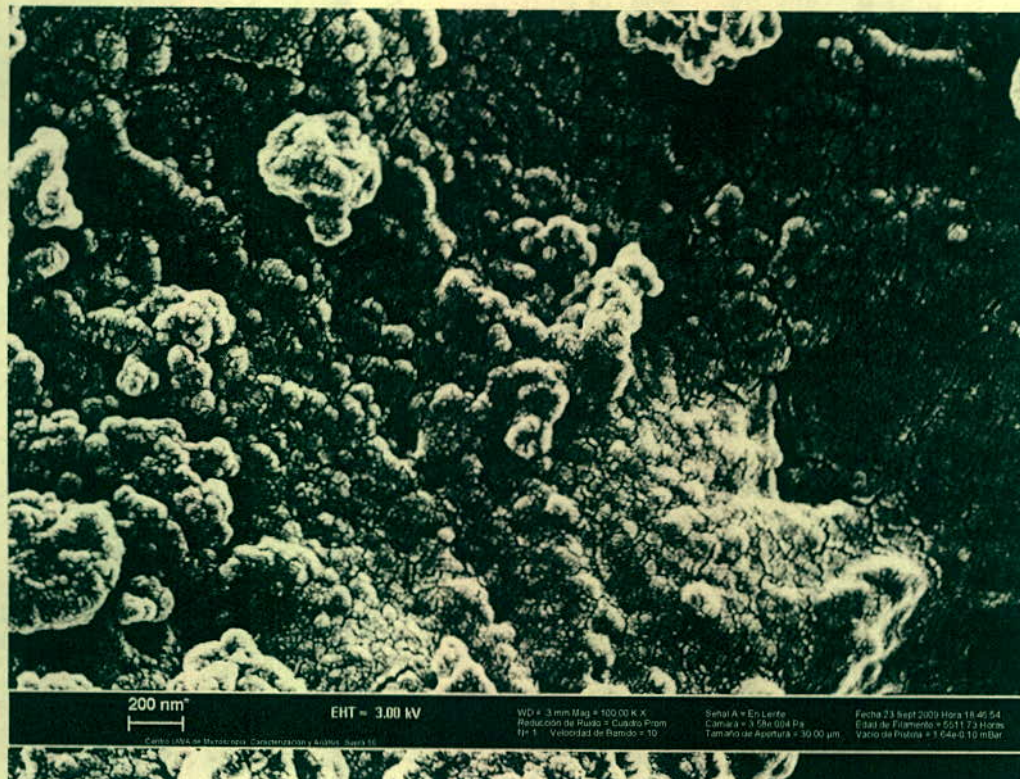


Figura 27

000280

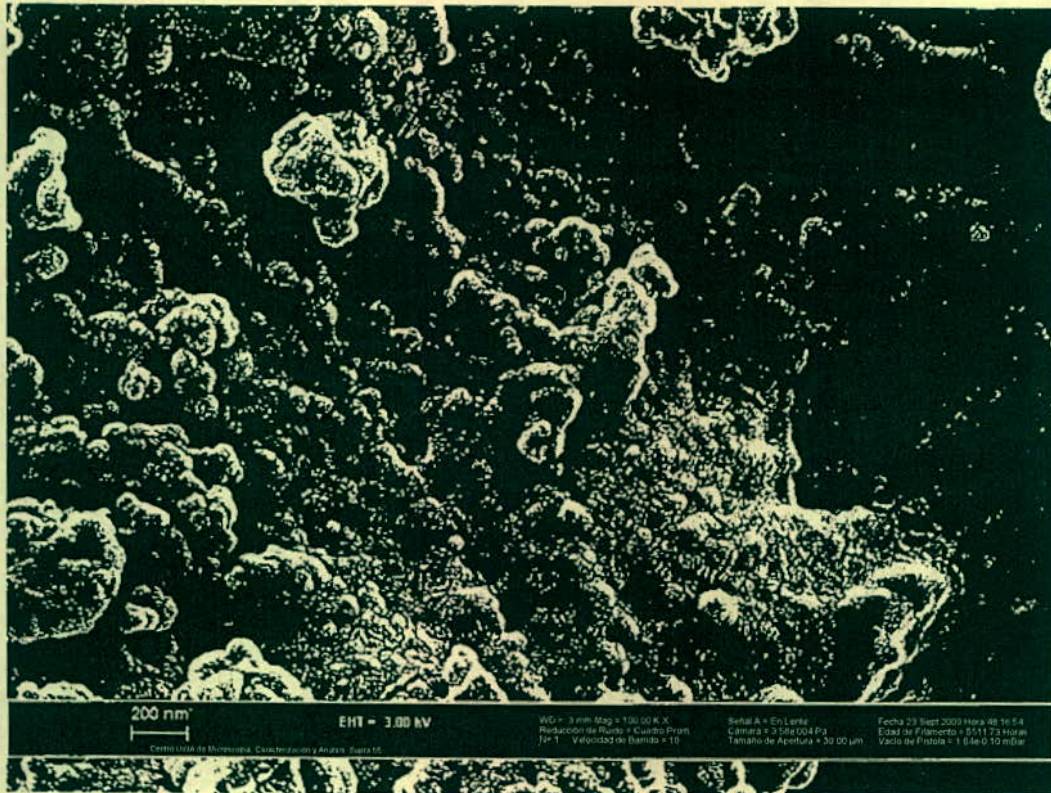


Figura 28

000281

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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



(10) International Publication Number
WO 2010/121323 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01)	A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)	A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)	A01N 57/20 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)	A61K 31/421 (2006.01)
A01N 39/04 (2006.01)	A61K 33/04 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)	A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)	A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/4709 (2006.01)
A01N 55/02 (2006.01)	A61K 38/13 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)	

(21) International Application Number:

PCT/AU2010/000467

(22) International Filing Date:

23 April 2010 (23.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2009901747	24 April 2009 (24.04.2009)	AU
61/172,300	24 April 2009 (24.04.2009)	US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DODD, Aaron [AU/AU]; 368/58 Cook Road, Centennial Park, New South Wales 2021 (AU). MEISER, Felix [DE/AU]; 7 Beecham Road, Mount Claremont, Western Australia 6010 (AU). RUSSELL, Adrian [AU/AU]; 139 Gladstone

Road, Rivervale, Western Australia 6103 (AU). NORRET, Marck [DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington, Western Australia 6070 (AU). BOSCH, H., William [US/US]; 237 Rodney Circle, Bryn Mawr, Pennsylvania 19010 (US).

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

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

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

Published:

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

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF COMMERCIAL NANOPARTICLE AND MICROPARTICLE POWDERS

(57) Abstract: The present invention relates to methods for producing nanoparticle and microparticle powders of a biologically active material which have improved powder handling properties making the powders suitable for commercial use using dry milling processes as well as compositions comprising such materials, medicaments produced using said biologically active materials in particulate form and/or compositions, and to methods of treatment of an animal, including man, using a therapeutically effective amount of said biologically active materials administered by way of said medicaments.

WO 2010/121323 A1

000282



No. 11-160610- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 16:03:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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