República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1013835-8 B1

(22) Data do Depósito: 23/04/2010

(45) Data de Concessão: 20/04/2021

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE MATERIAL BIOLOGICAMENTE ATIVO DE NANOPARTÍCULA E/OU MICROPARTÍCULA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO REFERIDO MATERIAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA, E, MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, DE UM PRODUTO VETERINÁRIO E DE UM PRODUTO AGRÍCOLA

(51) Int.Cl.: A61K 9/14; A61K 31/196; A61K 31/5415; A61K 31/53; A01N 39/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/04/2009 AU 2009901747; 24/04/2009 US 61/172,300.

(73) Titular(es): ICEUTICA PTY LTD.

(72) Inventor(es): AARON DODD; MARCK NORRET; FELIX MEISER; ADRIAN RUSSELL; WILLIAM H. BOSCH.

(86) Pedido PCT: PCT AU2010000467 de 23/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/121323 de 28/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/10/2011

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE PÓS DE NANOPARTÍCULA E DE MICROPARTÍCULA COMERCIAIS A presente invenção se refere aos métodos para produção de pós de nanopartículas e micropartículas de um material biologicamente ativo que possui propriedades aprimoradas de manuseio pulverulento tornando os pós adequados para o uso comercial utilizando processos de moagem a seco bem como composições compreendendo tais materiais, medicamento produzidos usando referidos materiais biologicamente ativos em forma particulada e/ou composições, e a métodos de tratamento de um animal, incluindo homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos referidos materiais biologicamente ativos administrados por meio dos referidos medicamentos.

“MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE MATERIAL BIOLOGICAMENTE ATIVO DE NANOPARTÍCULA E/OU MICROPARTÍCULA, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO REFERIDO MATERIAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA, E, MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, DE UM PRODUTO VETERINÁRIO E DE UM PRODUTO AGRÍCOLA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a métodos para a produção de nanopartículas e pó de micropartículas de um material biologicamente ativo utilizando processos de moagem a seco, bem como composições compreendendo tais materiais, medicamentos produzidos usando os referidos materiais biologicamente ativos em forma de partículas e/ou composições, e aos métodos de tratamento de um animal, incluindo o homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz do referidos materiais biologicamente ativos administrados por meio dos referidos medicamentos. As composições da presente invenção tem inesperadamente melhorado as propriedades de manuseio do pó em relação às composições feitas por técnicas convencionais, tornando-as vantajosas para uso em aplicações comerciais.

FUNDAMENTO

[002] A biodisponibilidade pobre é um problema significativo encontrado no desenvolvimento de composições nas indústrias terapêuticas, de cosméticos, agrícolas e de alimentos, especialmente aqueles materiais contendo um material biologicamente ativo que é pouco solúvel em água em pH fisiológico. Uma biodisponibilidade do material ativo é o grau em que o material ativo fica disponível para o tecido-alvo no corpo ou outro meio, após a administração sistêmica através, por exemplo, meio oral ou intravenoso. Muitos fatores afetam a biodisponibilidade, incluindo a forma de dosagem e a solubilidade e taxa de dissolução do material ativo.

[003] Em aplicações terapêuticas, os materiais pobremente e lentamente solúveis em água tendem a ser eliminados a partir do trato gastrointestinal antes de serem absorvidos para a circulação. Além disso, agentes ativos pouco solúveis tendem a ser desfavorecidos ou até mesmo perigoso para a administração intravenosa, devido ao risco de partículas do agente bloquearem o fluxo sanguíneo através dos capilares.

[004] Sabe-se que a taxa de dissolução de uma droga particulada vai aumentar com o aumento da área de superfície. Uma maneira de aumentar a

área de superfície é diminuir o tamanho de partícula. Conseqüentemente, os métodos de fazer drogas finamente divididas ou simensionadas têm sido estudados com o objetivo de controlar o tamanho e faixa de tamanho de partículas de droga para composições farmacêuticas.

[005] Por exemplo, as técnicas de moagem a seco têm sido usadas para reduzir o tamanho das partículas e, portanto, influenciar a absorção da droga. No entanto, na moagem a seco convencional o limite de finura é atingido, geralmente na região de cerca de 100 mícrons (100.000 nm), em tal ponto o material se torna bolo na câmara de moagem e impede qualquer diminuição adicional do tamanho de partícula. Alternativamente, a moagem úmida pode ser empregada para reduzir o tamanho da partícula, mas a floculação restringe o limite inferior do tamanho de partícula a cerca de 10 microns (10.000 nm). O processo de moagem úmida, no entanto, é passível de contaminação, levando a uma tendência na arte farmacêutica contra a moagem úmida. Outra técnica de moagem alternativa, moagem a jato de ar comercial, tem fornecido partículas que variam em tamanho médio de de no mínimo cerca de 1 a cerca de 50 microns (1.000-50.000 nm).

[006] Há várias abordagens atualmente utilizadas para formular agentes ativos pouco solúveis. Uma abordagem é preparar o agente ativo como um sal solúvel. Onde esta abordagem não pode ser empregada, abordagens alternativas (geralmente físicas) são empregadas para melhorar a solubilidade do agente ativo. Abordagens alternativas geralmente submetem o agente ativo às condições físicas que mudam as propriedades físicas e ou químicas do agente para melhorar sua solubilidade. Estes incluem tecnologias de processo, tais como micronização, modificação da estrutura de cristal ou polimórficas, desenvolvimento de soluções à base de óleo, uso de co-solventes, estabilizadores de superfície ou agentes complexantes, micro-emulsões, fluido super-crítico e produção de dispersões ou soluções sólidas. Mais de um desses processos pode ser usado em combinação para melhorar a formulação de um determinado material terapêutico. Muitas dessas abordagens comumente convertem uma droga em um estado amorfo, que geralmente leva a uma maior taxa de dissolução. No entanto, as abordagens de formulação que resultam na produção de material amorfo não são comuns em formulações comerciais devido a preocupações relacionadas com a estabilidade e o potencial de material para re-cristalizar.

[007] Estas técnicas para preparação de tais composições farmacêuticas tendem a ser complexas. A título de exemplo, uma dificuldade técnica principal encontrada com polimerização em emulsão é a remoção de contaminantes, tais como monômeros não reagidos ou iniciadores (que podem ter níveis indesejáveis de toxicidade), no final do processo de fabricação.

[008] Outro método de fornecimento de tamanho de partícula reduzido é a formação de microcápsulas de drogas farmacêuticas, tais técnicas incluem micronização, e polimerização e co-dispersão. Entretanto, estas técnicas sofrem de uma série de desvantagens, incluindo pelo menos a incapacidade de produzir partículas suficientemente pequenas, como as obtidas por moagem, e a presença de co-solventes e/ou contaminantes tais como monômeros tóxicos que são difíceis de remover, levando a processos de fabricação caros.

[009] Durante a última década, a intensa investigação científica tem sido realizada para melhorar a solubilidade de agentes ativos pela conversão dos agentes em pós ultra-finos por métodos tais como moagem e trituração. Estas técnicas podem ser usadas para aumentar a taxa de dissolução de um sólido particulado, aumentando a área de superfície total e diminuindo o tamanho médio de partícula.

[0010] A Patente US 6,634.576 divulga exemplos de moagem úmida de um substrato sólido, como um composto farmaceuticamente ativo, para produzir uma "co-mistura sinérgica".

[0011] O Pedido de Patente Internacional PCT/AU2005/001977 (Composição(ões) de Nanopartículas e Método para Síntese da mesma) descreve, entre outras coisas, um método compreendendo a etapa de contatar um composto precursor com um co-reagente sob condições de síntese mecanoquímica sendo que uma reação química de estado sólido solid-state entre o composto precursor e o co-reagente produz nanopartículas terapeuticamente ativas dispersas em uma matriz de transporte. A síntese mecanoquímica, conforme discutido no Pedido de Patente Internacional PCT/AU2005/001977, refere-se ao uso de energia mecânica para ativar, iniciar ou promover uma reação química, uma transformação de estrutura de cristal ou uma mudança de fase em um material ou uma mistura de materiais, por exemplo, por agitação de uma mistura de reação na presença de um meio de moagem para transferir a energia mecânica para a mistura de reação, e inclui, sem limitação "ativação mecanoquímica", "processamento mecanoquímico", "moagem reativa" e processos relacionados.

[0012] O Pedido de Patentes Internacional PCT/AU2007/000910 (Methods for the preparation of biologically compostos ativos na forma de nanoparticulado) descreve, entre outras coisas, um método para moagem a seco de raloxifeno com lactose e NaCl que produziu o raloxifeno nanoparticulado e sem problemas de agregação significativos.

[0013] Crítico para a comercialização bem-sucedida desse tipo de tecnologia é a habilidade de facilmente e economicamente processar os materiais para as formulações finais, tais como comprimidos ou cápsulas de gelatina dura. Muitas das tecnologias discutidas acima exigem que as partículas sejam produzidas em uma suspensão líquida tal que o processamento adicional caro e complicado é necessário para tornar comum as formulações secas, tais como comprimidos.

[0014] Algumas tecnologias, tais como micronização produzem o material em uma forma seca, mas as partículas têm inerentemente alta coesão e alta carga estática. Isto leva ao pobre fluxo de produto e alta propriedade de agregação. O produto não flui suavemente em recipientes (como cápsulas) e se agrega significativamente quando derramado. Ele também adere de forma significativa aos equipamentos e recipientes do processo, resultando assim em uma perda significativa de produto. Uma solução adotada pelo estado da técnica é ligar o material a um produto transportador ou dissolver o material em uma solução para melhorar o manuseio do produto, mas estas etapas acrescentam à despesa total de todo o processo.

[0015] Fukami et al (Fukami et al. A nanopartícula processing in solid state dramatically increases the cell membrane permeation of a cholesterol lowering drug, Probucol. Mol. Pharmaceutics, accepted April 1, 2009) descrevem um processo para a fabricação de nanopartículas de probucol que tem um número de limitações. Em primeiro lugar, as nanopartículas produzidas pelo processo de Fukami são pegajosas e difíceis de manusear. Em segundo lugar, para superar este problema as partículas tem que ser dispersas em água com revestimento em spray e sobre uma partícula transportadora. O processo de revestimento por spray, que utiliza quantidades significativas de energia, é caro e aumenta o custo global da fabricação.

[0016] A presente invenção fornece métodos para superar os problemas identificados pela técnica anterior, proporcionando um processo de moagem que produz nanopartículas ou micropartículas de um material biologicamente ativo

com características de manuseio de pó superiores às dos pós feitos por processos de redução de tamanho convencionais.

[0017] Uma limitação de muitos dos processos da técnica é que eles não são adequados para escala comercial.

[0018] A presente invenção fornece métodos para superar os problemas identificados pela técnica anterior, proporcionando um processo de moagem que produz pequenas partículas facilmente e economicamente, mesmo em escala comercial de alto volume.

[0019] Um exemplo de uma área terapêutica onde esta tecnologia poderia ser aplicada em é a área de manejo da dor aguda. Muitos medicamentos para a dor, como meloxicam (comercializado como Mobic® pela empresa farmacêutica Boehringer Ingelheim) fornecem alívio da dor para a dor crônica, mas devem ser tomados numa base diária para manter um nível terapêutico eficaz.

[0020] Meloxicam é uma droga pouco solúvel em água que é lentamente absorvida pelo corpo (Tmax é de 4-5 horas), assim um método, como a presente invenção que fornece a dissolução melhorada, provavelmente fornecerá a absorção muito mais rápida, resultando em um início mais rápido do efeito terapêutico. Meloxicam também tem uma meia vida longa (15-20 horas) o que significa que só precisa ser tomado uma vez por dia. Usando um método como a presente invenção, que proporciona absorção mais rápida, uma droga como o meloxicam, poderia ser transformada a partir de uma droga para dor crônica para uma droga da dor aguda. Para meloxicam isso forneceria uma medicação que poderia proporcionar alívio terapêutico para dor aguda, com a vantagem de alívio da dor prolongado ao longo de 24 horas.

[0021] Meloxicam também tem biodisponibilidade sub-ótima a 89% para uma cápsula oral, em comparação com uma forma de dosagem IV. Um componente desta biodisponibilidade sub ótima também é provável, devido à baixa solubilidade em água desta droga. Se a baixa solubilidade não contribui para esse biodisponibilidade sub ótima, a melhoria da dissolução desta droga com um método, como a presente invenção pode fornecer escopo para produzir uma forma de dosagem com uma dose ativa menor, enquanto continua a fornecer a dose terapêutica efetiva.

[0022] Embora o contexto da presente invenção seja discutido no contexto da melhoria das características de manuseio do pó dos materiais biologicamente ativos que são mal ou lentamente solúveis em água, as aplicações dos métodos

da presente invenção não estão limitados a tal, como é evidente a partir da seguinte descrição da invenção.

[0023] Além disso, embora o fundamento da presente invenção é amplamente discutido no contexto da melhoria das características de manuseio de pó dos compostos terapêuticos ou farmacêuticos, as aplicações dos métodos da presente invenção não são claramente limitados a tal. Por exemplo, como é evidente a partir da seguinte descrição, as aplicações dos métodos da presente invenção incluem mas não estão limitados a: compostos nutracêuticos e nutricionais, compostos medicinais complementares, aplicações terapêuticas veterinárias e aplicações de produtos químicos agrícolas, como pesticidas, fungicidas ou herbicidas .

[0024] Além disso uma aplicação da invenção atual seria a materiais que contêm um composto biologicamente ativo, tal como, mas não limitado a um composto terapêutico ou farmacêutico, um nutracêutico ou nutrientes, um produto medicinal complementar, como componentes ativos na planta ou outro material de ocorrência natural, um composto terapêutico veterinário ou um composto agrícola como um pesticida, fungicida ou herbicida. Exemplos específicos seriam a cúrcuma que contém a curcumina do composto ativo, ou semente de linho que contém os nutrientes ALA um ácidos graxos de omega 3. Como esses exemplos específicos indicam esta invenção pode ser aplicada, mas não limitada a, uma faixa de produtos naturais, como sementes, cacau e sólidos de cacau, café, ervas, especiarias, outros materiais vegetais ou alimentícios que contêm um composto biologicamente ativo. A aplicação desta invenção a estes tipos de materiais permitiria uma maior disponibilidade do composto ativo nos materiais quando utilizados na aplicação relevante. Por exemplo, quando o material sujeito a esta invenção é ingerido oralmente o ativo seria mais biodisponível.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0025] Em um aspecto, a presente invenção é direcionada para a descoberta inesperada de um processo de moagem a seco para a produção de pequenas partículas de um material, sendo que os pós feitos pelo processo de moagem a seco da presente invenção têm características de manuseio de pó que são superiores às dos pós feitos por processos convencionais de redução de tamanho. Em uma forma preferida da invenção, o material é um material biologicamente ativo. Em um aspecto surpreendente isso pode ser feito em escala comercial. Em um aspecto surpreendente o tamanho das partículas produzidas pelo processo é igual a ou menor que 10.000nm. Em um aspecto surpreendente o

tamanho das partículas produzidas pelo processo é igual a ou menor que 5.000 nm. Em um aspecto surpreendente o tamanho das partículas produzidas pelo processo é igual a ou menor que 2000nm. Em outro aspecto surpreendente o tamanho das partículas produzidas pelo processo é igual a ou menor que 1000nm. Em outro aspecto surpreendente a cristalinidade do material ativo é inalterada ou não substancialmente alterada.

[0026] Assim, em um primeiro aspecto, a invenção compreende um método para produzir nanopartículas e/ou material microparticulado biologicamente ativo com características de manuseio de pó superiores às dos pós feitos por processos convencionais de redução de tamanho sendo que o referido método compreende as etapas de moagem a seco de um material biologicamente ativo sólido e uma matriz moável de moagem em um moinho compreendendo uma pluralidade de corpos de moagem, por um período de tempo suficiente para produzir partículas do material biologicamente ativo dispersas em pelo menos um material de trituração parcialemente moído. De preferência o material biologicamente ativo tem um tamanho de partícula menor que 10.000 nm.

[0027] De preferência, as características de manuseio do pó do material biologicamente ativo produzidos por esta invenção são superiores às características de manuseio do pó de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem característica de fluxo de produto superior em comparação à característica de fluxo de produto de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma carga estática inferior em comparação à carga estática de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem um perfil de coesividade inferior em comparação ao perfil de coesividade de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma propensidade inferior para agregação em comparação à propensidade para agregação de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta

invenção tem propensidade inferior para aderência a outros materiais em comparação com a propensidade para aderência de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uniformidade aumentada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem níveis reduzidos de poeira em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem reologia melhorada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem segregação reduzida em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem densidade de volume aumentada ou densidade do volume aproveitada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem fluxo de pós superior como definido pela razão de Hausner ou índice de Carr em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem compressibilidade inferior em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem permeabilidade melhorada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma energia de ignição de mínio superior em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem razões de fluxo de funil

superiores em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem diâmetro de orifício crítico menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem ângulo de repouso menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem ângulo de repouso dinâmico menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional.

[0028] Em um segundo aspecto, a invenção compreende um método para produzir uma mistura contendo nanopartícula e/ou micropartículas do material biologicamente ativo com características de manuseio de pó superiores a uma mistura feita por métodos convencionais, sendo que o referido método compreende as etapas de moagem a seco de um material biologicamente ativo sólido e uma matriz moável de moagem em um moinho compreendendo uma pluralidade de corpos de moagem, por uma período de tempo suficiente para produzir partículas do material biologicamente ativo dispersas em pelo menos um material de trituração parcialmente moído . Em uma modalidade, a mistura tem um tamanho de partícula médio, determinado em uma base de volume de partícula, igual ou maior do que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 20.000nm, 15,000nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm e 2000nm. Em outra modalidade, a mistura tem um tamanho de partícula médio, determinado em uma base de volume de partícula igual ou menor que 50 micron. Em outra modalidade, a mistura tem um volume ponderado médio (D4,3) igual ou maior do que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 40.000nm, 30.000nm, 20.000nm, 15,000nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm e 5000nm. Em outra modalidade, a mistura tem um volume ponderado médio (D4,3) igual ou menor que 70 micron. Em outra modalidade, a porcentagem de partículas na mistura, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: maior que 2 micron (%>2 micron) é selecionada a partir do grupo 50 %, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% e 95 %; maior que 10 micron (%>10 micron) é selecionada a partir do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%,

70%, 80%, 85%, 90% e 95 %;igual a ou menor que 20 micron (%<20 micron) é selecionada a partir do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 %.

[0029] Em outra modalidade preferida, o tamanho de partícula médio do material biologicamente ativo, determinado em uma base de número de partícula, é igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho de partícula médio é igual ou maior que 25nm.

[0030] Em outra modalidade preferida, as partículas do material biologicamente ativo tem um tamanho médio de partícula, determinado em uma base de volume de partícula, igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em 20.000nm, 15.000nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho médio de partícula do material biologicamente ativo é igual ou maior que 25nm. De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 20.000nm (% < 20.000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 10.000nm (% < 10.000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 5000nm (% < 5000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 2000nm (% < 2000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 1000nm (% < 1000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 500nm (% < 500 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%,

40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 300nm (% < 300 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 200nm (% < 200 nm). De preferência, o Dx da distribuição de tamanho de partícula, como medido em uma base de volume de partícula, é selecionado a partir do grupo consistindo em menor que ou igual a 10.000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm, e 100 nm; sendo que x é maior que ou igual a 90.

[0031] Em outra modalidade preferida, o perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: pelo menos 50% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 60% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 70% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 75% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 85% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 90% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 95% do material biologicamente ativo é cristalino e pelo menos 98% do material biologicamente ativo é cristalino. Mais de preferência, o perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo é substancialmente igual ao perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo antes do material ser submetido ao método como descrito aqui.

[0032] Em outra modalidade preferida, o teor amorfo do material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: menos que 50% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 40% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 30% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 25% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 15% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 10% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 5% do material biologicamente ativo é amorfo e menos que 2% do material biologicamente ativo é amorfo. De preferência, o material biologicamente ativo não tem aumento significativo no teor amorfo após a submissão do material ao método como descrito aqui.

[0033] Em outra modalidade preferida, o período de tempo de moagem é uma faixa selecionada a partir do grupo consistindo em: entre 10 minutos e 2 horas, entre 10 minutos e 90 minutos, entre 10 minutos e 1 hora, entre 10 minutos e 45 minutos, entre 10 minutos e 30 minutos, entre 5 minutos e 30 minutos, entre

5 minutos e 20 minutos, entre 2 minutos e 10 minutos, entre 2 minutos e 5 minutos, entre 1 minutos e 20 minutos, entre 1 minuto e 10 minutos, e entre 1 minuto e 5 minutos.

[0034] Em outra modalidade preferida, o meio de moagem é selecionado a partir do grupo consistindo em: cerâmicas, vidros, polímeros, ferromagnéticos e metais. De preferência, o meio de moagem é bolas de aço tendo um diâmetro selecionado a partir do grupo consistindo em: entre 1 e 20 mm, entre 2 e 15 mm e entre 3 e 10 mm. Em outra modalidade preferida, o meio de moagem é bolas de óxido de zircônio tendo um diâmetro selecionado a partir do grupo consistindo em: entre 1 e 20 mm, entre 2 e 15 mm e entre 3 e 10 mm. De preferência, o aparelho de moagem a seco é um moinho selecionado a partir do grupo consistindo em: moinhos atritores (horizontal ou vertical), moinho de nutação, moinhos de torre, moinhos de pérola**,** moinhos planetários, moinhos vibratórios, moinhos vibratórios excêntricos, moinhos em esfera do tipo dependente da gravidade, moinhos de haste**,** moinhos rolantes e moinhos trituradores. De preferência, o meio de moagem dentro do aparelho de moagem é mecanicamente agitado por 1, 2 ou 3 eixos de rotação. De preferência, o método é configurado para produzir o material biologicamente ativo de um modo contínuo.

[0035] De preferência, a quantidade combinada total do material biologicamente ativo e matriz de moagem no moinho em qualquer dado momento é igual ou maior que uma massa selecionada a partir do grupo consistindo em: 200 gramas, 500 gramas, 1 kg, 2kg, 5kg, 10kg, 20kg, 30kg, 50kg, 75kg, 100kg, 150kg, 200kg. De preferência, a quantidade combinada total do material biologicamente ativo e matriz de moagem é menor que 2000kg.

[0036] Em outra modalidade preferida, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamento de sementes, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos complementares, produtos naturais, vitaminas, nutrientes, produtos nutracêuticos, ativos farmacêuticos, biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucléicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentares e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem desses. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: drogas anti-obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, anti-fúngicos, terapias de oncologia, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NSAIDs e COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos,

antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásticos, imunosupressores, agentes anti-tiróide, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores do receptor alfa-adrenérgico, agentes de bloqueio do bete-adrenoreceptor, produtos do sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meio de contraste, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagem de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeo, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina da paratiróide e bifosfonatos, prostaglandinas, radio-farmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agentes anti-alérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes de tiróide, vasodilatadores, e xantinas. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona e estradiol ou qualquer sal ou derivados dos mesmos.

[0037] Em outra modalidade preferida, a matriz de moagem é um material único ou é uma mistura de dois ou mais materiais em qualquer proporção. De preferência, o material único ou uma mistura de dois ou mais materiais é selecionada a partir do grupo consistindo em: manitol, sorbitol, isomalt, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucose, frutose, manose, galactose, lactose anidra, lactose monoidrato, sacarose, maltose, trealose, maltodextrinaa, dextrinaa, inulina, dextratos, polidextrose, amido, farinha de trigo, farinha de milho, farinha de arroz, amido de arroz, farinha de tapioca, amido de tapioca, farinha de batata, fécula de batata, outras farinhas e amidos, leite em pó, leite em pó desnatado, outros sólidos de leite e outros derivados, farinha de soja, farelo de soja ou outros produtos de soja, celulose, celulose microcristalina, materiais co-misturados à base de celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado (ou parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico de ácido maleico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sódio, tartarato de sódio, malato de sódio, ascorbato de sódio, citrato de potássio, tartarato de potássio, malato de potássio, ascorbato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio e carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de sódio, cloreto de sódio,

metabissulfito de sódio, tiossulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alume de potássio, cloreto de potássio, sulfato de hidrogênio de sódio, hidróxido de sódio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrogênio, cloreto de amônio, cloridrato de metilamina, brometo de amônio, sílica, sílica térmica, alumina, dióxido de titânio, talco, giz, mica, caulim, bentonita, hectorita, trissílicato de magnésio, materiais à base de argila ou de sílicatos de alumínio, lauril sulfato de sódio, sulfato estearílico de sódio, sulfato cetílico de sódio, sulfato cetoestearílico de sódio, docusato de sódio, desoxicolato de sódio, N-lauroilsarcosina sal sódico, monoestearato de glicerila, diestearato de glicerol, palmitostearato de glicerila, behenato de glicerila, caprilato de glicerila, oleato de glicerila, cloreto de benzalcônio, CTAB, CTAC, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetilpiridínio, cloreto de benzetônio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxâmero 188, poloxâmero 338, poloxâmero 407, éter polioxil 2 estearílico, éter polioxil 100 estearílico, éter polioxil 20 estearílico, éter polioxil 10 estearílico, éter polioxil 20 cetílico, polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 61, polissorbato 65, polissorbato 80, polioxil óleo de rícino 35, polioxil óleo de rícino 40, polioxil óleo de rícino 60, polioxil óleo de rícino 100, polioxil óleo de rícino 200, polioxil 40 óleo de rícino hidrogenado, polioxil 60 óleo de rícino hidrogenado, polioxil 100 óleo de rícino hidrogenado, polioxil 200 óleo de rícino hidrogenado, álcool cetoestearílico, macrogel hidroxiestearato 15, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, palmitato de sacarose, estearato de sacarose, diestearato de sacarose, laurato de sacarose, ácido glicocólico, glicolato de sódio , ácido cólico, colato de sódio, desoxicolato de sódio, ácido deoxicólico, taurocolato de sódio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sódio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato, dodecilbenzeno sulfonato de cálcio, dodecilbenzeno sulfonato de sódio, diisopropil naftalenosulfonato, eritritol diestearato, naftaleno sulfonato formaldeído condensado, nonilfenol etoxilado (poe-30), tristirilfenol etoxilado, polioxietileno (15) seboalquilaminas, alquil naftaleno sulfonato de sódio, alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado, alquil benzeno sulfonato de sódio, isopropil naftaleno sulfonato de sódio, metil naftaleno formaldeído sulfonato de sódio, n-butil naftaleno sulfonato de sódio, álcool tridecílico etoxilado (poe-18), trietanolamina isodecanol fosfato éster,

trietanolamina tristirifosfato éster, tristirilfenol sulfato etoxilado, bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas. De preferência, a concentração do material único (ou primeiro) é selecionada a partir do grupo consistindo em: 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. De preferência, a concentração do segundo ou material subsequente é selecionada a partir do grupo consistindo em: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, of 5 – 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 -30% p/p, 10 -20% p/p, 20 - 40% p/p, ou 20 - 30% p/p ou se o segundo ou material subsequente é um surfactante ou polímero solúvel em água a concentração é selecionada a partir 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% e 1% p/p.

[0038] De preferência, a matriz de moagem é selecionada a partir do grupo consistindo em:

(a) lactose monoidrato ou lactose monoidrato combinada com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: xilitol; lactose anidra; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato

éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas

(b) lactose anidra ou lactose anidra combinada com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; xilitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(c) manitol ou manitol combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; xilitol; lactose anidra; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100

estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(d) Sacarose ou sacarose combinada com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado;

alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(e) Glucose ou glucose combinada com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(f) Cloreto de sódio ou cloreto de sódio combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-

estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(g) xilitol ou xilitol combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato

formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(h) Ácido tartárico ou ácido tartárico combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(i) celulose microcristalina ou celulose microcristalina combinada com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; xilitol; lactose anidra; manitol; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim;

carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(j) Caulim combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; xilitol; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; talco; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno

sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

(k) Talco combinado com pelo menos um material selecionado do grupo consistindo de: lactose monoidrato; xilitol; lactose anidra; manitol; celulose microcristalina; sacarose; glucose; cloreto de sódio; caulim; carbonato de cálcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trissódico dihidratado; ácido D,L-málico; sulfato de sódio pentano; sulfato de sódio octadecil; Brij700; Brij76; N-lauroil sacrosina de sódio; lecitina; docusato de sódio; polioxil-40-estearato; Aerosil R972 sílica coloidal; lauril sulfato de sódio ou outros surfactantes alquil sulfato com um comprimento de cadeia entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 40 estearato, lauril sulfato de sódio e polietilenoglicol 100 estearato, lauril sulfato de sódio e PEG 3000, lauril sulfato de sódio e PEG 6000, lauril sulfato de sódio e PEG 8000, lauril sulfato de sódio e PEG 10000, lauril sulfato de sódio e Brij700, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 407, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 338, lauril sulfato de sódio e poloxâmero 188; poloxâmero 407, poloxâmero 338, poloxâmero 188, alquila naftaleno sulfonato condensado/mistura de lignosulfonato; dodecilbenzeno sulfonato de cálcio (ramificado); diisopropil naftalenosulfonato; eritritol diestearato; ácidos dodecilbenzênico sulfônicos lineares e ramificados; naftaleno sulfonato formaldeído condensado; nonilfenol etoxilado, POE-30; ésteres de fosfato, tristirilfenol etoxilado, ácido livre; polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquil naftaleno sulfonato de sódio; alquil naftaleno sulfonato de sódio condensado; alquil benzeno sulfonato de sódio; isopropil naftaleno sulfonato de sódio; metil naftaleno de sódio; sulfonato de formaldeído; sal de sódio de n-butil naftaleno sulfonato; álcool tridecílico etoxilado, POE-18; trietanolamina isodecanol fosfato éster; trietanolamina tristirifosfato éster; tristirilfenol sulfato etoxilado; bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas

[0039] De preferência, a matriz de moagem é selecionada a partir do grupo consistindo em: um material considerado por ser Geralmente Considerado como Seguro (GRAS) para produtos farmacêuticos; um material considerado aceitável para uso em uma formulação agrícola; e um material considerado aceitável para uso em uma formulação veterinária.

[0040] Em outra modalidade preferida, um auxiliar de moagem ou combinação de auxiliares de moagem é usada. De preferência, o auxiliar de moagem é selecionado a partir do grupo consistindo em: sílica coloidal, um surfactante, um polímero, um ácido esteárico e derivados dos mesmos. De preferência, o surfactante é selecionado a partir do grupo consistindo em: alquil éteres de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, polietileno glicóis (PEG), poloxâmeros, poloxaminas, surfactantes a base de sarcosina, polisorbatos, alcoóis alifáticos, sulfatos de alquil e aril, sulfatos de poliéter de alquil e aril e outros surfactantes de sulfato, surfactantes a base de trimetil amônio, lecitina e outros fosfolipídeos, sais biliares, derivados de óleo de ricínio de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, Ésteres de ácido graxo de Sorbitano, Ésteres de ácido graxo de Sacarose, alquil glucopiranosídeos, alquil maltopiranosídeos, ésteres de ácido graxo de glicerol, Ácidos Sulfônicos de Alquil Benzeno, Ácidos Carboxílicos de Alquil Éter, Ésteres de Fosfato de alquil e aril, Ésteres de Sulfato de alquil e aril, Ácidos alquil e aril sulfônicos, Ésteres de Fosfatos de Alquil Fenol, Ésteres de Sulfatos de Alquil Fenol, Foslfatos de Alquil e Aril, Polissacarídeos de Alquil, Etoxilatos de Alquilamina, Condensados de formaldeído de Sulfonatos de Alquil-Naftaleno, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Álcool de Ceto-Oleil, Sulfonatos de Naftaleno Condensados, Sulfonatos de Dialquil e Alquil Naftaleno, Di-alquil Sulfosuccinatos, Nonifenóis Etoxilados, Ésteres de Etileno Glicol, Alcoxilatos de Álcool Gorduroso, Tallowalquilaminas hidrogenadas, Mono-alquil Sulfosucinamatos, Nonil-Fenol Etoxilatos, Taurato de N-metil de Oleil de Sódio, Tallowalquilaminas, ácidos sulfônicos de dodecilbenzeno lineares ou ramificados.

[0041] De preferência, o surfactante é selecionado a partir do grupo consistindo em: sulfato de lauril sódio, sulfato de estearil de sódio, sulfato de cetril de sódio, sulfato de cetostearil de sódio, docusato de sódio, deoxicolato de sódio, sal de sódio de N-lauroilsarcosina, monostearato de gliceril, distearato de glicerol, palmitostearato de gliceril, gliceril beenato, caprilato de gliceril, oleato de gliceril, cloreto de benzalcônio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloreto de cetilpirídinio, brometo de cetilpirídinio, cloreto de benzetônio, estearato de PEG 40, estearato de PEG

100, poloxâmero 188, poloxâmero 407, poloxâmero 338, éter de polioxil 2 estearil, éter de estearil polioxil 100, éter de estearil polioxil 20, éter de estearil polioxil 10, éter de cetil polioxil 20, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, óleo de ricínio de polioxil 35, óleo de ricínio de polioxil 40, óleo de ricínio de polioxil 60, óleo de ricínio de polioxil 100, óleo de ricínio de polioxil 200, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 40, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 60, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 100, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 200, cetostearil álcool, macrogel 15 hidroxistearato, monopalmiato de sorbitano, monostearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, Palmitato de Sacarose, Estearato de Sacarose, Diestearato de Sacarose, Laurato de sacarose, Ácido glicólico, glicolato de sódio, Ácido cólico, Colato de sódio, Deoxicolato de sódio, Ácido deoxicólico, Taurocolato de sódio, ácido taurocólico, Taurodeoxicolato de sódio, ácido taurodeoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mistura de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato, Sulfonato de DOdecilbenzeno de Cálcio, Sulfonato de Dodecilbenzeno de Sódio, Naphtaenosulfonato de Diisopropil , distearato de eritritol, Condensado de Formaldeído de Sulfonato de Naftaleno, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, Tallowalquilaminas de Polioxietileno (15) , sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de alquilbenzeno de sódio, sulfonato de isopropil naftaleno de sódio, Sulfonato de Formaldeído de Metil Naftaleno de Sódio, sulfonato de n-butil naftaleno de sódio, etoxilato de tridecil álcool (poe-18), Éster de fosfato de isodecanol de trieranolamina, Éster de tristirilfosfato de trieranolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

[0042] De preferência o polímero é selecionada a partir da lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), polivinilálcool, Polímeros a base de ácido acrílico e copolímeros de ácido acrílico.

[0043] De preferência, o auxiliar de moagem tem uma concentração selecionada a partir do grupo consistindo em: 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% e 1% p/p.

[0044] Em outra modalidade preferida da invenção, um agente facilitador é usado ou combinação de agente facilitadores é usada. De preferência, o agente facilitador é selecionado a partir do grupo consistindo em: surfactantes, polímeros,

agentes de ligação, agentes de preenchimento, agentes lubrificantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampões, agentes umectantes, disintegrantes, agentes efervecentes, agentes que podem fazer parte de um medicamento, incluindo uma forma de dose sólida ou uma formulação de inalação de pó seco e outro material necessário para entrega de droga específica. De preferência, o agente facilitador é adicionado durante a moagem a seco. De preferência, o agente facilitador é adicionado a moagem a seco a um período selecionado a partir do grupo consistindo em: com 1-5 % do tempo de moagem total restante, com 1-10 % do tempo de moagem total restante, com 1-20 % do tempo de moagem total restante, com 1-30 % do tempo de moagem total restante, com 2-5% do tempo de moagem total restante, com 2-10% do tempo de moagem total restante, com 5-20% do tempo de moagem total restante e com 5-20% do tempo de moagem total restante. De preferência, o disintegrante é selecionado a partir do grupo consistindo em: PVP reticulado, carmelose reticulada e glicolato de amido de sódio. De preferência, o agente facilitador é adicionado ao material biologicamente ativo moído e matriz de moagem e processado ainda em um processo de mecanofusão. A moagem por mecanofusão faz com que a energia mecânica seja aplicada ao pós ou misturas de partículas na faixa de micrometro e nanometro.

[0045] As razões para incluir agentes facilitadores incluem, mas não estão limitadas a fornecer melhor dispersibilidade, controle de aglomeração, a liberação ou retenção das partículas ativas a partir da matriz de entrega. Exemplos de agentes facilitadores incluem, mas não estão limitados a PVP reticulado (crospovidona), carmelose reticulada (croscarmelose), glicolato de amido de sódio, Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 e Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, fumarato de estearil de sódio, lactilato de estearil de sódio, estearato de zinco, estearato de sódio ou estearato de lítio, outros ácidos graxos em estado sólido como ácido oléico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido erúcico, ácido beênico, ou derivados (como ésteres e sais), Aminoácidos como leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame ou acesulfame K. Em um aspecto preferido da fabricação desta formulação o agente facilitador é adicionado à mistura moída do material biologicamente ativo e co-matriz de moagem e processado ainda em outro dispositivo de moagem como Mecanofusão, Ciclomistura**,** ou moagem por impacto como moagem com esfera, moagem a jato, ou moagem usando um homogeneizador de alta pressão, ou

combinações dos mesmos. Em um aspecto altamente preferido o agente facilitador é adicionado à moagem da mistura do material biologicamente ativo e co-matriz de moagem algum tempo antes do fim do processo de moagem.

[0046] Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada e sulfatos de alquil. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e sulfato de lauril sódio. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada e sulfatos de poliéter. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 40.De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 100. Em outra modalidade preferida a indometacina é moída com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidina. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada e sulfonatos de alquil. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada e um surfactante. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e lecitina. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e n-

lauroil sarcosina de sódio. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e PEG 6000. Em outra formulação preferida a indometacina é moída com lactose monoidratada e sílica. De preferência, a indometacina é moída com lactose monoidratada e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol e sulfatos de alquil. De preferência, a indometacina é moída com manitol e sulfato de lauril sódio. De preferência, a indometacina é moída com manitol e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, A indometacina é moída com manitol, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência, a indometacina é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, A indometacina é moída com manitol e sulfatos de poliéter. De preferência, a indometacina é moída com manitol e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a indometacina é moída com manitol e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida a indometacina é moída com manitol e polivinil-pirrolidina. De preferência, a indometacina é moída com manitol e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol e sulfonatos de alquil. De preferência, a indometacina é moída com manitol e docusato de sódio.

Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol e um surfactante. De preferência, a indometacina é moída com manitol e lecitina. De preferência, a indometacina é moída com manitol e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência, a indometacina é moída com manitol e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência, a indometacina é moída com manitol e PEG 6000. Em outra formulação preferida a indometacina é moída com manitol e sílica. De preferência, a indometacina é moída com manitol e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a indometacina é moída com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.

[0047] Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sulfatos de alquil. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sulfato de lauril sódio. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sulfatos de poliéter. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 100. Em outra modalidade

preferida o naproxeno é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidina. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sulfonatos de alquil. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e docusato de sódio.Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada e um surfactante. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e lecitina. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e PEG 6000. Em outra formulação preferida o naproxeno é moído com lactose monoidratada e sílica. De preferência o naproxeno é moído com lactose monoidratada e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol e sulfatos de alquil. De preferência, o naproxeno é moído com manitol e sulfato de lauril sódio. De preferência o naproxeno é moído com manitol e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o naproxeno é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol e sulfatos de poliéter. De preferência

o naproxeno é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o naproxeno é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 100. Em outra modalidade preferida o naproxeno é moído com manitol e polivinil-pirrolidina. De preferência o naproxeno é moído com manitol e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol e sulfonatos de alquil. De preferência o naproxeno é moído com manitol e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol e um surfactante. De preferência o naproxeno é moído com manitol e lecitina. De preferência o naproxeno é moído com manitol e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o naproxeno é moído com manitol e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o naproxeno é moído com manitol e PEG 6000. Em outra formulação preferida o naproxeno é moído com manitol e sílica. De preferência o naproxeno é moído com manitol e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o naproxeno é moído com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.

[0048] Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sulfatos de alquil. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sulfato de lauril sódio. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência o diclofenaco é moído com lactose

monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sulfatos de poliéter. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidina. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sulfonatos de alquil. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e um surfactante. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e lecitina. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e PEG 6000. Em outra formulação preferida o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e sílica. De preferência o diclofenaco é moído com lactose monoidratada e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol e sulfatos de alquil. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e sulfato de lauril sódio. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o diclofenaco é moído

com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o diclofenaco é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol e sulfatos de poliéter. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 40 De preferência o diclofenaco é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida o diclofenaco é moído com manitol e polivinil-pirrolidina. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol e sulfonatos de alquil. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol e um surfactante. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e lecitina. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e PEG 6000. Em outra formulação preferida o diclofenaco é moído com manitol e sílica. De preferência o diclofenaco é moído com manitol e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o diclofenaco é moído com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.

[0049] Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada e sulfatos de alquil. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e sulfato de lauril sódio. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de

lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e a solidpolietileno glicol. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, O meloxicam é moído com lactose monoidratada e sulfatos de poliéter. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida o meloxicam é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidina. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada e sulfonatos de alquil. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada e um surfactante. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e lecitina. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e PEG 6000. Em outra formulação preferida o meloxicam é moído com lactose monoidratada e sílica. De preferência o meloxicam é moído com lactose monoidratada e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol e sulfatos de alquil. De preferência o meloxicam é moído com manitol e sulfato de lauril sódio. De preferência o meloxicam é moído com manitol e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, O meloxicam é moído com manitol, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De

preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência o meloxicam é moído com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, O meloxicam é moído com manitol e sulfatos de poliéter. De preferência o meloxicam é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 40. De preferência o meloxicam é moído com manitol e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida o meloxicam é moído com manitol e polivinil-pirrolidina. De preferência o meloxicam é moído com manitol e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol e sulfonatos de alquil. De preferência o meloxicam é moído com manitol e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol e um surfactante. De preferência o meloxicam é moído com manitol e lecitina. De preferência o meloxicam é moído com manitol e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência o meloxicam é moído com manitol e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência o meloxicam é moído com manitol e PEG 6000. Em outra formulação preferida o meloxicam é moído com manitol e sílica. De preferência o meloxicam é moído com manitol e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, o meloxicam é moído com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio.

[0050] Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e sulfatos de alquil. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e sulfato de lauril sódio. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e sulfato de octadecil sódio. Em outra

modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e sulfatos de poliéter. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e estearato de polietileno glicol 100. Em outra modalidade preferida metaxalona é moída com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidina. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e sulfonatos de alquil. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e um surfactante. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e lecitina. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e PEG 6000. Em outra formulação preferida metaxalona é moída com lactose monoidratada e sílica. De preferência, a metaxalona é moída com lactose monoidratada e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade

preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de sódio, poloxâmero 407 e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com lactose monoidratada, bicarbonato de potássio, poloxâmero 407 e sulfato de lauril sódio.

[0051] Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol e sulfatos de alquil. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e sulfato de lauril sódio. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e sulfato de octadecil sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, sulfatos de alquil e outro surfactante ou polímeros. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e sulfatos de poliéter. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 40. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e estearato de polietileno glicol 100. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e um poloxâmero. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 407. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 338. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e poloxâmero 188. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e um polietileno glicol sólido. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 6000. De preferência, a metaxalona é moída com manitol, sulfato de lauril sódio e polietileno glicol 3000. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol e sulfatos de poliéter. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e estearato de polietileno glicol 40 De preferência, a metaxalona é moída com manitol e estearato de polietileno glicol 100 Em outra modalidade preferida metaxalona é moída com manitol e polivinil-pirrolidina. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e polivinil-pirrolidona com um peso molecular aproximado de 30.000-40.000. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol e sulfonatos de alquil. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e docusato de sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol e um surfactante. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e lecitina. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e n-lauroil sarcosina de sódio. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e

surfactantes de polietileno alquil éter. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e PEG 6000.Em outra formulação preferida metaxalona é moída com manitol e sílica. De preferência, a metaxalona é moída com manitol e silica coloidal Aerosil R972. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, ácido tartárico e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, bicarbonato de sódio e sulfato de lauril sódio e Poloxâmero 407. Em outra modalidade preferida, a metaxalona é moída com manitol, bicarbonato de potássio e sulfato de lauril sódio e Poloxâmero 407.

[0052] Em outra modalidade preferida, as partículas tem um volume ponderado médio (D4,3), determinado em uma base de volume de partícula, igual ou maior do que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 5000nm, 10.000nm, 15,000nm, 20.000 nm, 25,000 nm, 35,000 nm, 40.000 nm e 50.000nm.

[0053] Em outra modalidade preferida, a característica de manuseio de pó é uma característica selecionada a partir do grupo consistindo em: propriedade de fluxo, carga estática, propriedade de agregação, uniformidade do conteúdo, uniformidade do conteúdo após segregação, propriedade de aderência, coesividade, nível de poeira, reologia do pó, propriedade de segregação, densidade do volume, densidade do volume aproveitada, fluxo do pó, ângulo de repouso, compressibilidade, permeabilidade e propriedade de ignição de mínio. Em outra modalidade preferida, a uniformidade do conteúdo e/ou uniformidade do conteúdo após segregação do material biologicamente ativo através da mistura varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1 %, 0.2%, 0,3 %, 0,4 %, 0,5% 0,75%, 1.0 %, 1,5 %, 2.0 % , 3.0%, 4.0% e 5.0%. Em outra modalidade preferida a propriedade estática é selecionada a partir do grupo consistindo em: 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 e menor que 0,1 nC/g. Em outra modalidade preferida, o material biologicamente ativo e/ou mistura contendo material biologicamente ativo tem propensidade inferior para aderência a outros materiais como, mas não limitado a aço inoxidável, vidro, plástico, polietileno e polipropileno em comparação com a propensidade para aderência de

um material biologicamente ativo e/ou mistura com o mesmo, similar ou maior tamanho de partícula do material biologicamente ativo fabricado usando um processo convencional.

[0054] Em um terceiro aspecto da invenção compreende um material biologicamente ativo produzido pelo método descrito aqui e composição compreendendo o material biologicamente ativo como descrito aqui. De preferência, o tamanho de partícula médio do material biologicamente ativo, determinado em uma base de número de partícula, é igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho de partícula médio do material biologicamente ativo é igual ou maior que 25nm. De preferência, as partículas do material biologicamente ativo tem um tamanho médio de partícula, determinado em uma base de volume de partícula, igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 20.000nm, 15,000nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho médio de partícula do material biologicamente ativo é igual ou maior que 25nm. De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 20.000nm (% < 20.000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 10.000nm (% < 10.000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 5000nm (% < 5000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 2000nm (% < 2000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 1000nm (% < 1000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %,

60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 500nm (% < 500 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 300nm (% < 300 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 200nm (% < 200 nm). De preferência, the Dx da distribuição de tamanho de partícula, como medido em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em menor que ou igual a 10.000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm, e 100 nm; sendo que x é maior que ou igual a 90. De preferência, o perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: pelo menos 50% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 60% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 70% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 75% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 85% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 90% do material biologicamente ativo é cristalino, pelo menos 95% do material biologicamente ativo é cristalino e pelo menos 98% do material biologicamente ativo é cristalino. De preferência, o perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo é substancialmente igual ao perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo antes do material ser sunmetido ao método descrito aqui. De preferência, o teor amorfo do material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: menor que 50% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 40% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 30% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 25% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 15% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 10% do material biologicamente ativo é amorfo, menos que 5% do material biologicamente ativo é amorfo e menos que 2% do material biologicamente ativo é amorfo. De preferência, o material biologicamente ativo não teve nenhum aumento significativo no teor amorfo após submeter o maerial ao método como descrito aqui. De preferência, o material biologicamente ativo compreendido na composição é selecionado a partir do grupo consistindo em: fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamentos com sementes, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos comprementares, produtos

naturais, vitaminas, nutrientes, nutracêuticos, ativos farmacêuticos, biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentares e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem dos mesmos. De preferência, onde o material biologicamente ativo é um material de ocorrência natural ou um derivado de um sementes, cacau e sólidos de cacau, café, ervas, especiarias, como, mas não limitado a, sementes, cacau e sólidos de cacau, café, ervas, especiarias, outros materiais vegetais, minerais, produtos animais, conchas e outro material esqueletal, as partículas do material biologicamente ativo tem um tamanho médio de partícula, determinado em uma base de volume de partícula, igual ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 20.000, 15,000 nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm e 3000nm. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: drogas anti-obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, anti-fúngicos, terapias de oncologia, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NSAIDs e COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, antiepiléticos, antihistamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásticos, imunosupressores, agentes anti-tiróide, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores do receptor alfa-adrenérgico, agentes de bloqueio do bete-adrenoreceptor, produtos do sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meio de contraste, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagem de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeo, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina da paratiróide e bifosfonatos, prostaglandinas, radio-farmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agentes anti-alérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes da tiróide, vasodilatores, e xantenos. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorophenoxiacético, antraquinona, creatina monoidratada, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, enxofre, tribenuran e estradiol ou qualquer sal ou derivados dos mesmos.

[0055] De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: drogas anti-obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, anti-fúngicos, terapias de oncologia, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NSAIDs e COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, antiepiléticos.

[0056] De preferência cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos compreentares, produtos naturais, vitaminas, nutrientes e nutracêuticos são selecionados a partir do grupo consistindo em: Ácidos glicólicos, Ácidos láticos, Carragena, Amêndoas, madeira de mogno, Andrographis paniculata, anis, Anthemis nobilis (camomila), grão de damasco, folhas de uva-ursina, folhas de amora, folhas de mirtilo, folhas das árvores de pera, beta-caroteno, sabugueiro preto, framboesa preta, casca de noz preta, amora, algas castanhas, Bletilla Striata, semente de borragem, amora (boysenberry), castanha do Brasil, raiz de bardana, extrato de gilbardeira, calamina, gluconato de cálcio, calêndula, ácido carnósico, Cantella asiatica, carvão vegetal, fruta da árvore pura, extrato da raiz de Chicória, quitosana, colina , Cychorium intybus, Clematis vitalba, Coffea Arabica, cumarina, Crythmum maritimum, curcumina, café, cacau, cacau em pó, ponta de cacau, massa de cacau, licor de cacau, produtos de cacau, corniso, Echinacea, echium lycopsis, anis, atragalus, uva do monte, laranja amarga, cohosh preto, unha de gato, camomila, chasteberry, amora (cranberry), dente de leão, Echinacea, ephedra, Epilobium angustifolium europeu mais velho, castanha, cravo, prímula, semente de erva-doce, feno-grego, matricária, linhaça, fumaria officinalis, alho, gerânio, gengibre, ginkgo, ginseng, hidraste, semente de uva, chá verde, goiaba, espinheiro, hayflower, avelã, helichrysum, hoodia, rábano, mulbe italicum, hibisco, hierochloe odorata, lúpulo, castanha, ilex paraguariensis, groselha indiana, musgo irlandês, junípero, raiz do kudzu, cardo senhora, lavanda, lemongrass, edodes lentius, alcaçuz, longifolene, nêspera, sementes de lótus, luffa cylindrica, lupina, maroinberry, manjerona, meadowsweet, raiz de ervilhaca do leite, mimosa tenuiflora, visco, amora (mulberry), noni, alga marinha, comida de aveia, orégano, mamão, salsa, raiz de peônia, romã, semente de Pongamia glabra, Pongamia pinnata, sementes de quinoa, framboesa vermelha, rose hip, alecrim, sálvia, Saw Palmetto, soja, grão de pimenta szechuan, tephrosia purpurea, Terminalia catappa, terminália sericea, thunder god vina, tomilho, açafrão, valeriana officinalis, nozes, folhas de chá branco, inhame, hamamélis,

absinto, milefólio, valeriana, yohimbe, mangostão, sour sob, goji, espirulina e pele de durião.

[0057] Em uma modalidade preferida, a invenção compreende composições compreendendo o ingrediente biologicamente ativo junto com a matriz de moagem, uma mistura de materiais da matriz de moagem, auxiliares de moagem, misturas de auxiliares de moagem, agentes facilitadores e/ou misturas de agentes facilitadores como descrito aqui, em concentrações e razões como descrito aqui sob os métodos da invenção.

[0058] Em um quarto aspecto da invenção compreende uma composição farmacêutica compreendendo um material biologicamente ativo produzido pelo método descrito aqui e composições descritas aqui. De preferência, a invenção compreende composições farmacêuticas compreendendo o ingrediente biologicamente ativo junto com a matriz de moagem, uma mistura de materiais da matriz de moagem, auxiliares de moagem, misturas de auxiliares de moagem, agentes facilitadores e/ou misturas de agentes facilitadores como descrito aqui, em concentrações e razões como descrito aqui sob os métodos da invenção. De preferência, o tamanho de partícula médio do material biologicamente ativo, determinado em uma base de número de partícula, é igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho de partícula médio do material biologicamente ativo é igual ou maior que 25nm. De preferência, as partículas do material biologicamente ativo tem um tamanho médio de partícula, determinado em uma base de volume de partícula, igual ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 20.000nm, 15,000nm, 10.000nm, 8000nm, 6000nm, 5000nm, 4000nm, 3000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm. De preferência, o tamanho médio de partícula do material biologicamente ativo é igual ou maior que 25nm. De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 20.000nm (% < 20.000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 10.000nm (% < 10.000 nm). De preferência, a

porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 5000nm (% < 5000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 2000nm (% < 2000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 1000nm (% < 1000 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 500nm (% < 500 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 300nm (% < 300 nm). De preferência, a porcentagem de partículas, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 % menor que 200nm (% < 200 nm). De preferência, o Dx da distribuição de tamanho de partícula, como medido em uma base de volume de partícula, é selecionado a partir do grupo consistindo em menor que ou igual a 10.000nm, 5000nm, 3000nm, 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm, e 100 nm; sendo que x é maior que ou igual a 90. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamentos com sementes, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos comprementares, produtos naturais, vitamins, nutrients, nutracêuticos, ativos farmacêuticos, biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentares e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem dos mesmos. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: drogas anti-obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, anti-fúngicos, terapias de oncologia, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NSAIDs e COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, antiepiléticos, antihistamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes

antimicrobianos, agentes antineoplásticos, imunosupressores, agentes anti-tiróide, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores do receptor alfa-adrenérgico, agentes de bloqueio do bete-adrenoreceptor, produtos do sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meio de contraste, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagem de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeo, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina da paratiróide e bifosfonatos, prostaglandinas, radio-farmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agentes anti-alérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes da tiróide, vasodilatores, e xantenos. De preferência, o material biologicamente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, cilostazol, ciprofloxacin, ácido 2,4-diclorophenoxiacético, antraquinona, creatina monoidratada, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, enxofre, tribenuran e estradiol ou qualquer sal ou derivados dos mesmos. Em uma modalidade preferida, a composição é adaptada para entrega por inalação, entrega intranasal e/ou entrega pulmonar.

[0059] Em um quinto aspecto da invenção compreende um método de tratamento de um humano em necessidade de tal tratamento compreendendo a etapa de administração ao humano de uma quantidade eficaz de um composição farmacêutica como descrito aqui. Em uma modalidade preferida, a composição é administrada por inalação, entrega intranasal e/ou entrega pulmonar.

[0060] Em um sexton aspecto, a invenção compreende o uso da composição farmacêutica como descrito aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento de um humano em necessidade de tal tratamento. Em uma modalidade preferida, o medicamento é adaptado para ser administrado por inalação, entrega intranasal e/ou entrega pulmonar.

[0061] Em um sétimo aspecto da invenção compreende um método para a fabricação de uma composição farmacêutica como descrito aqui compreendendo a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um material biologicamente ativo preparado por um método descrito aqui ou uma composição como descrito aqui, junto com um transportador farmaceuticamente aceitável para produzir uma forma de dose farmaceuticamente aceitável.

[0062] Em um oitavo aspecto da invenção compreende um método para a fabricação de um produto veterinário compreendendo a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz do material biologicamente ativo preparado por um método como descrito aqui ou uma composição como descrito aqui, junto com um excipiente aceitável para produzir uma forma de dose aceitável para uso veterinário.

[0063] Em um nono aspecto da invenção compreende um método para a fabricação de um produto agrícola compreendendo a etapa de combinar uma quantidade eficaz do material biologicamente ativo preparado por um método descrito aqui ou uma composição como descrito aqui. De preferência o produto agrícola é combinado com um excipiente aceitável para produzir uma formulação como, mas não limitada a um grânulo dispersível em água, grânulo umidificável, grânulo fluível seco ou grânulo solúvel que é usado para preparar uma solução para uso em aplicações agrícolas. De preferência, o produto é selecionado a partir do grupo consistindo em: herbicidas, pesticidas, tratamentos com sementes, protetores herbicidas, reguladores de crescimento vegetal e fungicidas. Os métodos da invenção podem ser usados para aumentar a dissolução das partículas do material biologicamente ativo em água e outros solventes, resultando em melhor, mais rápida e mais completa preparação e mistura. Isto resultará em um desempenho do produto mais consistente como melhor erva, controle de doeça e peste e outros benefícios práticos como usinagem mais rápida, limpeza de tanque e pulverizador, menos água de enxágue, e um impacto reduzido no ambiente.

[0064] Em outro aspecto do método da invenção, a invenção fornece método para produzir pós que tem partículas ativas com uma alta área de superfície. Tais pós proveriam melhor desempenho em áreas como tratamento de sementes, onde pós secos são aplicados às sementes como fungicidas, protetores (safeners) de herbicida, reguladores de crescimento vegetal e outros tratamentos. A maior área de superfície proveria mais atividade por massa de ativos utilizados.

[0065] Em um outro aspecto preferido, ativos, como pesticidas, fungicidas e tratamentos de sementes submetidos ao método da invenção são formulados para produzir suspensões dos ativos quando adicionados à água ou outros solventes. Como estas suspensões terão partículas de tamanho muito pequeno e área de superfície elevada elas possuirão pelo menos três características altamente desejáveis. A primeira é que partículas pequenas com elevada área de

superfície irão aderir melhor às superfícies, tais como folhas e outras folhagens às quais a suspensão é aplicada. Isso resultará em uma melhor resistência à chuva e um longo período de atividade. O segundo aspecto é que as partículas menores, com uma maior área de superfície distribuem cobertura superior por unidade de massa de ativos aplicados. Por exemplo, se foram necessárias 100 partículas em uma folha e se o diâmetro da partícula for reduzido a um terço do diâmetro anterior pelos métodos da presente invenção, então, a dosagem pode ser reduzida para cerca de 11% da dose anterior, resultando em menor custo, menos resíduos nas culturas colhidas, e mitigação de impacto ambiental. No terceiro aspecto, a partículas menores irão distribuir melhor biodisponibilidade. Com muitos ativos de baixa solubilidade, como fungicidas e pesticidas, as partículas que aderem ao material vegetal se dissolvem lentamente ao longo de dias e semanas fornecendo proteção contínua contra doenças e pragas. Com este método de invenção capaz de oferecer melhor biodisponibilidade em muitas circunstâncias, será possível reduzir a quantidade de ativo que precisa ser aplicada. Tal como acontece com o segundo aspecto tal resultado reduziria os custos, minimizaria os resíduos e mitigaria o impacto ambiental. Em um aspecto altamente preferido da invenção, o pó produzido no processo de moagem seria submetido a um processo, tais como granulação úmida ou seca que faria com que o pó de fluxo livre e com baixo teor de poeira, mas facilmente dispersível em água, uma vez ou em outro solvente.

[0066] De preferência o material biologicamente ativo é um herbicida, pesticida, tratamento de sementes, protetor de herbicida, regulador de crescimento vegetal ou fungicida selecionado do grupo que consiste em: 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, acibenzolar, álcool alílico, azoxistrobina, benomila básica, cloreto de benzalcônio, bifenil, blasticidina-S, mistura bordô (Bordeaux), Boscalid, mistura Borgonha (Burgundy), butilamina, Cadendazim, polissulfeto de cálcio, Captan, fungicidas de carbamato, carbendazim, cariona, cloropicrina, clorotalonil, ciclopirox, clotrimazol, fungicidas de conazol, hidróxido de cobre, oxicloreto de cobre, sulfato de cobre, carbonato de cobre(II), sulfato de cobre(II), cresol, criprodinil, óxido cuproso, cicloeximida, cimoxanil, DBCP, ácido desidroacético, fungicidas de dicarboximida, difenoconazol, dimetomorfo, difenilamina, disulfiram, etoxiquina, famoxadona, fenamidona, Fludioxonil, formaldeído, fosetil, Fosetil-alumínio, furfural, griseofulvin, hexaclorobenzeno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, imazalil, Imidacloprid, iodometano, Iprodiona, calda sulfocálcica, mancozeb, cloreto mercúrico, óxido

mercúrico, cloreto mercuroso, Metalaxil, metam, brometo de metila, isotiocianato de metila, metiram, natamicina, nistatina, fungicidas de organotina, oxitioquinox, pencycuron, pentaclorofenol, acetato de fenilmercúrio, tiocianato de potássio, procimidona, propiconazol, propineb, piraclostrobina, fungicidas de pirazol, fungicidas de piridina, pirimetanil, fungicidas de pirimidina, fungicidas de pirrol, fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona, azida sódica, estreptomicina, enxofre, tebucanazol, tiabendazol, tiomersal, tolnaftato, Tolylfluanid, triadimersol, óxido de tributiltina, trifloxistrobina, triflumuron, ácido undecilênico, fungicidas de ureia, vinclozolina, Ziram,3-di-hidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-ilideno-xilideno, 4-D ésteres, 4-DB ésteres, 4-paration metila, Acetamiprid, aclonifen, acrinatrina, alaclor, aletrina, alfa-cipermetrina, fosfeto de alumínio, amitraz, anilofos, azaconazol, azinfos-etil, azinfos-metil, benalaxil, benfluralina, benfuracarb, benfuresato, bensulide, benzoximato, benzoilprop-etil, betaciflutrina, beta-cipermetrina, bifenox, bifentrina, binapacril, bioaletrina, bioaletrina S, bioresmetrina, biteranol, Brodifacoum, bromofos, bromopropilato, bromoxinil, ésteres bromoxiníllicos, bupirimato, buprofezina, butacarboxim, butaclor, butamifos, butoxicarboxina, butralina, butilato, sulfato de cálcio, cambda-cialotrina, carbetamida, carboxina, clordimeform, clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen, clorobenzilato, clorophoxim, cloropropilato, clorprofam, Clorpirifos, clorpirifos-metil, cinmetilina, cletodim, clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos, cicloato, ciclopротrina, cicloxidim, ciflutrina, cialotrina, cipermetrina, cifenotrina, ciproconazol, deltametrina, demeton-S-metil, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos, diclofop-metildietatil, dicofol, difenoconazol, dimetaclor, dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina, edifenfos, emamectina, empentrina, endosulfan, EPNethiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralina, etofumesato, etoprofos, etoxietil, etofenprox, etridiazol, etrinfos, Famoxadona, fenamifos, fenarimol, fenazaquina, fenitrotiona, fenobucarb, fenoxapropetil, fenoxicarb, fenpropatrina, fenpropidina, fenpropimorf, fentiocarb, fentiona, fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralina, flucitrinato, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralina, fluorodifeno, fluoroglicofen etil, ésteres de fluoroxipir, flurecol butil, flurocloralina, flusilazol, formotiona, gama-HCH, haloxifop, haloxifop-metil, hexaflumurona, hidropreno, imibenconazol, indoxacarb, ésteres ioxiníllicos, isofenfos, isoprocarb, isopropalina, isoxationa, malationa, maneb, ésteres de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan, Metaldeído, metidationa, Metomil, metopreno, metoxiclor, metolaclor, mevinfos, monalide, miclobutanil, N-2,

napropamida, nitrofen, nuarimol, oxadiazona, oxicarboxina, oxifluorfeno, penconazol, pendimetalina, permetrina, fenisofan, fenmedifam, fenotrina, fentoato, fosalona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram, pirimicarb, pirimifos-etil, pirimifos-metil, pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralina, promecarb, propaclor, propanil, propafos, propaquizafop, propargite, propetanfos, pimetrozina, piraclofos, piridato, pirifenox, quinalfos, quizalofop-P, resmetrina, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebuconazol, tebufenozida, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifona, tetrametrina, tiametoxam, tolclofos-metil, tralometrina, triadimefona, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol, trifluralina, xililcarb, 3-di-hidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-ilideno-xilideno, 4-D ésteres, 4-DB ésteres, 4-paration metila, Acetamiprid, aclonifen, acrinatrina, alaclor, aletrina, alfa-cipermetrina, fosfeto de alumínio, amitraz, anilofos, azaconazol, azinfos-etil, azinfos-metil, benalaxil, benfluralina, benfuracarb, benfuresato, bensulide, benzoximato, benzoilprop-etil, betaciflutrina, beta-cipermetrina, bifenox, bifentrina, binapacril, bioaletrina, bioaletrina S, bioresmetrina, biteranol, Brodifacoum, bromofos, bromopropilato, bromoxinil, ésteres bromoxinílicos, bupirimato, buprofezina, butacarboxim, butaclor, butamifos, butoxicarboxina, butralina, butilato, sulfato de cálcio, cambda-cialotrina, carbetamida, carboxina, clordimeform, clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen, clorobenzilato, clorophoxim, cloropropilato, clorprofam, Clorpirifos, clorpirifos-metil, cinmetilina, cletodim, clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos, cicloato, ciclopротrina, cicloxidim, ciflutrina, cialotrina, cipermetrina, cifenotrina, ciproconazol, deltametrina, demeton-S-metil, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos, diclofop-metildietatil, dicofol, difenoconazol, dimetaclor, dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina, edifenfos, emamectina, empentrina, endosulfan, EPNethiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralina, etofumesato, etoprofos, etoxietil, etoxiquina, etofenprox, etridiazol, etrinfos, fenamifos, fenarimol, fenazaquina, fenitrotiona, fenobucarb, fenoxapropetil, fenoxicarb, fenpropatrina, fenpropidina, fenpropimorf, fentiocarb, fentiona, fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralina, flucitrinato, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralina, fluorodifeno, fluoroglicofen etil, ésteres de fluoroxipir, flurecol butil, flurocloralina, flusilazol, formotiona, gama-HCH, haloxifop, haloxifop-metil, hexaflumurona, hidropreno, imibenconazol, indoxacarb, ésteres ioxinílicos, isofenfos, isoprocarb, isopropalina, isoxationa, malationa, maneb, ésteres de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan, Metaldeído, metidationa,

Metomil, metopreno, metoxiclor, metolaclor, mevinfos, monalide, miclobutanil, N-2, napropamida, nitrofen, nuarimol, oxadiazona, oxicarboxina, oxifluorfeno, penconazol, permetrina, fenisofan, fenmedifam, fenotrina, fentoato, fosalona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram, pirimicarb, pirimifos-etil, pirimifos-metil, pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralina, promecarb, propaclor, propanil, propafos, propaquizafop, propargite, propetanfos, pimetrozina, piridato, pirifenox, quinalfos, quizalofop-P, resmetrina, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebufenozida, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifona, tetrametrina, tiametoxam, tolclofos-metil, tralometrina, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol, trifluralina, xililcarb e qualquer combinação destes.

[0067] Em um nono aspecto da invenção compreende um método para fabricação de um formulação farmacêutica compreendendo a etapa de combinar uma quantidade eficaz do material biologicamente ativo preparado por um método descrito aqui junto com excipientes aceitáveis para produzir uma formulação que pode entregar uma quantidade terapeuticamente eficaz do ativo para a área pulmonar ou nasal. Tal formulação poderia ser, mas não é limitada a uma formulação de pó seco para inalação oral para os pulmões ou uma formulação para inalação nasal. De preferência o método para a fabricação de tal formulação usa lactose, manitol, sucrose, sorbitol, xilitol ou outros açúcares ou polióis como a co-matriz de moagem junto com surfactante como, mas não limitado a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI) ou outro fosfolipídeo. O tamanho de partícula do material produced pela invenção divulgada aqui resulta nos materiais sendo prontamente aerosolizados e adequados para métodos de entrega para um indivíduo em necessidade do mesmo, iincluindo métodos de entrega pulmonar e nasal.

[0068] Em um décimo aspecto, a invenção compreende um método para a fabricação de uma composição para aplicação industrial, como, mas não limitada a tintas, polímeros ou outros revestimentos funcionais, compreendendo a etapa de combinar uma quantidade eficaz do material ativo preparado por um método descrito aqui junto com um excipiente aceitável para produzir uma composição que pode entregar uma partícula ativa como, mas não limitado a, um fungicida em forma sólida a um revestimento resistente ao ataque por agentes biológicos como, mas não limitado a, um fungo ou alga. Devido às pequenas partículas fornecerem uma maior cobertura de superfície do agente ativo por unidade de massa do que

as partículas de tamanho convencional, menos ativo é necessário na composição. As partículas geradas pela invenção também proporcionariam vantagens ascéticas visto que elas podem ser incorporadas em uma formulação de revestimento, sem a aparência de ter matéria particulada no revestimento. Preferencialmente, o método para a fabricação de tal composição usa dióxido de titânio, sílica, cloreto de sódio ou outros sais inorgânicos com um tensoativo ou polímero adequado. De preferência, o ativo é um fungicida selecionado da lista de herbicidas, pesticidas, tratamentos de sementes, protetores de herbicidas, reguladores de crescimento vegetal e fungicidas descrita acima. .

[0069] Em um décimo primeiro aspecto, a invenção compreende um método para a fabricação de um agente de radiocontraste para uso em exames radiológicos. Um exemplo comum de tal agente seria o sulfato de bário, que é comumente utilizado em exames do trato gastrointestinal. Agentes como sulfato de bário são essencialmente insolúveis em água e funcionam como partículas discretas dispersas por toda a área de exame. Formulações do material ativo usadas como agentes de rádio-contraste como preparadas por um método descrito aqui com outros excipientes aceitáveis poderiam ser usadas para fornecer sensibilidade aumentada e toxicidade inferior devido à área de superfície aumentada pronecida pela redução do tamanho de partícula. A área de superfície aumentada fornecerá maior cobertura do tecido a ser medido fornecendo melhor contraste. Se o agente tem efeitos laterais tóxicos maior contraste por unidade de massa seria permitido para menos agente de contraste a ser usado em comparação com formulações convencionais. Outra vantagem de preparar tal formulação usando o método descrito aqui é a habilidade de administrar este agente de contraste como uma formulação seca eliminando assim aspectos indesejáveis de beber uma formulação líquida.

[0070] Em um décimo segundo aspecto, a invenção compreende um método para a fabricação de uma composição para uso como um produto alimentar onde a produção de pequenas partículas tem outras vantagens adicionais além de uma dissolução mais rápida do ativo. Um exemplo seria onde o agente ativo é cacau ou sólidos derivados de cacau. Quando o cacau é processado na fabricação de chocolate o tamanho de partícula deve ser reduzido abaixo de um tamanho limiar tal que o chocolate tenha uma sensação suave quando comido. Da mesma maneira acredita-se que o melhor sabor vem de pequenas partículas de cacau. O chocolate premium é conhecido por ter uma distribuição do tamanho de pequenas partículas. Pela combinação de uma

quantidade adequada do material ativo, como cacau, pó de cacau, pontas de cacau, massa de cacau ou licor de cacau preparado por um método descrito aqui junto com outro ingrediente alimentar um produto alimentar como o chocolate pode ser preaprado. Isto pode ser feito tanto para intensificar os produtos alimentares existentes como o chocolate ou fornecer um processo mais eficiente e menos oneroso para alguns aspectos da fabricação do produto alimentar. Outro aspecto desta invenção é a preparação de um produto alimentar para beber pela combinação de uma quantidade adequada do material ativo, como cacau, pó de cacau, pontas de cacau, massa de cacau, licor de cacau ou café, preparado pelo método descrito aqui junto com outro ingrediente alimentar. Os materiais produzidos usando esta invenção, tendo partículas muito pequenas, poderiam ser diretamente usados em produtos de bebida sem deixar resíduo nos produtos devido ao grande tamanho de partícula. Um exemplo disso seria uma bebida de cacau ou bebida de chocolate onde uma material de cacau poderia ser moído com uma matriz como, mas não limitado a açúcar, glicose ou lactose. Além da maior liberação de sabores, um produto desse tipo pode usar diretamente o produto natural, onde produtos alimentares convencionais só usam extratos solúveis em água. Um exemplo claro disso são os produtos de café. O café instantâneo fornece uma forma conveniente do produto, mas é feita por extração de sabor de grãos de café, em seguida, processando-os em um pó solúvel. Ao faze isso um pouco do sabor complexo de café é perdido. Em comparação, o café feito a partir de grãos de café moídos fornece uma bebida de sabor realçado rico, mas requer maior preparação e muitas vezes usa aparelhos caros. Alguns estilos de café usado pó de café diretamente em um copo, mas este método deixa uma lama grossa no fundo do copo. O material produzido pelo método aqui descrito iria superar essas limitações do estado da técnica. Ao preparar a composição a partir de grãos de café o sabor pode ser acessado e o pequeno tamanho de particula produzido por esta invenção produz uma bebida onde as partículas estão suspensas no líquido que não formam uma lama espessa. Uma outra vantagem desta invenção é que o material produzido é um pó seco que pode então ser facilmente acondicionado ou transformado ainda para fornecer um produto vendável. Uma outra vantagem desta invenção é que os produtos naturais como o café são encapsulados na matriz e, portanto, têm propriedade de manuseio de pó superior em comparação com produtos naturais moídos por conta própria. Materiais tais como o café podem ser moídos em moinhos de alta energia para a produção de partículas com tamanho pequeno, mas o material é

pegajoso e difícil de lidar. Outras tecnologias, tais como moagem úmida seriam mais caras para o tratamento subsequente, como secagem por spray, seria necessária para produzir um pó. As matrizes preferidas usadas para moagem neste aspecto inclue, mas não estão limitadas a, lactose, sucrose, frutose, manitol, glicose, xilitol, pós de leite, outros sólidos de leite e leticina. Em uma modalidade, as partículas do material biologicamente ativo da invenção tem um tamanho igual a ou menor que 20.000nm. Em uma modalidade, as partículas do material biologicamente ativo da invenção tem um tamanho igual a ou menor que 10.000nm. Em uma modalidade, as partículas do material biologicamente ativo da invenção tem um tamanho igual a ou menor que 5.000nm.

[0071] Enquanto o método da presente invenção tem aplicação especial na preparação de materiais biologicamente ativos pouco solúveis em água, o escopo de uma invenção não se limita ao mesmo. Por exemplo, o método da presente invenção permite a produção de materiais biologicamente ativos altamente solúvel em água. Esses materiais podem apresentar vantagens sobre materiais convencionais por meio de, por exemplo, ação terapêutica mais rápida ou menor dose. Em contraste, técnicas de moagem úmidas, utilizando água (ou outros solventes comparativamente polares) são incapazes de serem aplicadas a tais materiais, ja que as partículas se dissolvem sensivelmente no solvente.

[0072] Outros aspectos e vantagens da invenção se tornarão aparentes para aqueles versados na técnica a partir da revisão da descrição subsequente.

Breve Descrição dos Desenhos

[0073] Figura 1A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos A a S.

[0074] Figura 1B. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos T a AL.

[0075] Figura 1C. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos AM a BE.

[0076] Figura 1D. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos BF a BX.

[0077] Figura 1E. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos BY a CQ.

[0078] Figura 1F. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos CR a DJ.

[0079] Figura 1G. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho SPEX, exemplos DK a EC.

[0080] Figura 1H. A Figura mostra os padrões de difração de Raio-X: (A) após a moagem do Naproxen de sódio em ácido tartárico; (B) Naproxen de sódio não moído e (C) ácido de Naproxen não moído.

[0081] Figura 2A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito HD01 de 110mL, exemplos A a F.

[0082] Figura 3A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material contendo uma mistura de 2 matrizes, moídas no moinho SPEX, exemplos A a E.

[0083] Figura 4A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito HD01 de 1L, exemplos A a G.

[0084] Figura 5A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de 750mL, exemplos A a F.

[0085] Figura 6A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de ½ Galão, exemplos A a R.

[0086] Figura 6B. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de ½ Galão, exemplos S a AK.

[0087] Figura 6C. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de ½ Galão, exemplos AL a AU.

[0088] Figura 7A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do Metaxalona moídas em uma variedade de moinhos, exemplos A a O.

[0089] Figura 8A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho HICOM, exemplos A a P.

[0090] Figura 9A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de 1½ Galão, exemplos A a S.

[0091] Figura 9B. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em moinho de Atrito 1S de 1½ Galão, exemplos T a AL.

[0092] Figura 10A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material moído em uma variedade de moinhos de larga escala, exemplos A a F.

[0093] Figura 11A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material de grau alimentar moído em moinho SPEX, exemplos A a S.

[0094] Figura 11B. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material de grau alimentar moído em moinho SPEX, exemplos T a AC.

[0095] Figura 12A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do material de grau alimentar moído em moinho de Atrito 1S de ½ Galão, exemplos A a F.

[0096] Figura 12B: fotos no final da moagem na amostra B do exemplo 12.

[0097] Figura 13A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do Ácido de Naproxen moído em Manitol em um moinho de Atrito 1S de ½ Galão, exemplos A a M.

[0098] Figura 14A. Composição de carga do pó e distribuição do tamanho de partícula do Ácido de Naproxen moído no moinho SPEX e distribuição do tamanho de partícula após filtragem, exemplos A a L.

[0099] Figura 15: tabela descrevendo a moagem de vários ativos e algumas matrizes sem ativo e o tamanho de partícula destes ativos assim como o tamanho de partícula dos ativos em uma variedade de outras misturas feitas para teste de característica de manuseio de pó.

[00100] Figura 16: aderência do pó, ângulo de repouso e tamanho de partícula como medido pela difração a laser em pó seco de vários ativos/misturas a partir do exemplo 16

[00101] Figura 17: Medições da aderência do pó para aço inoxidável; **A**: Exemplo 16, M; **B**: Exemplo 16, E; **C** Exemplo 16, L; **D:** Exemplo 16, K.

[00102] Figura 18: Medições da aderência do pó para Polipropileno; **A**: Exemplo 16, B; **B**: Exemplo 16, G; **C** Exemplo 16, F; **D:** Exemplo 16, L.

[00103] Figura 19: Medições da aderência do pó para Vidro; **A**: Exemplo 16, G; **B**: Exemplo 16, M; **C** Exemplo 16, F; **D:** Exemplo 16, B.

[00104] Figura 20: **Bulk e Tap densidade** dos dados de volume e dados a partir de medições da reologia do pó de vários ativos/misturas a partir do exemplo 16

[00105] Figura 21: SEM da Amostra S do Exemplo 16 após 20 minutos de moagem 1,000X

[00106] Figura 22 SEM da Amostra S do Exemplo 16 após 20 minutos de moagem 6,000X

[00107] Figura 23: SEM da Amostra S do Exemplo 16 após 20 minutos de moagem 60.000X

[00108] Figura 24 SEM da Amostra S do Exemplo 16 após 30 minutos de moagem 1,000X

[00109] Figura 25: SEM da Amostra S do Exemplo 16 após 30 minutos de moagem 100.000X

[00110] Figura 26: SEM da Amostra R do Exemplo 16 após 20 minutos de moagem 1,000X

[00111] Figura 27: SEM da Amostra R do Exemplo 16 após 20 minutos de moagem 100.000X

Descrição Detalhada da Invenção

Geral

[00112] Aqueles versados na técnica apreciarão que a invenção descrita neste documento é suscetível a modificações e variações além daquelas especificamente descritas. Deve ser entendido que a invenção inclui todas as tais modificações e variações. A invenção também inclui todas as etapas, recursos, composições e materiais referidos ou indicados na especificação, individualmente ou coletivamente e qualquer e todas as combinações ou quaisquer duas ou mais das etapas ou recursos.

[00113] A presente invenção não deve ser limitada em escopo pelas modalidades específicas descritas neste documento, que são destinadas para propósitos de exemplificação apenas. Produtos funcionalmente equivalentes, composições e métodos estão claramente dentro do escopo da invenção como descrito aqui.

[00114] A invenção aqui descrita pode incluir uma ou mais faixas de valores (por exemplo, tamanho, concentração, etc). Uma faixa de valores será compreendida para incluir todos os valores dentro do intervalo, incluindo os valores que definem a faixa, e valores adjacentes à faixa que levam para o mesmo ou substancialmente o mesmo resultado como os valores imediatamente adjacentes a esse valor que define o limite para a faixa.

[00115] As divulgações inteiras de todas as publicações (incluindo patentes, pedidos de patentes, artigos de revistas, manuais de laboratório, livros ou outros documentos) citadas neste documento estão incorporadas aqui por referência. A inclusão não constitui que uma admissão é feita que qualquer uma das referências constituem a técnica anterior ou fazem parte do conhecimento

geral comum das pessoas que trabalham no campo ao qual se refere esta invenção.

[00116] Em toda esta especificação, salvo indicação em contrário, a palavra "compreender" ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo" será entendida para sugerir a inclusão de um número inteiro declarado, ou grupo de números inteiros, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou grupo de números inteiros. Note-se também que esta divulgação, e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, os termos como "compreende", "composto", "compreendendo" e similares podem ter o significado atribuído a ele na lei de Patente dos EUA; por exemplo, eles podem significar "inclui", "incluído", "incluindo", e assim por diante.

[00117] "Quantidade terapeuticamente eficaz", como usado aqui com relação aos métodos de tratamento e em particular à dosagem da droga, deve significar que a dose que fornece a resposta farmacológica específica para a qual a droga é administrada em um número significativo de indivíduos em necessidade de tal tratamento. É enfatizado que "quantidade terapeuticamente eficaz," administrada a um determinado indivíduo em um caso específico nem sempre será eficaz no tratamento das doenças descritas neste documento, mesmo que tal dose seja considerada uma "quantidade terapeuticamente eficaz" por aqueles versados na técnica. Deve ser ainda compreendido que as doses da droga são, em casos especiais, medidas como doses orais, ou com referência aos níveis da droga como medido no sangue.

[00118] O termo "inibir" é definido por incluir seu significado geralmente aceitado, que inclui a proibição, prevenção, imobilização e redução, parada ou reversão da progressão ou gravidade, e tal ação em um sintoma resultante. Como tal a presente invenção inclui tanto a administração médica terapêutica quanto a profiláctica, conforme apropriado.

[00119] O termo "material biologicamente ativo" é definido por significar um composto biologicamente ativo ou uma substância que compreende um composto biologicamente ativo. Nesta definição, um composto é geralmente tomado para significar uma entidade química distinta onde uma fórmula química ou fórmulas podem ser usadas para descrever a substância. Tais compostos geralmente, mas não necessariamente são identificados na literatura por um sistema de classificação único como um número CAS. Alguns compostos podem ser mais complexos e ter uma estrutura química mista. Para tais compostos eles podem ter apenas uma fórmula empírica ou ser qualitativamente identificados. Um

composto geralmente seria um material puro, embora seria de se esperar que até 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% da substância poderia ser outra impurezas e similares. Exemplos de compostos biologicamente ativos são, mas não são limitado a, fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamentos com sementes, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos comprementares, produtos naturais, vitaminas, nutrientes, nutracêuticos, ativos farmacêuticos, produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentares e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem dos mesmos. Uma substância que contém um composto biologicamente ativo é qualquer substância que tem como um de seus componentes um composto biologicamente ativo. Exemplos de substâncias contendo compostos biologicamente ativos são, mas não limitados a, formulações e produtos farmacêuticos, formulações e produtos cosméticos, formulações e produtos industriais, formulações e produtos agrícolas, alimentos, sementes, cacau e sólidos de cacau, café, ervas, especiarias, outros materiais vegetais, minerais, produtos animais, conchas e outro material esqueletal.

[00120] Qualquer um dos termos, "biologica(mente) ativo", "ativo", "material activo" têm o mesmo significado que material biologicamente ativo.

[00121] O termo "matriz de moagem" é definido como qualquer substância inerte que um material biologicamente ativo pode ou é combinada com e moída. O termos "co-matriz de moagem" e "matriz" são intercambiáveis com "matriz de moagem".

[00122] O termo "do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula" é definido como onde o tamanho médio de partícula (em volume) de um material ativo produzido por um processo de fabricação convencional é o mesmo, com um tamanho médio de +/-20%; similar, com um tamanho médio de +/-5 mícron; ou maior, onde o tamanho médio é maior que o tamanho de partícula de um material ativo produzido pelo processo descrito neste documento, mas é menor ou igual a 20 mícron.

[00123] O termo "processo convencional" é definido como outro (diferente do que foi descrito neste documento) processo de fabricação a seco onde um material biologicamente ativo é submetido à redução do tamanho de partícula. Exemplos de tais processos são, mas não estão limitados a, moagem com esfera convencional (onde nenhuma matriz está presente ou o material ativo é maior que 80% p/p), moinhos de pino, moinhos de jato de ar ou outros moinhos de energia fluida.

[00124] O termo "nanopartícula" é definido como tendo um diâmetro médio (em volume) de 1000nm ou menos.

[00125] O termo "micropartículas" é definido como tendo um diâmetro médio (em volume) de 1000nm a 20.000 nm inclusive.

[00126] O termo "partícula composta" é definido como a combinação de nanopatícula e/ou micropartículas de um material biologicamente ativo junto com as partículas da matriz de moagem (moída ou parcialmente moída) em uma partícula maior.

[00127] O termo "mistura" é definido como a mistura resultante de um material biologicamente ativo e partículas de excipiente combinadas em um processo que tem o efeito ou efeito pretendido de distribuir as partículas ativas e de excipiente em uma distribuição uniforme em toda a mistura de pó final. Nesta definição, o termo excipiente e matriz são intercambiáveis. Um conjunto de partículas compostas como produzido pela invenção descrita neste documento é um exemplo de uma mistura. De preferência uma mistura é feita usando processos de mistura simples que não envolvem a granulação mas podem envolver uma etapa de moagem.

[00128] O termo "uniformidade do conteúdo" é definido como a medida de quão uniformemente um material ativo é distribuído ao longo de uma mistura. Uma mistura com uniformidade conteúdo superior terá a mesma concentração de ativo em muitas amostras colhidas em lugares diferentes (por exemplo: parte inferior e médio superior) em uma mistura. Normalmente a uniformidade do conteúdo é medida pela análise da amostra por HPLC ou técnica semelhante para determinar a concentração dos ativos em uma amostra. Normalmente a uniformidade conteúdo é expressa como a % de desvio de muitas amostras da concentração conhecida da mistura inteira.

[00129] O termo "segregação" é estratificação da distribuição de tamanho de partícula de um pó ou mistura. Pode ser causada por qualquer processo físico, mas normalmente ocorre quando um pó ou mistura passa por fluxo ou outro movimento. Exemplos de processos que podem introduzir a segregação são, mas não limitados a, transporte, mistura e fluxo em um funil ou outro equipamento de processamento. Um pó ou mistura em um estado não segregado terá uma distribuição uniforme de tamanho de partículas em todo o pó inteiro ou mistura tal que qualquer amostra retirada de qualquer parte do saco ou recipiente contendo o pó (tais como alto, médio, baixo) vai dar a mesma distribuição de tamanho de partícula. Em um pó que sofreu segregação algumas

partes do pó terão partículas maiores que outras partes e algumas partes terão partículas menores do que outras partes do pó. Em um pó com amostras de segregação tomadas de uma variedade de posições no saco ou recipiente contendo o pó (tais como médio, superior, inferior) normalmente irá mostrar alguma diferença na distribuição tamanho de partícula.

Misturas e Partículas Compostas

[00130] Uma abordagem convencional para reduzir o tamanho (em um processo a seco) de partículas ativas é a moagem de energia fluida. Um exemplo disto é a moagem a jato de ar (também conhecida como micronisação). Esta técnica e outras técnicas de moagem similares normalmente reduzem o tamanho de partícula para entre 2 e 10 mícrons. O pó que resulta da moagem a ar normalmente tem características pobres de manuseio de pó. Este pó é frequentemente coeso, tem propriedades de fluxo pobres, possui alta carga estática e baixa densidade do volume. Para processar este material ativo micronizado em um produto, tais como, mas não limitado a, uma dose oral sólida ou pó inalado, primeiro este deve ser transformado em uma mistura adequada com outros excipientes. A criação de uma mistura não é um simples processo com as propriedades de manuseio pobres de um material micronizado tornando difícil qualquer processo. A criação da mistura tem muitos benefícios tais como diluir o ativo em doses menores, aumentando o ativo até fazer formas de dosagens de um tamanho prático e a criação de um pó com propriedades de fluxo superiores tornando mais fácil o manuseio em processos de fabricação subseqüentes, tais como a granulação ou compressão.

[00131] Para criar uma mistura com propriedade de manuseio de pó aumentada, os excipientes com um tamanho de partícula significativamente maior do que o ativo micronizado poderiam ser usados. No entanto, essa abordagem tem a desvantagem da segregação potencial durante a mistura ou processo posterior. Se ocorrer a segregação de tal uma mistura, a uniformidade do conteúdo será pobre, o que é altamente indesejável na produção farmacêutica. Se os excipientes com um tamanho de partícula semelhante ao ativo micronizado são usados, então a segregação é menos provável, mas a propriedade de manuseio de pó material seria pobre. Na prática um compromisso é geralmente empreendido por meio do qual um excipiente de tamanho intermediário é usado. Neste caso, a mistura cuidadosa e processamento pode manter a uniformidade aceitável do conteúdo e a propriedade de manuseio de pó são melhoradas o

suficiente para facilitar ainda o processamento, como a granulação a seco ou úmida.

[00132] Se um elevado grau de uniformidade do conteúdo é necessário uma abordagem alternativa seria processar o excipiente e ativo em um moinho de jato de ar juntos. Este processo seria criar uma mistura onde o excipiente e ativo têm tamanho de partícula quase idêntico, evitando assim a segregação. No entanto este material teria pobre propriedade de manuseio de pó e exigiria tratamento cuidadoso em processos subsequentes. Este material provavelmente precisaria ser granulado úmido ou a seco.

[00133] Em uma surpreendente e inesperada descoberta, a invenção aqui descrita supera esses dois problemas. Ainda mais surpreendente é que uma invenção supera esses problemas mesmo quando as partículas ativas no processo de moagem são significativamente menores do que as partículas ativas produzidas no processo de moagem convencional como a moagem a jato de ar. Uma pessoa versada na técnica esperaria que se partículas de 2µm têm propriedade pobre de manuseio de pó, então, partículas de 200nm teria significativamente propriedade de manuseio de pó mais pobre.

[00134] Acredita-se que o processo descrito neste documento supera tanto a questão do pobre manuseio de pó e pobre uniformidade do conteúdo pela produção simultânea de nanopartículas ativas e/ou micropartículas, a mistura destas com a matriz de moagem (excipientes) e a formação de partículas compostas de partículas ativas e partículas de matriz. Desta forma, o pós com três benefícios claros é produzido em um processo de "uma panela". Em primeiro lugar, as nanopartículas ativas e/ou micropartículas são feitas, em segundo lugar, o tamanho de partícula da mistura produzida é grande o suficiente para dar a propriedade de manuseio de pó superior em comparação com métodos convencionais e, em terceiro lugar, a formação da uniformidade do conteúdo robusta de entregas de partículas compostas.

[00135] Acredita-se que durante o processo descrito neste documento as partículas ativas são uniformemente distribuídas por todas as partículas compostas para que cada partícula composta contenha a mesma proporção dos excipientes e ativos. Isso significa que, mesmo que a segregação ocorra, a mistura manteria uniformidade do conteúdo superior. Por outro lado, uma mistura convencional feita com partículas ativas menores do que as partículas do excipiente teria uniformidade do conteúdo pobre se a mistura fosse segregada.

[00136] Aqueles versados na técnica reconhecem que é benéfico medir a distribuição do tamanho de partícula de um pó ou mistura de pós porque esta informação pode ser usada para prever a propriedade de manuseio de pó. Os usos dos métodos para determinar o tamanho de partícula de pós são bem conhecidos na técnica. Alguns métodos comuns incluem as medições de difração a laser de um fluxo de pó disperso no ar. As medições de difração a laser também podem ser feitas em solventes onde o solvente não dissolve qualquer pó ou partículas no pó. Alguns métodos podem ser usados para determinar a distribuição de tamanho de uma mistura de pó ou, no caso de uma invenção neste documento, as partículas compostas. No caso desta invenção, a distribuição do tamanho de partícula do compósito e a mistura são a mesma coisa. No caso onde uma medição a base de solvente é utilizada para caracterizar as partículas compostas, deve-se tomar cuidado para garantir que o solvente não quebra o composto já que isto não vai dar uma indicação verdadeira do comportamento do composto como um pó seco. Por esta razão, é preferível medir a distribuição do tamanho de partícula dos compósitos utilizando um método de pó seco como a dispersão de ar juntamente com difração de laser.

[00137] De preferência, as partículas da mistura tem um tamanho médio de partícula, determinado em uma base de volume de partícula, igual ou maior do que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 2000nm, 3000nm, 4000nm, 5000nm, 6000nm, 8000nm, 10.000nm, 15,000nm, 20.000 nm. De preferência, o tamanho de partícula médio é igual a ou menor que 50 micron.

[00138] De preferência, as partículas da mistura tem um volume ponderado médio (D4,3) igual ou maior do que um tamanho selecionado a partir do grupo consistindo em: 5000nm, 10.000nm, 15,000nm, 20.000 nm, 25,000 nm, 35,000 nm, 40.000 nm. De preferência, o tamanho de partícula médio é igual a ou menor que 70 micron.

[00139] De preferência, a porcentagem de partículas na mistura, em uma base de volume de partícula, é selecionada a partir do grupo consistindo em: maior que 2 micron (%>2 micron) é selecionada a partir do grupo 50 %, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% e 95 %; maior que 10 micron (%>10 micron) é selecionada a partir do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% e 95 %;igual a ou menor que 20 micron (%<20 micron) é selecionada a partir do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 %

[00140] Características de manuseio de pó

[00141] A expressão “características de manuseio de pó” refere-se a, mas não é limitada a, pelo menos uma das propriedades de fluxo do produto; carga estática, propriedades de agregação, propriedades coesivas, propriedades de uniformidade, uniformidade do conteúdo, uniformidade do conteúdo após segregação, níveis de poeira, reologia do pó, propriedades de segregação, densidade do volume, fluxo do pó, compressibilidade, permeabilidade e/ou propriedades de ignição. O processo descrito aqui para moer o material biologicamente ativo e gerar tamanho de partícula reduzido sendo que os pós e/ou misturas feitas pelo processo da presente invenção tem propriedades de manuseio de pó que são superiores à aquelas dos pós feitos por um processo convencional entregando o mesmo, similar ou maior tamanho de partícula do material biologicamente ativo quando o produto: é armazenado em frascos, sacos, recipientes e outros fechamentos; é dispensado; é misturado; é granulado (úmido ou seco); é embalado ou preenchido e processado e/ou transportado durante outras etapas de fabricação.

[00142] Em uma modalidade preferida, as características de manuseio do pó do material biologicamente ativo submetidos a esta invenção é uma melhoria sobre as características de manuseio do pó de um material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem propriedades de fluxo de pó superiores comparadas às propriedades de fluxo de pó de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. Esta é uma vantagem particular durante o processamento do material. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma carga estática inferior em comparação à carga estática de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência a carga estática do produto é selecionada a partir do grupo consistindo em: 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 ou menor que 0,1 nC/g. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem um perfil de coesividade inferior em comparação ao perfil de coesividade de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência a energia específica (onde um valor

inferior indica menos coesividade), como medido pela reologia do pó, do produto é selecionado a partir do grupo consistindo em: 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 ou menor que 3 mJ/g. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma propensidade inferior para agregação em comparação à propensidade para agregação de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem propensidade inferior para aderência a outros materiais como, mas não limitado a aço inoxidável, vidro, plástico, polietileno e polipropileno em comparação com a propensidade para aderência de um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional.

[00143] De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uniformidade aumentada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência o material biológico ativo mantém sua uniformidade superior apesar de várias etapas do processo e modificações para o material. De preferência, o material biológico ativo mantém sua uniformidade superior apesar de algum nível de segregação. Por exemplo, mesmo se as partículas do material biológico de vários tamanhos segregam, uma quantidade uniforme do ativo é mantida nas partículas. De preferência a uniformidade do conteúdo do material biologicamente ativo através da mistura (mesmo após segregação) varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1 %, 0.2%, 0,3 %, 0,4 %, 0,5% 0,75%, 1.0 %, 1,5 %, 2.0 % , 3.0%, 4.0% e 5.0%.

[00144] De preferência, as partículas de composto feitas pelos métodos da invenção compreendem tanto o material biologicamente ativo quanto o material da matriz e estas partículas de composto tem uniformidade aumentada em comparação com a matéria feita pelos processos convencionais. Esta tem vantagens na preparação de farmacêuticos por meio dos quais as partículas de composto feitas pelos métodos da invenção são prontas para usar e não exigem a adição de excipientes adicionais para mover a matéria para que esta possa ser formulada. Além disso, as partículas de composto feitas pelos métodos da invenção compreendem tanto o material biologicamente ativo qaunto o material

da matriz e estas partículas partículas de composto tem propriedades de fluxo superiores em comparação com aquelas feitas pelos processos convencionais.

[00145] Isto se traduz em vantagens significativas na preparação de nanopartícula e/ou micropartículas. Por exemplo, durante a formulação de ativos micronizados por um processo convencional, os ativos devem ser misturados com excipientes de volume e depois processados adicionalmente (granulação seca ou úmida para melhorar o fluxo do produto) cuidadosamente de modo a evitar a segregação da uniformidade do conteúdo pobre. No entanto, os ativos feitos por esta invenção (que podem ser feitos em tamanhos menores que 1µm, que o destinatário versado na técnica esperaria ter significativamente problemas de segregação piores) estão no mesmo processo feito em partículas de composto com o material da matriz tendo assim propriedades de uniformidade superiores em comparação aos ativos feitos pelos processos convencionais, e não precisam das etapas de processamento adicionais.

[00146] De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem níveis reduzidos de poeira em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem reologia melhorada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional.

[00147] De preferência a tensão de cisalhamento do produto é selecionada a partir do 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 ou menor que 1.0 kPa. De preferência a energia de fluxo básica do produto é selecionada a partir do 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, ou menor que 250. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem segregação reduzida em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem densidade de volume aumentada **ou** densidade do volume aproveitada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De

preferência a densidade do volume do produto é selecionado a partir do grupo consistindo em: maior que 0,3 g/ml, maior que 0,4 g/ml, maior que 0,45 g/ml, maior que 0,5 g/ml, maior que 0,55 g/ml, maior que 0,60 g/ml, maior que 0,65 g/ml, maior que 0,7 g/ml, maior que 0,75 g/ml, maior que 0,80 g/ml, maior que 0,85 g/ml. maior que 0,90 g/ml ou maior que 1,0 g /ml. De preferência a densidade do volume aproveitada do produto é selecionada a partir do grupo consistindo em: maior que 0,3 g/ml, maior que 0,4 g/ml, maior que 0,45 g/ml, maior que 0,5 g/ml, maior que 0,55 g/ml, maior que 0,60 g/ml, maior que 0,65 g/ml, maior que 0,7 g/ml, maior que 0,75 g/ml, maior que 0,80 g/ml, maior que 0,85 g/ml. maior que 0,90 g/ml ou maior que 1,0 g /ml. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem fluxo de pós superior como definido pela razão de Hausner ou índice de Carr em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem compressibilidade inferior em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência a % de compressibilidade, como medido usando um reômetro de pó é menor que a % selecionada para o grupo: 30, 25, 20, 17, 15, 13 e 10. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem permeabilidade aumentada em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência a queda de pressão (onde uma queda de pressão baixa indica permeabilidade superior), como medida como a queda de pressão através de um leito de pó em um reômetro de pó, é selecionada para o grupo consistindo em: menor que 20mBar, menor que 15mBar, menor que 10mBar, menor que 7mBar, menor que 5mBar, menor que 4mBar ou menor que 3mBar. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem uma energia de ignição de mínio superior em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem razões de fluxo de funil superiores em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem diâmetro de orifício crítico menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar

ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem ângulo de repouso menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional. De preferência, o material biologicamente ativo submetido a esta invenção tem ângulo de repouso dinâmico menor em comparação a um material biologicamente ativo com o mesmo, similar ou tamanho de partícula maior fabricado usando um processo convencional.

[00148] Em uma modalidade preferida, as características de manuseio do pó de uma mistura usando esta invenção é uma melhoria sobre as características de manuseio do pó de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem propriedades de fluxo de pó superiores comparadas às propriedades de fluxo de pó de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. Esta é uma vantagem particular durante o processamento do material. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem uma carga estática inferior em comparação à carga estática de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência a carga estática do produto é selecionada a partir do grupo consistindo em: 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 ou menor que 0,1 nC/g. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem um perfil de coesividade inferior em comparação ao perfil de coesividade de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência a energia específica (onde um valor inferior indica menos coesividade), como medido pela reologia do pó, o produto é selecionado a partir do grupo consistindo em: 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 ou menor que 3 mJ/g. De preferência, a mistura feita usando esta invenção has uma propensidade inferior para agregação em comparação à propensidade para agregação de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada

usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção has propensidade inferior para aderência a outros materiais como, mas não limitado a aço inoxidável, vidro, plástico, polietileno e polipropileno em comparação com a propensidade para aderência de uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional.

[00149] De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem uniformidade aumentada em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência o material biológico ativo mantém sua uniformidade superior apesar de várias etapas do processo e modificações para o material. De preferência, o material biológico ativo mantém sua uniformidade superior apesar de algum nível de segregação. Por exemplo, mesmo se as partículas do material biológico do segregado de tamanho variável, uma quantidade uniforme do ativo é mantida nas partículas. De preferência a uniformidade do conteúdo do material biologicamente ativo através da mistura (mesmo após segregação) varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1 %, 0.2%, 0,3 %, 0,4 %, 0,5% 0,75%, 1.0 %, 1,5 %, 2.0 % , 3.0%, 4.0% e 5.0%.

[00150] De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem níveis reduzidos de poeira em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem reologia melhorada em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional.

[00151] De preferência a tensão de cisalhamento do produto é selecionada a partir do 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 ou menor que 1.0 kPa. De preferência a energia de fluxo básica do produto é selecionada a partir do 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, ou menor que 250. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem segregação reduzida em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de

partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem densidade de volume aumentada or densidade do volume aproveitada em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência a densidade do volume da mistura é selecionada a partir do grupo: maior que 0,3 g/ml, maior que 0,4 g/ml, maior que 0,45 g/ml, maior que 0,5 g/ml, maior que 0,55 g/ml, maior que 0,60 g/ml, maior que 0,65 g/ml, maior que 0,7 g/ml, maior que 0,75 g/ml, maior que 0,80 g/ml, maior que 0,85 g/ml. maior que 0,90 g/ml ou maior que 1.0 g /ml. De preferência a densidade do volume aproveitada da mistura é selecionada a partir do grupo: maior que 0,3 g/ml, maior que 0,4 g/ml, maior que 0,45 g/ml, maior que 0,5 g/ml, maior que 0,55 g/ml, maior que 0,60 g/ml, maior que 0,65 g/ml, maior que 0,7 g/ml, maior que 0,75 g/ml, maior que 0,80 g/ml, maior que 0,85 g/ml. maior que 0,90 g/ml ou maior que 1.0 g /ml. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem fluxo de pós superior como definido pela razão de Hausner ou índice de Carr em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem compressibilidade inferior em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência a % de compressibilidade, como medida usando um reômetro de pó é menor que um % selecionada para o grupo: 30, 25, 20, 17, 15, 13 e 10. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem permeabilidade aumentada em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência a queda de pressão (onde uma queda de pressão baixa indica permeabilidade superior), como medida como a queda de pressão através de um leito de pó em um reômetro de pó é selecionada para o grupo: menor que 20mBar, menor que 15mBar, menor que 10mBar, menor que 7mBar, menor que 5mBar, menor que 4mBar ou menor que 3mBar. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem uma energia de ignição de mínio superior em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem razões de fluxo de funil superiores em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo,

similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção has diâmetro de orifício crítico menor em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem ângulo de repouso menor em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional. De preferência, a mistura feita usando esta invenção tem ângulo de repouso dinâmico menor em comparação a uma mistura (contendo material biologicamente ativo do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula) fabricada usando um processo convencional.

[00152] Por exemplo, o processo melhora as características de manuseio de pó em relação aos pós convencionais do mesmo, similar ou maior tamanho de partícula quando o material biologicamente ativo é fabricado, processado e formulado e finalmente armazenado em uma cápsula. O material é mais facilmente derramado em uma cápsula a partir de um dispositivo de dispensa. O material tem propriedades de fluxo aprimoradas de modo que este flui suavemente para a cápsula e não se agrega significativamente quando é derramado, nem adere significativamente a qualquer aparelho ou recipiente de manuseio, e assim não resulta em uma perda significativa do produto. Seus parâmetros estáticos foram melhorados tal que o material não adere aos dispositivos e recipientes de dispensa. As características de manuseio do pó foram melhoradas tal que este possa ser eficientemente fabricado, processado e armazenado sem perda significativa do material a partir do fluxo do produto pobre, alta agregação, alta aderência e propriedades de estática altas. As características de manuseio do pó foram melhorados tal que este pode ser fabricado para atender as exigências de ensaio e uniformidade do conteúdo como indicado na USP. O material tem características de manuseio de pó melhoradas quando seco. O material tem características de manuseio de pó melhoradas quando combinado com excipientes extra funcionais. Por exemplo o material tem características de manuseio de pó aprimoradas quando combinadas com disintegrantes, aglutinantes, agentes umectantes, enchimentos, disintegrantes, aglutinantes, agentes umectantes e similares tal que não há nenhuma questão com a segregação ou uniformidade do ativo através do material misturado. As características de manuseio do pó foram melhorados tal que este possa ser

facilmente processado através do equipamento de processamento padrão como um compactador rolante (granulador seco) ou um granulador úmido.

Tamanho de partícula

[00153] Há uma grande variedade de técnicas que podem ser utilizadas para caracterizar o tamanho das partículas de um material. Aqueles versados na técnica também compreendem que quase todas estas técnicas não medem fisicamente o tamanho das partículas realmente, como se pode medir algo com uma régua, mas medem um fenômeno físico, que é interpretado para indicar um tamanho de partícula. Como parte do processo de interpretação algumas suposições precisam ser feitas para permitir que os cálculos matemáticos sejam feitos. Estes pressupostos apresentam resultados, como um tamanho de partícula equivalente esférico, ou um raio hidrodinâmico.

[00154] Entre esses vários métodos, dois tipos de medidas são mais comumente usadas. A espectroscopia de correlação de fóton (PCS), também conhecida como "espalhamento de luz dinâmico" (DLS) é comumente usada para medir partículas com um tamanho inferior a 10 microns. Normalmente esta medida produz um raio hidrodinâmico equivalente frequentemente expresso como o tamanho médio de uma distribuição de números. A outra medição do tamanho das partículas comum é a difração a laser, que é comumente usada para medir o tamanho de partículas de 100 nm a 2000 micron. Esta técnica calcula uma distribuição de volume equivalente de partículas esféricas que podem ser expressas utilizando descritores, tais como o tamanho das partículas médio ou a % das partículas sob um determinado tamanho.

[00155] Aqueles versados na técnica reconhecem que diferentes técnicas de caracterização tais como espectroscopia de correlação de fóton e difração a laser medem propriedades de diferente de um conjunto de partículas. Como resultado várias técnicas darão várias respostas para a pergunta: "qual é o tamanho de partícula". Em teoria pode-se converter e comparar os vários parâmetros que cada técnica mede, no entanto, para sistemas de partículas do mundo real isso não é prático. Como um resultado, o tamanho de partícula usado para descrever esta invenção será dado como dois conjuntos diferentes de valores que cada se relaciona com estas duas técnicas de medição comuns, tais que as medições podem ser feitas com qualquer técnica e, em seguida, avaliadas em relação a descrição desta invenção.

[00156] Para medições feitas usando um instrumento de espectroscopia de correlação de foto, ou um método equivalente conhecido na

técnica, o termo "número de tamanho médio de partícula" é definido como o diâmetro médio de partícula, conforme determinado em uma base de número.

[00157] Para as medições feitas com um aparelho de difração de laser, ou um método equivalente conhecido na técnica, o termo "tamanho de partícula médio" é definido como o diâmetro da partícula médio como determinado em uma base de volume de partículas esféricas equivalente. Onde o termo médio é usado, entende-se por descrever o tamanho de partícula que divide a população ao meio de tal forma que 50% da população seja maior ou menor que este tamanho. O tamanho de partícula médio é muitas vezes escrito como D50, D (0,50) ou D[0,5] ou similar. Como usado aqui D50, D (0,50) ou D [0,5] ou similares devem ser tomados para significar 'tamanho de partícula médio".

[00158] O termo "Dx da distribuição de tamanho de partícula" se refere ao percentil xth da distribuição, assim, D90 refere-se ao percentil 90, D95 refere-se ao percentil 95, e assim por diante. Tomando como exemplo D90 este muitas vezes pode ser escrito como, D (0,90) ou D [0,9] ou simialr. Com relação ao tamanho médio de partículas e Dx um D maiúsculas ou d minúsculo são intercambiáveis e ter o mesmo significado.Outro para quantificar uma distribuição de tamanho de partículas é a média ponderada de volume (D4,3). D4,3 é definida como a soma dos diâmetros para a potência 4 dividido pela soma dos diâmetros ao cubo.

[00159] Outra forma comumente usada para descrever uma distribuição de tamanho de partículas medida pela difração de laser, ou um método equivalente conhecido na técnica, é descrever que % de uma distribuição está sob ou sobre o tamanho indicado. O termo "percentual menor que" também escrito como "%<" é definido como a percentagem, em volume, de uma distribuição de tamanho de partícula com um tamanho nomeado, por exemplo, a % < 1000 nm. O termo "porcentagem maior do que" também escrito como "%>" é definido como a percentagem, em volume, de uma distribuição de tamanho de partículas ao longo de um tamanho nomeado, por exemplo, a % > 1000 nm.

[00160] O tamanho de partícula usado para descrever esta invenção deve ser entendido como o tamanho das partículas, medido em ou logo antes do tempo de uso. Por exemplo, o tamanho das partículas é medido dois meses depois que o material é submetido ao método de moagem desta invenção. Em uma forma preferida, o tamanho das partículas é medido em um momento selecionado do grupo que consiste em: 1 dia após a moagem, 2 dias após a moagem, 5 dias após a moagem, 1 mês após a moagem, 2 meses após a

moagem, 3 meses após a moagem, 4 meses após a moagem, 5 meses após moagem, 6 meses após a moagem, 1 ano após a moagem, 2 anos após a moagem, 5 anos após a moagem.

[00161] Para muitos dos materiais submetidos aos métodos desta invenção o tamanho da partícula pode ser facilmente medido. Onde o material ativo tem baixa solubilidade em água e a matriz é moída em tem boa solubilidade na água o pó pode ser simplesmente disperso em um solvente aquoso. Neste cenário, a matriz se dissolve deixando o material ativo disperso em solvente. Esta suspensão pode ser medida por técnicas tais como PCS ou de difração de laser.

[00162] Métodos adequados para medir um tamanho de partícula preciso onde o material ativo tem solubilidade em água substantiva ou a matriz tem baixa solubilidade em um dispersante à base de água são descritos abaixo.

1. Na circunstância em que a matriz insolúvel, como celulose microcristalina impede a medição das técnicas de separação de material ativo, tais como filtragem ou centrifugação poderia ser usada para separar a matriz insolúvel das partículas de material ativo. Outras técnicas auxiliares também seriam necessárias para determinar se algum material ativo foi removido pela técnica de separação para que isso possa ser levado em conta.

2. No caso em que o material ativo é muito solúvel em água outros solventes podem ser avaliados para a medição do tamanho das partículas. Onde um solvente poderia ser encontrado aquele material ativo é pouco solúvel em, mas é um bom solvente para a matriz uma medida seria relativamente simples. Se tal um solvente é difícil de encontrar outra abordagem seria medir o conjunto de matriz e material ativo em um solvente (como iso-octanos), que ambos são insolúveis. Então o pó seria medido em outro solvente, onde o material ativo é solúvel, mas a matriz não é. Assim, com uma medição do tamanho das partículas da matriz e uma medida do tamanho da matriz e material ativo em conjunto uma compreensão do tamanho de partícula do ativo material pode ser obtida.

3. Em algumas circunstâncias a análise da imagem poderia ser usada para obter informações sobre a distribuição granulométrica do material ativo. Técnicas de medição de imagem adequadas podem incluir microscopia de elétron de transmissão (TEM), microscopia de elétron de varredura (SEM), microscopia óptica e microscopia confocal. Além destas técnicas padrão alguma técnica adicional seria necessária para ser utilizada em paralelo para diferenciar o material ativo e partículas de matriz. Dependendo da composição química dos

materiais envolvidos as técnicas possíveis poderiam ser análise elementar, espectroscopia Raman, espectroscopia FTIR e espectroscopia de fluorescência.

Outras definições

[00163] Durante toda esta especificação, a menos que o contexto exija o contrário, a frase "moinho seco" ou variações, como "moagem a seco", deve ser entendida para se referir a moagem pelo menos na ausência substancial de líquidos. Se os líquidos estão presentes, eles estão presentes em quantidades tais que o conteúdo do moinho conserva as características de um pó seco.

[00164] "Fluível" significa um pó com características físicas tornando-o adequado para processamento adicional utilizando equipamentos típicos utilizados para a fabricação de composições farmacêuticas e formulações.

[00165] Outras definições para o termo selecionado aqui usadas podem ser encontradas na descrição detalhada da invenção e se aplicam a todo o documento. Salvo indicação em contrário, todos os outros termos científicos e técnicos aqui utilizados têm o mesmo significado que comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual pertence a invenção.

[00166] O termo "moível" significa que a matriz de moagem é capaz de ser fisicamente degradada nas condições de moagem a seco do método da invenção. Em uma modalidade da invenção, a matriz de trituração moída é de um tamanho de partícula semelhante ao material biologicamente ativo. Em outra modalidade da invenção o tamanho das partículas da matriz é substancialmente reduzido, mas não tão pequeno como o material biologicamente ativo.

[00167] Outras definições para os termos selecionado usados aqui podem ser encontradas na descrição detalhada da invenção e aplicada a todo o documento. Salvo indicação em contrário, todos os outros termos científicos e técnicos aqui utilizados têm o mesmo significado que comumente entendido como uma pessoa versada na técnica à qual pertence a invenção.

Específico

[00168] Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um método para produzir uma composição, compreendendo as etapas de: moagem a seco de um material biologicamente ativo sólido e uma matriz moável de moagem em um moinho compreendendo uma pluralidade de corpos de moagem, por uma período de tempo suficiente para produzir partículas do material biologicamente ativo dispensadas em pelo menos um material de trituração parcialmente moído.

[00169] A mistura do material ativo e matriz pomde então ser separadas dos corpos de moagem e removidas do moinho.

[00170] Em um aspecto a mistura do material ativo e matriz é então processada adicionalmente . Em outro aspecto, a matriz de moagem ié separada das partículas do material biologicamente ativo. Em um aspecto adicional, pelo menos uma porção da matriz de moagem moída é separada do material biologicamente ativo particulado.

[00171] Os corpos de moagem são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem a seco. A qualidade da matriz de moagem em relação à quantidade do material biologicamente ativo na forma particulada, e a extensão de moagem da matriz de moagem, é suficiente para inibir a re-aglomeração das partículas do material ativo.

[00172] A presente invenção também refere-se aos materiais biologicamente ativos produzidos pelos referidos métodos, aos medicamentos produzidos usando o referido material biologicamente ativo e aos métodos de tratamento de um animal, incluindo o homem, usando a quantidade terapeuticamente eficaz do referido material biologicamente ativo administrado por meio dos referidos medicamentos.

Escala Comercial

[00173] A presente invenção é direcionada à descoberta inesperada que partículas de um material biologicamente ativo podem ser produzidas por processos de moagem a seco como descrito aqui em escala comercial. Em um aspecto supreendente o tamanho de partícula do material biologicamente ativo produzido pelo processo é igual a ou menor que 20.000nm. Em outro aspecto supreendente o tamanho de partícula do material biologicamente ativo produzido pelo processo é igual a ou menor que 10.000nm. Em outro aspecto supreendente o tamanho de partícula do material biologicamente ativo produzido pelo processo é igual a ou menor que 5.000nm. Em outro aspecto supreendente o tamanho de partícula do material biologicamente ativo produzido pelo processo é igual a ou menor que 2000nm. Em outro aspecto supreendente o tamanho de partícula do material biologicamente ativo produzido pelo processo é igual a ou menor que 1000nm. Isto pode resultar em um processo mais eficiente e com custo benefício eficaz.

[00174] Um dos principais objetivos de reduzir os custos de fabricação é o encapsulamento das nanopartículas em materiais que não têm que ser removidos. Isto permite um processo de fabricação simples, onde tecnologias de formulação convencional podem ser usadas para o progresso das nanopartículas de matriz encapsulada diretamente para um produto final. A fim de

fazer isso o material utilizado dentro da matriz deve ser aceitável para os reguladores do setor. Em alguns casos os materiais podem ser aceitáveis para uso, mas apenas em quantidades limitadas. Outro aspecto da escolha da matriz é a funcionalidade. Alguns matrizes que produzem nanopartículas encapsuladas superiores podem ser aceitáveis do ponto de vista de segurança, mas esses materiais podem fazer a fabricação de uma forma de dosagem como comprimido limitada.

Melhora do perfil de dissolução

[00175] O processo resulta em material biologicamente ativo tendo um perfil de dissolução melhorado. Um perfil de dissolução melhorado tem vantagens significativas, incluindo a melhoria da biodisponibilidade do material de biologicamente ativo in vivo. De preferência, o perfil de dissolução melhorado é observado in vitro. Alternativamente, o perfil de dissolução melhorado é observado in vivo pela observação de um melhor perfil de biodisponibilidade. Métodos padrão para determinar o perfil de dissolução de um material in vitro estão disponíveis na técnica. Um método adequado para determinar um perfil de dissolução melhorado in vitro pode incluir a determinação de uma concentração do material da amostra em uma solução por um período de tempo e comparar os resultados a partir da amostra do material a uma amostra de controle. Uma observação que a concentração da solução pico para a amostra do material foi alcançada em menos tempo do que a amostra controle indicaria (assumindo que é estatisticamente significante), que a amostra do material tem um perfil de dissolução melhorado. A amostra de medição é aqui definida como a mistura do material biologicamente ativo com a matriz de moagem e/ou outros aditivos, que foram submetidos aos processos de invenção descritos aqui. Aqui uma amostra de controle é definida como uma mistura física (não submetida aos processos descritos na presente invenção) dos componentes na amostra de medição com as proporções relativas dos mesmos ativos, matriz e/ou aditivo como a amostra de medição. Para efeitos de teste de dissolução uma formulação protótipo da amostra de medição também pode ser usada. Neste caso, a amostra de controle seria formulada da mesma maneira. Métodos padrão para determinar o perfil de dissolução melhorado de um material *in vivo* estão disponíveis na técnica. Um método adequado para determinar um perfil de dissolução melhorado em um humano pode ser após entregar a dose paramedir a taxa de absorção do material ativo pela medição da concentração de plasma do composto da amostra durante um período de tempo e comparação dos resultados a partir do composto da

amostra a um controle. Uma observação que a concentração de plasma pico para o composto da amostra foi alcançada em menos tempo do que o controle poderia indicar (assumindo que é estatisticamente significativo) que o composto da amostra melhorou e biodisponibilidade e perfil de dissolução melhorado. De preferência, o perfil de dissolução melhorado é observado em um pH gastrointestinal relevante, quando observado in vitro. De preferência, o perfil de dissolução melhorado é observado em um pH que é favorável a indicar melhorias na dissolução quando compado à amostra de medição para o composto de controle. Métodos adequados para quantificar uma concentração de um composto em uma amostra *in vitro* ou uma amostra *in vivo* estão amplamente disponíveis na técnica. Métodos adequados poderiam incluir o uso de espectroscopia ou rotulagem por radioisótopo. Em uma modalidade preferida o método de quantificação de dissolução é determinado em uma solução com um pH selecionado a partir do grupo consistindo em: 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 or a pH com 0,5 de uma unidade de pH de qualquer deste grupo.

Perfil de Cristalização

[00176] Métodos para determinar o perfil de cristalinidade do material biologicamente ativo estão amplamente disponíveis na técnica. Métodos adequados podem incluir difração de raio X, calorimetria de varredura diferencial, espectrocopia Raman ou de IR.

Perfi de Amorficidade

[00177] Métodos para determinaro o teor amorfo do material biologicamente ativo estão amplamente disponíveis na técnica. Métodos adequados podem incluir difração de raio X, calorimetria de varredura diferencial, espectrocopia Raman ou de IR***.***

Matriz de moagem

[00178] Como será descrito posteriormente, a seleção de uma matriz de moagem adequada oferece aplicações vantajosas do método da presente invenção.

[00179] Uma aplicação altamente vantajosa do método da invenção é o uso de uma matriz de moagem solúvel em água em conjunto com um material biologicamente ativo pouco solúvel em água. Isto proporciona pelo menos duas vantagens. Sendo a primeira quando os materiais biologicamente ativos contendo pó são colocados na água - tal ingestão do pó como parte de uma medicação oral - a matriz se dissolve, liberando o material particulado ativo tal que haja área

máxima de superfície exposta a uma solução, permitindo assim uma rápida dissolução do composto ativo. A segunda vantagem chave é a capacidade, se necessário, de remover ou parcialmente remover a matriz antes do processamento adicional ou formulação.

[00180] Outra aplicação vantajosa do método da invenção é o uso de uma matriz de moagem insolúvel em água, especialmente na área de uso agrícola, quando um material biologicamente ativo como um fungicida é comumente entregue como parte de um pó seco ou uma suspensão . A presença de uma matriz insolúvel em água proporcionará benefícios como resistência a chuva aumentada.

[00181] Sem querer se comprometer com a teoria, acredita-se que a degradação física (incluindo, mas não limitada a uma redução do tamanho de particula) da matriz de moagem moível oferece a vantagem de uma invenção, agindo como um diluente mais eficaz do que matriz de moagem de uma grande tamanho de particula.

[00182] Mais uma vez, como será descrito posteriormente, um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certas matrizes de moagem apropriadas para uso no método de uma invenção também são adequadas para uso em um medicamento. A presente invenção abrange métodos para a produção de um medicamento incorporando tanto o material biologicamente ativo e a matriz de moagem ou em alguns casos um material biologicamente ativo e uma porção da matriz de moagem, os medicamentos produzidos, e métodos de tratamento de um animal, incluindo o homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz do referido material biologicamente ativo por meio dos referidos medicamentos.

[00183] Analogamente, como será descrito subsequentemente, um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certas matrizes de moagem adequadas para uso no método da invenção são também apropriadas para uso em um transportador para um produto químico agrícola, como um pesticida, fungicida, ou herbicida. A presente invenção engloba os métodos para a produção de uma composição de produto químico agrícola incorporando tanto o material biologicamente ativo na forma particulada e a matriz de moagem, ou em alguns casos o material biologicamente ativo, e uma porção de uma matriz de moagem, e composições de produto químico agrícola assim produzidas. O medicamento pode incluir somente o material biologicamente ativo junto com a matriz de moagem moída ou, mais de preferência, o material biologicamente ativo

e a matriz de moagem moída podem ser combinados com um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis, assim como qualquer excipiente desejado ou outros agentes similares comumente usados na preparação de medicamentos.

[00184] Analogamente, a composição de produto químico agrícola pode incluir somente o material biologicamente ativo junto com a matriz de moagem moída ou, mais de preferência, o material biologicamente ativo e a matriz de moagem moída podem ser combinados com um ou mais transportadores, assim como qualquer excipiente desejado ou outros agentes similares comumente usados na preparação de composição de produto químico agrícolas.

[00185] Em uma forma particular da invenção, uma matriz de moagem é apropriada para uso em um medicamento e facilmente separável do material biologicamente ativo por métodos que não dependem do tamanho de particula. Tais matrizes de moagem são descritas na seguinte descrição detalhada da invenção. Tais matrizes de moagem são altamente vantajosas na medida em que elas oferecem uma flexibilidade significativa na medida em que uma matriz de moagem pode ser incorporada aos materiais biologicamente ativos em um medicamento.

[00186] Em uma forma altamente preferida, uma matriz de moagem é mais dura do que o material biologicamente ativo, e é assim capaz de reduzir o tamanho de particula do material ativo sob as condições de moagem a seco da invenção. Mais uma vez sem querer se comprometer com a teoria, nestas circunstâncias, acredita-se que a matriz de moagem moível oferece a vantagem da presente invenção através de uma segunda rota, com as partículas menores da matriz de moagem produzida nas condições de moagem a seco permitindo uma maior interação com materiais biologicamente ativos.

[00187] A qualidade da matriz de moagem em relação à quantidade do material biologicamente ativo, e a extensão da degradação física da matriz de moagem, é suficiente para inibir a re-aglomeração das partículas do material ativo. De preferência, a qualidade da matriz de moagem em relação à quantidade do material biologicamente ativo, e a extensão da degradação física da matriz de moagem, é suficiente para inibir a re-aglomeração das partículas do material ativo na forma de nanoparticulado. A matriz de moagem geralmente não é selecionada para ser quimicamente reativa com o material biologicamente ativo sob as condições de moagem da invenção, exceto por exemplo, onde a matriz é

deliberadamente escolhida para sofrer uma reação mecanico-química. Tal reação pode ser a conversão de uma base livre ou de ácido para um sal ou vice versa.

[00188] Como dito acima, o método da presente invenção requer que uma matriz de moagem seja moída com materiais biologicamente ativos, ou seja, uma matriz de moagem fisicamente se degradar sob as condições de moagem a seco da invenção para facilitar a retenção e formação de particulados do material biologicamente ativo com tamanho de particula reduzido. A extensão precisa da degradação necessária dependerá de certas propriedades de uma matriz de moagem e o material biologicamente ativo, a proporção do material biologicamente ativo para a matriz de moagem, e a distribuição do tamanho de particula das partículas compreendendo o material biologicamente ativo.

[00189] As propriedades físicas de uma matriz de moagem necessárias para atingir a degradação necessária são dependentes das condições de moagem precisas. Por exemplo, uma matriz de moagem mais dura pode degradar de forma suficiente, desde que seja submetida a condições de moagem a seca mais vigorosas.

[00190] As propriedades físicas de uma matriz de moagem relevante na medida em que o agente irá degradar sob condições de moagem a seco incluem a dureza, friabilidade, como medidas por indícios, tais como dureza, tenacidade de fratura e índice de fragilidade.

[00191] Uma baixa dureza (normalmente um Dureza de Mohs menor que 7) do material biologicamente ativo é desejável para assegurar a fratura das partículas durante o processamento, de modo que as microestruturas compostas se desenvolvam durante a moagem. De preferência, a dureza é menor que 3, como determinado utilizando a escala de dureza de Mohs.

[00192] De preferência, uma matriz de moagem é de abrasividade baixa. A baixa abrasividade é desejável para minimizar a contaminação da mistura do material de biologicamente ativo em uma matriz de moagem pelos corpos de moagem e/ou câmara de moagem do meio do moinho. Uma indicação indireta da abrasividade pode ser obtida através da medição do nível de contaminantes baseado na moagem.

[00193] De preferência, uma matriz de moagem tem uma baixa tendência a se aglomerar durante a moagem a seco. Embora seja difícil quantificar objetivamente a tendência de se aglomerar durante a moagem, é possível obter uma medida subjetiva, observando o nível de "aglutinação" de uma

matriz de moagem nos corpos de moagem e câmara de moagem do meio do moinho na medida em que a moagem a seco progride.

[00194] A matriz de moagem pode ser uma substância orgânica ou inorgânica.

[00195] Em uma modalidade, a matriz de moagem é selecionada a partir do seguinte, ou como uma substância única ou uma combinação de duas ou mais substâncias: Polióis (alcóois de açúcar) por exemplo (mas não limitado a) manitol, sorbitol, isomalt, xilitol, maltitol, lactitol, ertritol, arabitol, ribitol, monossacarídeos por exemplo (mas não limitado a) glucose, fructose, manose, galactose, dissacarídeos e trissacarídeos, por exemplo (mas não limitado a) lactose anidra, lactose monoidratada, sucrose, maltose, trehalose, polisacarídeos por exemplo (mas não limitado a) maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrose, outros carboidratos por exemplo (mas não limitado a) amido, farinha de trigo, farinha de milho, farinha de arroz, amido de arroz, farinha de tapioca, amido de tapioca, farinha de batata, fécula de batata, farinhas e outros amidos, farinha de soja, farelo de soja ou outros produtos de soja, celulose, celulose microcristalina, excipientes co misturados a base de celulose microcristalina, excipientes quimicamente modificados, tais como amido pré-gelatinizado (ou parcialmente), celulose modificada, como HPMC, CMC, HPC, revestimentos de polímero entéricos como ftalato de hipromelose, ftalato de acetato de celulose (Aquacoat®), ftalato de polivinil acetato (Sureteric®), succinato de acetato de hipromelose (AQOAT®), e polmetacrilatos (Eudragit® e Acryl-EZE®), Produtos de leite por exemplo (mas não limitado a) pós de leite, pós de leite desnatados, outros sólidos de leite e drevados, outros excipientes funcionais, ácidos orgânicos por exemplo (mas não limitado a) ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido succínico, sal conjugado de ácidos orgânicos por exemplo (mas não limitados a) citrato de sódio, tartarato de sódio, malato de sódio, ascorbato de sódio, citrato de potássio, tartarato de potássio, malato de potássio, ascorbato de potássio, inorgânicos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio carbonato de magnésio, bicarbonato de Sódio, bicarbonato de Potássio Carbonato de cálcio e. cálcio dibásico fosfato, tribásico fosfato de cálcio, sulfato de sódio, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, tiossulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alumem de potássio, cloreto de potássio, sulfato de hidrogênio de sódio, hidróxido de sódio, hidróxidos cristalinos , carbonatos de hidrogênio, carbonatos de hidrogênio de metais alcalinos de

produtos farmaceuticamente aceitáveis, como, mas não limiatado a, sais de sódio, potássio, lítio, cálcio, bário e de amônio (ou sais de aminas voláteis), por exemplo (mas não limitado a) cloreto de amônio, cloridrato de metilamina, brometo de amônio, outros inorgânicos por exemplo (mas não limitados a), sílica térmica, giz, mica, sílica, alumina, dióxido de titânio, talco, caulin, bentonita, hectorita, trissilicato de magnésio, argila ou outros derivados de argila ou silicatos de alumínio, um surfactante por exemplo (mas não limitado a) sulfato de lauril sódio, sulfato de estearil de sódio, sulfato de cetril de sódio, sulfato de cetostearil de sódio, docusato de sódio, deoxicolato de sódio, Sal de sódio de N-lauroilsarcosina, monostearato de gliceril , distearato de glicerol palmitostearato de gliceril, gliceril beenato, caprilato de gliceril, oleato de gliceril, cloreto de benzalcônio, CTAB, CTAC, Cetrimide, cloreto de cetilpirídinio, brometo de cetilpirídinio, cloreto de benzetônio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxâmero 188, poloxâmero 407, poloxâmero 338, éter de polioxil 2 estearil, éter de estearil polioxil 100, éter de estearil polioxil 20, éter de estearil polioxil 10, éter de cetil polioxil 20, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, óleo de ricínio de polioxil 35, óleo de ricínio de polioxil 40, óleo de ricínio de polioxil 60, óleo de ricínio de polioxil 100, óleo de ricínio de polioxil 200, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 40, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 60, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 100, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 200, cetostearil álcool, macrogel 15 hidroxistearato, monopalmiato de sorbitano, monostearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, Palmitato de Sacarose, Estearato de Sacarose, Diestearato de Sacarose, Laurato de sacarose, Ácido glicólico, glicolato de sódio, Ácido cólico, Colato de sódio, Deoxicolato de sódio, Ácido deoxicólico, Taurocolato de sódio, ácido taurocólico, Taurodeoxicolato de sódio, tauroácido deoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcholina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mistura de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato,Sulfonato de DOdecilbenzeno de Cálcio, Sulfonato de Dodecilbenzeno de Sódio,Naphtaenosulfonato de Diisopropil , distearato de eritritol , Condensado de Formaldeído de Sulfonato de Naftaleno, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, Tallowalquilaminas de Polioxietileno (15) , sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de alquilbenzeno de sódio, sulfonato de isopropil naftaleno de sódio, Sulfonato de Formaldeído de Metil Naftaleno de Sódio, sulfonato de n-butil naftaleno de sódio, etoxilato de tridecil

álcool (poe-18), Éster de fosfato de isodecanol de trieranolamina, Éster de tristirilfosfato de trieranolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

[00196] Em uma modalidade preferida, a matriz de moagem é uma matriz que é considerada GRAS (Geralmente Considerado como Seguro) por pessoas versadas nas técnicas farmacêuticas.

[00197] Em outro aspecto preferido uma combinação de duas ou mais matrizes adequados, como as listadas acima, pode ser usada como uma matriz de moagem para fornecer propriedades melhoradas, tais como a redução da aglutinação e, maior melhoria do perfil de dissolução. A combinação de matrizes também pode ser vantajosa quando as matrizes tem solubilidades diferentes o que permite a remoção ou remoção parcial de uma matriz, deixando a outra ou parte da outra para fornecer encapsulamento ou encapsulamento parcial do material de biologicamente ativo.

[00198] Outro aspecto altamente preferido do método é a inclusão de uma auxiliar de moagem adequado na matriz para melhorar o desempenho de moagem. Melhorias no desempenho da moagem seriam coisas como, mas nao limitadas a, uma redução na aglutinação ou recuperação superior de pó a partir do moinho. Exemplos de auxiliares de moagem adequados incluem surfactantes, polímeros, inorgânicos tais como sílica (incluindo sílicas coloidais), silicatos de alumínio e argilas.

[00199] Há uma ampla faixa de surfactantes que irão fazer auxiliares de moagem adequados. A forma altamente preferida é onde o surfactante é um sólido, ou pode ser fabricado em um sólido. De preferência, o surfactante é selecionado a partir do grupo consistindo em: alquil éteres de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, polietileno glicóis (PEG), poloxâmeros, poloxaminas, surfactantes a base de sarcosina, polisorbatos, alcoóis alifáticos, sulfatos de alquil e aril, sulfatos de poliéter de alquil e aril e outros surfactantes de sulfato, surfactantes a base de trimetil amônio, lecitina e outros fosfolipídeos, sais biliares, derivados de óleo de ricínio de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, Ésteres de ácido graxo de Sorbitano, Ésteres de ácido graxo de Sacarose, alquil glucopiranosídeos, alquil maltopiranosídeos, ésteres de ácido graxo de glicerol, Ácidos Sulfônicos de Alquil Benzeno , Ácidos Carboxílicos de Alquil Éter, Ésteres de Fosfato de alquil e aril, Ésteres de Sulfato de alquil e aril, Ácidos alquil e aril sulfônicos, Ésteres de Fosfatos de Alquil Fenol, Ésteres de Sulfatos de Alquil Fenol, Foslfatos de Alquil e Aril, Polissacarídeos de Alquil,

Etoxilatos de Alquilamina, Condensados de formaldeído de Sulfonatos de Alquil-Naftaleno, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Álcool de Ceto-Oleil, Sulfonatos de Naftaleno Condensados, Sulfonatos de Dialquil e Alquil Naftaleno,Di-alquil Sulfosuccinatos, Nonifenóis Etoxilados, Ésteres de Etileno Glicol,Alcoxilatos de Álcool Gorduroso, Tallowalquilaminas hidrogenadas, Mono-alquil Sulfosucinamatos, Nonil-Fenol Etoxilatos, Taurato de N-metil de Oleil de Sódio, Tallowalquilaminas, ácidos sulfônicos de dodecilbenzeno lineares ou ramificados.

[00200] De preferência, o surfactante é selecionado a partir do grupo consistindo em: sulfato de lauril sódio, sulfato de estearil de sódio, sulfato de cetril de sódio, sulfato de cetostearil de sódio, docusato de sódio, deoxicolato de sódio, Sal de sódio de N-lauroilsarcosina, monostearato de gliceril , distearato de glicerol palmitostearato de gliceril, gliceril beenato, caprilato de gliceril, oleato de gliceril, cloreto de benzalcônio, CTAB, CTAC, Cetrimide, cloreto de cetilpirídinio, brometo de cetilpirídinio, cloreto de benzetônio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxâmero 188, , poloxâmero 338, poloxâmero 407 éter de polioxil 2 estearil, éter de estearil polioxil 100, éter de estearil polioxil 20, éter de estearil polioxil 10, éter de cetil polioxil 20, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, óleo de ricínio de polioxil 35, óleo de ricínio de polioxil 40, óleo de ricínio de polioxil 60, óleo de ricínio de polioxil 100, óleo de ricínio de polioxil 200, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 40, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 60, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 100, óleo de ricínio hidrogenado de polioxil 200, cetostearil álcool, macrogel 15 hidroxistearato, monopalmiato de sorbitano, monostearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, Palmitato de Sacarose, Estearato de Sacarose, Diestearato de Sacarose, Laurato de sacarose, Ácido glicólico, glicolato de sódio, Ácido cólico, Colato de sódio, Deoxicolato de sódio, Ácido deoxicólico, Taurocolato de sódio, ácido taurocólico, Taurodeoxicolato de sódio, tauroácido deoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcholina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mistura de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato,Sulfonato de DOdecilbenzeno de Cálcio, Sulfonato de Dodecilbenzeno de Sódio,Naphtaenosulfonato de Diisopropil , distearato de eritritol , Condensado de Formaldeído de Sulfonato de Naftaleno, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, Tallowalquilaminas de Polioxietileno (15) , sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de sulfonato de alquil naftaleno de sódio, condensado de alquilbenzeno de sódio,

sulfonato de isopropil naftaleno de sódio, Sulfonato de Formaldeído de Metil Naftaleno de Sódio, sulfonato de n-butil naftaleno de sódio, etoxilato de tridecil álcool (poe-18), Éster de fosfato de isodecanol de trieranolamina, Éster de tristirilfosfato de trieranolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

[00201] De preferência o polímero é selecionado a partir da lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), polivinilálcool, Polímeros a base de ácido acrílico e copolímeros de ácido acrílico

[00202] De preferência, o auxiliar de moagem tem uma concentração selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1 -10 % p/p, 0,1 -5 % p/p, 0,1 -2,5 % p/p, of 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, of 0,75 – 1.25 % p/p, 0,75 -1% e 1% p/p.

Corpos de moagem

[00203] No método da presente invenção, os corpos de moagem são de preferência quimicamente inertes e rígidos. O termo "quimicamente inerte", como usado aqui, significa que os corpos de moagem não reagem quimicamente com o material biologicamente ativo ou uma matriz de moagem.

[00204] Como descrito acima, os corpos de moagem são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem.

[00205] Os corpos de moagem são desejavelmente fornecidos sob a forma de corpos que podem ter qualquer um de uma variedade de formas suaves, regulares, superfícies planas ou curvas, e sem bordas afiadas ou levantadas. Por exemplo, corpos de moagem adequados podem estar na forma de corpos tendo formatos elipsoidais, ovóides, esféricos ou cilíndricos direitos. De preferência, os corpos de moagem são fornecidos na forma de uma ou mais contas, bolas, esferas, barras, cilindros direitos, tambores ou cilindros direitos de raio-final (isto é, cilindros direitos tendo bases hemisférica com o mesmo raio que o cilindro).

[00206] Dependendo da natureza do material de biologicamente ativo e matriz de moagem, os corpos do meio de moagem desejavelmente tem um diâmetro de partícula média efetivo (ou seja, "Tamanho de particula") entre cerca de 0,1 e 30 mm, mais de preferência entre cerca de 1 e cerca de 15 mm, ainda mais de preferência entre cerca de 3 e 10 mm.

[00207] Os corpos de moagem podem incluir várias substâncias, tais como cerâmica, vidro, metal ou composições poliméricas, em uma forma de partículas. Corpos de moagem de metal apropriados são tipicamente esféricos e têm, geralmente, boa dureza (ou seja, RHC 60-70), circularidade, alta resistência

ao desgaste, distribuição de tamanho estreita e podem incluir, por exemplo, bolas fabricadas a partir do aço cromado tipo 52100, ou aço inoxidável tipo 316 ou 440C ou aço de carbono elevado do tipo 1065.

[00208] Cerâmicas preferidas, por exemplo, podem ser selecionadas a partir de uma ampla gama de cerâmicas desejavelmente tendo dureza suficiente e resistência à fratura que lhes permitam evitar ser lascadas ou esmagadas durante a moagem e também tendo densidade suficientemente altas. As densidades adequadas para meios de moagem podem variar de cerca de 1-15 g/cm³, de preferência de cerca de 1-8 g/cm³. As cerâmicas preferidas podem ser selecionadas a partir de esteatita, óxido de alumínio, óxido de zircônio, zircônia-sílica, óxido de zircônio de ítrio-estabilizado, óxido de zircônio de magnésio estabilizado, nitreto de silício, carboneto de silício, carboneto de tungstênio de cobalto-estabilizado, e similares, bem como misturas do mesmo.

[00209] Meios de moagem de vidro preferidos são esféricas (por exemplo, contas), têm uma distribuição de tamanho estreita, são duráveis, e incluem, por exemplo, vidro de cal sodada livre de chumbo e vidro de borosílicato. Meios de moagem poliméricos são de preferência e substancialmente esféricos e podem ser selecionados a partir de uma ampla gama de resinas poliméricas tendo dureza e friabilidade suficientes para capacitá-los a evitarem de ser lascados ou esmagados durante a moagem, resistência à abrasão para minimizar o atrito, resultando em contaminação do produto, e liberdade de impurezas, como metais, solventes, e monômeros residuais.

[00210] As resinas poliméricas preferidas, por exemplo, podem ser selecionadas a partir de poliestirenos reticulados, como poliestireno reticulado com divinilbenzeno, copolímeros de estireno, poliacrilatos como polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetais, polímeros e copolímeros de cloreto de vinil, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidade, polipropilenos, e assim por diante. O uso de meio de moagem polimérico para moer os materiais até um tamanho de partícula muito pequeno (como oposto à síntese mecanoquímica) é divulgado, por exemplo, mas patentes U.S. 5.478.705 e 5.500.331. Resinas poliméricas tipicamente podem ter densidades varianda de cerca de 0,8 a 3,0 g/cm^3. Resinas poliméricas de densidades maiores são preferidas. Alternativamente, o meio da moagem pode ser partículas de composto compreendendo partículas núcleo tendo uma resina polimérica adesida às mesmas. As partículas núcleo podem ser selecionadas a partir de substâncias conhecidas por serem úteis como meio de moagem, por exemplo, vidro, alumina,

zircônia sílica, óxido de zircônio, aço inoxidável, e similares. Substâncias essenciais preferidas têm densidades maiores que cerca de 2,5 g/cm^3.

[00211] Em uma modalidade da invenção o meio da moagem é formado a partir de uma substância ferromagnética, facilitando assim a remoção de contaminantes decorrentes do desgaste do meio de moagem pelo uso de técnicas de separação magnética.

[00212] Cada tipo de corpo de moagem tem suas próprias vantagens. Por exemplo, metais têm os maiores pesos específicos, o que aumenta a eficiência da moagem devido à maior energia de impacto. Os custos de metal variam de baixo a alto, mas a contaminação de metal do produto final pode ser um problema. Vidros são vantajosos do ponto de vista de baixo custo e a disponibilidade de contas de tamanhos pequenos tão baixos quanto 0,004 mm. No entanto, a gravidade específica dos vidros é menor do que outros meios e significativamente mais tempo de moagem é necessário. Finalmente, as cerâmicas são vantajosas do ponto de vista de baixo desgaste e contaminação, facilidade de limpeza e alta dureza.

Moagem a Seco

[00213] No processo de moagem a seco da presente invenção, o material biologicamente ativo e matriz de moagem, na forma de cristais, pós, ou similares, são combinados em proporções adequadas com a pluralidade de corpos de moagem em uma câmara de moagem que é mecanicamente agitada (isto é, com ou sem agitação) por um período de tempo predeterminado em uma intensidade de agitação predeterminada. Tipicamente, um aparelho de moagem é utilizado para conferir movimento aos corpos de moagem pela aplicação externa da agitação, em que vários movimentos de translação, rotação ou inversão ou combinações dos mesmos são aplicados à câmara de moagem e seu conteúdo, ou pela aplicação interna de agitação através de um eixo de rotação terminando em uma lâmina, hélice do rotor, ou remo ou por uma combinação de ambas as ações.

[00214] Durante a moagem, o movimento transmitido aos corpos de moagem pode resultar na aplicação de forças de cisalhamento, bem como múltiplos impactos ou colisões com intensidade significativa entre corpos de moagem e partículas do material biologicamente ativo e matriz de moagem. A intensidade e natureza das forças aplicadas pelos corpos de moagem ao material biologicamente ativo e a matriz de moagem é influenciada por uma grande variedade de parâmetros de processamento, incluindo: o tipo de aparelho de

moagem, a intensidade das forças geradas, os aspectos cinemáticos do processo, o tamanho, densidade, forma e composição dos corpos de moagem, a relação de peso do material biologicamente ativo e mistura de matriz de moagem para os corpos de moagem; a duração da moagem; as propriedades físicas de ambos os materiais biologicamente ativos e a matriz de moagem, a atmosfera presente durante a ativação e outros.

[00215] Vantajosamente, o meio de moagem é capaz de repetida ou continuamente aplicar forças de compressão mecânica e tensão de cisalhamento ao material biologicamente ativo e matriz de moagem. Os meios de moagem adequados incluem mas não estão limitados ao seguinte: moinhos de esferas de alta energia, areia, contas ou pérola, moinho de cesta, moinho planetário, moinho de esfera de ação vibratório, agitador/misturador multi-axial, moinho de esfera agitada, moinho de meio pequeno horizontal, moinho de pulverização de multi-anel, e similares, incluindo meio de moagem pequeno. O aparelho de moagem também pode conter um ou mais eixos de rotação.

[00216] Em uma forma preferida da invenção, a moagem a seco é realizada em um moinho de esfera. Durante todo o restante da especificação referência será feita a moagem a seco sendo realizada por meio de um moinho de esfera. Exemplos deste tipo de moinho são moinhos atritores, moinho de nutação, moinhos de torre, moinhos planetários, moinhos vibratórios e moinhos em esfera do tipo dependente da gravidade. Será apreciado que a moagem a seco com o segundo método da invenção também pode ser alcançada por qualquer meio adequado que não moagem com esfera. Por exemplo, a moagem a seco também pode ser conseguida usando moinhos a jato, moinhos de haste, moinhos rolantes ou moinhos trituradores.

Material biologicamente ativo

[00217] O material biologicamente ativo inclui compostos ativos, incluindo compostos para uso veterinário e humano como, mas não limitado a, ativos farmacêuticos, nutracêuticos, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos comprementares, produtos naturais, vitaminas, nutrientes, produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucléicos e compostos agrícolas como pesticidas, herbicidas e fungicidas, agentes de germinação e similares.

[00218] Outros materiais biologicamente ativos incluem, mas não estão limitados a, alimentos, sementes, cacau, pó de cacau, pontas de cacau, massa de cacau, licor de cacau, sólidos de cacau, café, ervas, especiarias, outros

materiais vegetais, minerais, produtos animais, conchas e outro material esqueletal.

[00219] Em uma forma preferida da invenção, o material biologicamente ativo é um composto orgânico. Em uma forma altamente preferida da invenção, o material biologicamente ativo é um composto terapeuticamente ativo, orgânico para uso veterinário ou humano.

[00220] Em uma forma preferida da invenção, o material biologicamente ativo é um composto inorgânico. Em uma forma altamente preferida da invenção, o material biologicamente ativo é enxofre, hidróxido de cobre, um complexo organometálico ou oxicloreto de cobre.

[00221] O material biologicamente ativo é comumente um material para o qual uma pessoa versada na técnica deseja propriedade de dissolução aprimoradas. O material biologicamente ativo pode ser um agente ou droga ativa convencional, embora o processo da invenção possa ser empregado em formulações ou agentes que já reduziram o tamanho de partícula em comparação às formas convencionais.

[00222] Os materiais biologicamente ativos adequados para uso na invenção incluem ativos, produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem dos mesmos. O material biologicamente ativo pode ser selecionado a partir de uma variedade de classes conhecidas de drogas, incluindo, mas não limitadas a: drogas anti-obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, anti-fúngicos, terapias de oncologia, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NSAIDs e COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, antiepiléticos, antihistamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásticos, imunosupressores, agentes anti-tiróide, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores do receptor alfa-adrenérgico, agentes de bloqueio do bete-adrenoreceptor, produtos do sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meio de contraste, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagem de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeo, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos,

calcitonina da paratiróide e bifosfonatos, prostaglandinas, radio-farmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agentes anti-alérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes da tiróide, vasodilatores, e xantinas.

[00223] Uma descrição dessas classes de agentes ativos e uma listagem de espécies dentro de cada classe podem ser encontradas em Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1996), especificamente incorporada por referência. Outra fonte de agentes ativos é a Physicians Desk Reference (60th Ed., pub. 2005), familiar para aqueles versados na técnica. Os agentes ativos estão comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na técnica.

[00224] Uma lista exaustiva de drogas para as quais os métodos da invenção são adequadas seria onerosamente longa para esta especificação, no entanto, referência à farmacopeia geral listada acima permitiriam que uma pessoa versada na técnica selecionasse praticamente qualquer droga à qual o método da invenção pode ser aplicado.

[00225] Além disso, também é esperado que novas entidades químicas (NCE) e outros ativos para os quais os métodos da invenção são adequados serão criados ou se tornarão disponíveis comercialmente no futuro.

[00226] Não obstante a aplicabilidade geral do método de uma invenção, exemplos mais específicos de materiais biologicamente ativos incluem, mas não estão limitados a: haloperidol (antagonista de dopamina), cloridrato de isoproterenol DL (β-adrenérgico), terfenadina (H1-antagonista), cloridrato de propranolol (antagonista β-adrenérgico), o cloridrato de desipramina (antidepressivo), citrato de sildenafil, tadalafil e vardenafil. Analgésicos menores (inibidores da ciclooxigenase), ácidos fenâmicos, Piroxicam, inibidores Cox-2, e naproxeno, e outros, podem todos se beneficiar sendo preparados.

[00227] Como discutido no contexto do fundamento da invenção, materiais biologicamente ativos que são pouco solúveis em água em pH gastrointestinal se beneficiarão especialmente por serem preparados, e o método da presente invenção é particularmente vantajosamente aplicado a materiais que são pouco solúveis em água no pH gastrointestinal.

[00228] Tais materiais incluem, mas não estão limitados a: albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, digoxina acetil, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostina, anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina, beclobrato, beclometasona, belomicina, benzocaína e derivados, beta-caroteno, beta-endorfina, interferon beta, bezafibrato, binovum, biperideno,

bromazepam, bromocriptina, bucindolol, buflomedil, bupivacaína, busulfan, cadralazina, camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazedona, cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefsulodin, ceftizoxime, clorambucil, ácido cromoglicínico, ciclonicato, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona, ciclofosfamida, Ciclosporina A e outras ciclosporinas, citarabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de dexametasona como o acetato, dezocina, diazepam, diclofenaco, dideoxiadenosina, dideoxiinosina, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorrubicina, econazol, endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustina, etofibrato, etoposida, fator IX, fator VIII , felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina, flunarizina, flurbiprofeno, 5-fluorouracil, flurazepam, fosfomicina, fosmidomicina, furosemida, galopamil, interferon gama, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida, griseofulvina, haptoglobulina, vacina da hepatite B, hidralazina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, hidrocortisona, ibuproxam, indinavir, indometacina, agente de contraste de raio x aromáticos iodinados como iodamida, brometo de ipratrópio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacinação lactobacilos, lidocaína, lidoflazin, lisurida, lisurida, maleato de hidrogênio, lorazepam, lovastatina, ácido mefenâmico, melfalano, memantin, mesulergin, metergolina, metotrexato, metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metkefamida, metolazona, metoprolol, tartarato de metoprolol, miconazol, nitrato de miconazol, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturais, nesapidil, nicardipina, nicorandil, nifedipina, niludipin, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-nitrocamptotesina, Olanzapina, oxazepam, oxprenolol, oxitetraciclina, penicilinas, como a penicilina G benetamina, penecilina, fenilbutazona, picotamida, pindolol, piposulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofen, ativador de plasminogenicidade, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbacin, procaterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, sinvastatina, insulinas semi-sintético, sobrerol, somastotina e seus derivados, somatropina, estilamina, cloridrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofen, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxotero, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracano HI, tiaramida HCl, Tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina HCl, uroquinase, válium,

verapamil, vidarabina, vidarabina fosfato sal de sódio, vinblastina, vinburina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de vitamina E, e agente de contraste de raio X.

[00229] As drogas podem ser espécies neutras ou básicas ou ácidas, bem como sais de um ácido ou base. Especificamente, a composição química e os grupos funcionais, incluíndo um grupo de ácido ou de base, geralmente não são o fator determinante, exceto uma possível reação química com uma matriz específica para a criação bem sucedida de uma substância biologicamente ativa com um tamanho de particula reduzido. Esta invenção não é limitada a qualquer classe de medicamentos específicos, tipo de aplicação, tipo de produto químico ou agrupamento de função. E sim a adequação de um material biologicamente ativo para uso nesta invenção é determinada principalmente pelas propriedades mecânicas do material. Além disso, alguns materiais biologicamente ativos podem ter o benefício da absorção através da pele, se apresentados em uma formulação de partícula. Tal material biologicamente ativo inclui, mas não está limitado a, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib e ibuprofeno.

[00230] Convenientemente, o material biologicamente ativo é capaz de suportar temperaturas que são típicas em moagem a seco não resfriada, que pode superar os 80ºC. Portanto, os materiais de ponto de fusão de cerca de 80°C ou superior são altamente adequados. Para material biologicamente ativos com pontos de fusão mais baixos, o meio de moagem pode ser resfriado, permitindo que os materiais com temperaturas de fusão significativamente menores sejam processados de acordo com o método de uma invenção. Por exemplo, um moinho resfriado por água simples irá manter a temperatura abaixo de 50°C, ou a água gelada poderia ser usada para reduzir ainda mais a temperatura de moagem. Aqueles versados na técnica entenderão que um moinho de esfera de alta energia poderia ser designado para rodar em qualquer temperatura entre os referidos -30 a 200°C. Para alguns materiais biologicamente ativos isto pode ser vantajoso para controlar a temperatura de moagem em temperaturas significativamente abaixo do ponto de fusão do material biologicamente ativo.

[00231] O material biologicamente ativo é obtido de forma convencional comercialmente e/ou preparado por técnicas conhecidas no estado da técnica.

[00232] É preferível, mas não essencial, que o tamanho de particula do materiais biologicamente ativo seja menor que cerca de 1.000 µm, conforme determinado pela análise granulométrica. Se o tamanho de particula grosso do

materiais biologicamente ativo é maior que cerca de 1.000 µm, então é predferido que o substrato das partículas do material biologicamente ativo seja reduzido em tamanho para menor que 1000 µm usando outro método de moagem padrão.

Material biologicamente ativo processado

[00233] De preferência, os materiais biologicamente ativos, que foram submetidos aos métodos da invenção, compreendem partículas do material biologicamente ativo de um tamanho médio de partícula , determinado em uma base de número de partícula, é igual a ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 10.000nm, 5000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm.

[00234] De preferência, os materiais biologicamente ativos, que foram submetidos aos métodos da invenção, compreendem partículas do material biologicamente ativo de um tamanho de partícula médio, determinado em uma base de volume de partícula, igual ou menor que um tamanho selecionado a partir do grupo 20.000nm, 15,000 nm, 10.000nm, 5000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm e 100 nm.

[00235] Estes tamanhos referem-se às partículas ou totalmente dispersas ou parcialmente aglomeradas.

Aglomerados do material biologicamente ativo após processamento

[00236] Os aglomerados compreendendo as partículas do material biologicamente ativo, as referidas partículas tendo um tamanho de particula dentro dos limites especificados acima, deve ser entendido por cair dentro do escopo da presente invenção, independentemente dos aglomerados excederem os limites especificados acima.

[00237] Os aglomerados compreendendo as partículas do material biologicamente ativo, os referidos aglomerados tendo um tamanho de aglomerado total dentro dos limites especificados acima, deve ser entendido por cair no escopo da presente invenção.

[00238] Aglomerados compreendendo as partículas do material biologicamente ativo devem ser entendidos por cair dentro do escopo da presente invenção se, no momento de uso, ou tratamento adicional, o tamanho de particula do aglomerado estiver dentro dos limites especificados acima.

[00239] Os aglomerados compreendendo as partículas do material biologicamente ativo, as referidas partículas tendo um tamanho de particula

dentro dos limites especificados acima, no momento do uso, ou para tratamento adicional, deve ser entendida por cair dentro do escopo da presente invenção, independentemente de se os aglomerados excedem as faixas especificadas acima.

Tempo de Processamento

[00240] De preferência, o material biologicamente ativo e a matriz de moagem são moídos a seco durante o menor tempo necessário para formar a mistura do material biologicamente ativo em uma matriz de moagem de modo que o material ativo melhore a dissolução para minimizar qualquer possível contaminação do moinho da mídia e/ou a pluralidade de corpos de moagem. Esse tempo varia muito, dependendo do material biologicamente ativo e matriz de moagem, e pode variar de tão curtos quanto 1 minuto para várias horas. Os tempos de moagem a seco superior a 2 horas podem levar à degradação do material biologicamente ativo e um aumento do nível de contaminantes indesejáveis.

[00241] Taxas adequadas de agitação e tempos de moagem total são ajustados para o tamanho e tipo de aparelho de moagem assim como o meio de moagem, a relação de peso do material biologicamente ativo e mistura da matriz de moagem para a pluralidade de corpos de moagem, o as propriedades físico-químicas do material biologicamente ativo e da matriz de moagem, e outros parâmetros que podem ser otimizados empiricamente.

Inclusão de uma matriz de moagem com o material biologicamente ativo e separação da matriz de moagem do material biologicamente ativo

[00242] Em um aspecto preferido, a matriz de moagem não é separada do material biologicamente ativo mas é mantida com o material biologicamente ativo no produto final. De preferência a matriz de moagem é considerada por ser Geralmente Considerada como Seguro (GRAS) para produtos farmacêuticos.

[00243] Em um aspecto alternativo, a matriz de moagem é separada do material biologicamente ativo. Em um aspecto, onde a matriz de moagem não é completamente moída, a matriz de moagem não moída é separada do material biologicamente ativo. Em um aspecto adicional, pelo menos uma porção da matriz de moagem moída é separada do material biologicamente ativo.

[00244] Qualquer porção da matriz de moagem pode ser removida, incluindo mas não limitada a 10%, 25%, 50%, 75%, ou substancialmente toda a matriz de moagem.

[00245] Em algumas modalidades da invenção, uma porção significativa da matriz de moagem moída pode omcpreender partículas de um tamanho similar a e/ou menor do que as partículas compreendendo o material biologicamente ativo. Onde a porção da matriz de moagem moída a ser separada das partículas do material biologicamente ativo compreende as partículas de um tamanho semelhante a e/ou menores do que as partículas constituídas pelo material biologicamente ativo, técnicas de separação com base na distribuição de tamanho são inaplicáveis.

[00246] Nestas circunstâncias, o método da presente invenção pode envolver a separação de pelo menos uma porção da matriz de moagem moída a partir do material biologicamente ativo por meio de técnicas, incluindo mas não limitadas a separação eletrostática, separação magnética, centrifugação (separação de densidade), separação hidrodinâmica, flotação.

[00247] Vantajosamente, a etapa de remoção de pelo menos uma porção da matriz de moagem moída do material biologicamente ativo pode ser realizada através de meios como a dissolução seletiva, lavagem, ou sublimação.

[00248] Um aspecto vantajoso da invenção seria o uso da matriz de moagem que tem dois ou mais componentes, onde pelo menos um componente é solúvel em água e pelo menos um componente tem baixa solubilidade em água. Neste caso, a lavagem podem ser usada para remover o componente da matriz solúveis em água deixando o material biologicamente ativo encapsulado em componentes da matriz restantes. Em um aspecto altamente vantajoso da invenção a matriz com baixa solubilidade é um excipiente funcional.

[00249] Um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certas matrizes de moagem adequadas para uso no método da invenção (em que elas degradam fisicamente para a extensão desejada sob condições de moagem a seco) e também são farmaceuticamente aceitáveis e, portanto, apropriadas para uso em um medicamento. Onde o método da presente invenção não envolve a separação completa de uma matriz de moagem do materiais biologicamente ativo, a presente invenção abrange métodos para a produção de um medicamento incorporando tanto material biologicamente ativo e pelo menos uma porção da matriz de moagem moída, os medicamentos assim produzidos e métodos de tratamento de um animal, incluindo o homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz do referido material biologicamente ativo por meio dos referidos medicamentos.

[00250] O medicamento pode incluir somente o material biologicamente ativo e a matriz de moagem ou, mais de preferência, o material biologicamente ativos e matriz de moagem podem ser combinados com um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis, assim como qualquer excipiente desejado ou outros agentes similares comumente usados na preparação de medicamentos.

[00251] Analogamente, um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certas matrizes de moagem adequadas para uso no método da invenção (nas quais elas se degradam fisicamente para uma extensão desejada sob as condições de moagem a seco) são também apropriadas para uso em uma composição de produto químico agrícola. Onde o método da presente invenção não envolve a separação completa de uma matriz de moagem do material biologicamente ativo, a presente invenção engloba os métodos para a produção da composição de produto químico agrícola incorporando tanto o material biologicamente ativo e pelo menos uma porção da matriz de moagem moída, composição de produto químico agrícola assim produsido e métodos de uso de tais composições.

[00252] A composição de produto químico agrícola pode incluir somente o material biologicamente ativo e a matriz de moagem ou, mais de preferência, o material biologicamente ativo e matriz de moagem podem ser combinados com um ou mais transportadores aceitáveis, assim como qualquer excipiente desejado ou outros agentes similares comumente usados na preparação de composição de produto químico agrícolas.

[00253] Em uma forma particular da invenção, uma matriz de moagem é apropriada para uso em um medicamento e facilmente separável do material biologicamente ativo por métodos que não dependem do tamanho de particula. Tais matrizes de moagem são descritas na seguinte descrição detalhada da invenção. Tais matrizes de moagem são altamente vantajosas na medida em que elas oferecem uma flexibilidade significativa na medida em que uma matriz de moagem pode ser incorporada com materiais biologicamente ativos em um medicamento.

[00254] A mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem pode então ser separada dos corpos de moagem e removida do moinho.

[00255] Em uma modalidade, a matriz de moagem é separada da mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem. Onde a matriz de moagem não é completamente moída, a matriz de moagem não moída é

separada do material biologicamente ativo. Em um aspecto adicional, pelo menos uma porção da matriz de moagem moída é separada do material biologicamente ativo.

[00256] Os corpos de moagem são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem a seco.

[00257] A qualidade da matriz de moagem em relação à quantidade do material biologicamente ativo, e a extensão de moagem da matriz de moagem, é suficiente para fornecer tamanho de partícula reduzido do material biologicamente ativo.

[00258] A matriz de moagem não é nem quimicamente nem mecanicamente reativa com o material farmacêutico sob as condições de moagem a seco do método da invenção exceto, por exemplo, onde a matriz é deliberadamente escolhida para sofrer uma reação mecanico-química. Tal reação pode ser a conversão de uma base livre ou ácido para um sal ou vice versa.

[00259] De preferência, o medicamento está em uma forma de dose sólida, no entanto, outras formas de dose podem ser preparadas por aqueles versados na técnica.

[00260] Em uma forma, após a etapa de separação da referida mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem a partir da pluralidade de corpos de moagem, e antes da etapa de usar a referida mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem na fabricação de um medicamento, o método pode compreender a etapa de:

remover uma porção de uma matriz de moagem da referida mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem para fornecer uma mistura enriquecida no material biologicamente ativo;

e um etapa de uso da referida mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem na fabricação de um medicamento, mais particularmente compreende a etapa de usar a mistura do material biologicamente ativo e matriz de moagem enriquecida na forma do material biologicamente ativo na fabricação de um medicamento.

[00261] A presente invenção inclui medicamentos fabricados pelos referidos métodos, e métodos para tratamento de um animal, incluindo o homem, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do material biologicamente ativos por meio dos referidos medicamentos.

[00262] Em outra modalidade da invenção, um agente facilitador ou uma combinação de agentes facilitadores também está compreendida na mistura

a ser moída. Tais agentes facilitadores apropriados para uso na invenção incluem diluentes, surfactantes, polímeros, agentes de ligação, agentes de preenchimento, agentes lubrificantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampões, agentes umectantes, disintegrantes, agentes efervecentes e agentes que podem fazer parte de um medicamento, incluindo uma forma de dose sólida, ou outros excipientes necessários para outra entrega de droga específica, como os agentes e meio listados abaixo sob o título *Medicamentos e Composição farmacêuticas*, ou qualquer combinação dos mesmos.

Materiais biologicamente ativos e composições

[00263] A presente invenção engloba os materiais farmaceuticamente aceitáveis produzidos de acordo com os métodos da presente invenção, composições incluindo tais materiais, incluindo composições compreendendo tais materiais junto com a matriz de moagem com ou sem auxiliares de moagem, agentes facilitadores, com pelo menos uma porção de uma matriz de moagem ou separados da matriz de moagem.

[00264] Os materiais farmaceuticamente aceitáveis dentro das composições da invenção estão presentes a uma concentração de entre cerca de 0,1% e cerca de 99,0% por peso. De preferência, a concentração dos materiais farmaceuticamente aceitáveis dentro das composições será be cerca de 5% a cerca de 80% por peso, enquanto concentrações de 10% a cerca de 50% por peso são altamente preferidas. Desejavelmente, a concentração estará na faixa de cerca de 10 a 15% por peso, 15 a 20% por peso, 20 a 25% por peso, 25 a 30% por peso, 30 a 35% por peso, 35 a 40% por peso, 40 a 45% por peso, 45 a 50% por peso, 50 a 55% por peso, 55 a 60% por peso, 60 a 65% por peso, 65 a 70% por peso, 70 a 75% por peso ou 75 a 80% por peso para a composição antes de qualquer remoção posterior (se desejado) de qualquer porção da matriz de moagem. Onde parte ou toda a matriz de moagem foi removida, a concentração relativa dos materiais farmaceuticamente aceitáveis na composição pode ser consideravelmente maior dependendo da quantidade da matriz de moagem que é removida. Por exemplo, se toda a matriz de moagem é removida da concentração das partículas na preparação pode chegar a 100% por peso (submetida à presença de agentes facilitadores).

[00265] As composições produzidas de acordo com a presente invenção não são limitadas à inclusão de uma única espécie de materiais farmaceuticamente aceitáveis. Mais de uma espécie de materiais farmaceuticamente aceitáveis pode então estar presente na composição. Onde

mais de uma espécie de materiais farmaceuticamente aceitáveis estiverem presentes, a composição assim formada pode ou ser preparada em uma etapa de moagem a seco, ou os materiais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados separadamente e depois combinados para formar uma composição única.

Medicamentos

[00266] Os medicamentos da presente invenção podem incluir o material farmaceuticamente aceitável, opcionalmente junto com a matriz de moagem ou pelo menos uma porção de uma matriz de moagem, com ou sem auxiliares de moagem, agentes facilitadores, combinados com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, bem como outros agentes comumente usados na preparação de composições farmaceuticamente aceitáveis.

[00267] Conforme usado aqui, "carreador farmaceuticamente aceitável" inclui todo e qualquer solvente, meio de dispersão, revestimento, agente antibacteriano e antifúngico, agente isotônico e de atraso de absorção e similares que são fisiologicamente compatíveis. De preferência, o carreador é adequado para administração parenteral, por via intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica, ou oral. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem soluções aquosas estéreis ou pós estéreis e dispersões para a preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis ou dispersão. O uso destes agentes e meios para o fabrico de medicamentos é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o material farmaceuticamente aceitável, seu uso na fabricação de uma composição farmacêutica de acordo com uma invenção é contemplado.

[00268] Carreadores farmacêuticos aceitáveis de acordo com a invenção podem incluir um ou mais dos seguintes exemplos:

(1) surfactantes e polímeros incluem, mas não são limitados a, polietileno glicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), polivinilálcool, povidona, polivinilpirrolidona- polivinilacrilato copolímero, derivados de celulose, hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, carboximetiletil celulose, hidroxipropillmetil celulose ftalato, poliacrilatos e polimetacrilatos, ureia, açúcares, polióis e seus polímeros, emulsificantes, gomas de açúcar, amido, ácidos orgânicos e seus sais, vinil pirrolidona e acetato de vinil

(2) agentes de ligação, como diferentes celuloses e polivinilpirrolidona de ligação cruzada, celulose microcristalina; e ou

(3) agentes de preenchimento, como lactose monoidratada, lactose anidra, celulose microcristalina e diferentes amidos; e ou

(4) agentes lubrificantes como os agentes que atuam na fluidez do pó a ser compactado, incluindo dióxido de silício coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, sílica gel; e ou

(5) edulcorantes, como qualquer adoçante natural ou artificial, incluindo sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame e accsulfame K; e ou

(6) agentes aromatizantes; e ou

(7) conservantes, como sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido parahidroxibenzóico, como butilparabeno, álcoois, como etil ou benzil álcool, químicos fenólicos, como fenol, ou compostos quaternários, como cloreto de benzalcônio; e ou

(8) tampões; e ou

(9) diluentes, como enchimentos inertes farmaceuticamente aceitáveis, como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos e/ou misturas de qualquer dos anteriores; e ou

(10) agentes umectantes, como amido de milho, fécula de batata, amido e amidos modificados, croscarmelose sódica, povidona de ligação cruzada, glicolato de amido de sódio e suas misturas; e ou

(11) desintegrantes; e ou

(12) agentes efervecentes, como pares efervescentes, como um ácido orgânico (por exemplo, ácido cítrico, tartárico, málico, adípico, fumárico, succínico e algínico e anidridos e sais de ácido), ou um carbonato (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina de sódio, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina) ou bicarbonato (por exemplo, bicarbonato de sódio, ou bicarbonato de potássio); e ou

(13) outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[00269] Medicamentos da invenção adequados para uso em animais e em particular no ser humano normalmente devem ser estáveis sob as condições de fabricação e de armazenamento. Os medicamentos da invenção que compreendem o material biologicamente ativo podem ser formulados como um sólido, uma solução, uma microemulsão, um lipossoma, ou outras estruturas ordenadas adequadas a alta concentração da droga. Os níveis reais de dosagem do material biologicamente ativo no medicamento da invenção podem ser alterados em conformidade com a natureza do material biologicamente ativo,

assim como o aumento da eficácia potencial devido às vantagens de fornecer e administrar o material biologicamente ativo (por exemplo, solubilidade aumentada, dissolução mais rápida, maior área de superfície do material biologicamente ativo, etc.). Assim, conforme usado aqui, “quantidade terapeuticamente eficaz” irá se referir a uma quantidade de material biologicamente ativo necessário para efetuar uma resposta terapêutica em um animal. Quantidades eficazes para esse uso dependerão de: o efeito terapêutico desejado; a via de administração; a potência do material biologicamente ativo; a duração desejada do tratamento; a fase e a gravidade da doença a ser tratada: o peso e o estado geral de saúde do paciente; e o julgamento do médico que prescreve.

[00270] Em outra modalidade, o material biologicamente ativo, opcionalmente junto com a matriz de moagem ou pelo menos uma porção de uma matriz de moagem, da invenção pode ser combinado em um medicamento com outro material biologicamente ativo, ou até o mesmo material biologicamente ativo. Na última modalidade, pode-se alcançar um medicamento que fornece diferentes características de liberação - libertação antecipada do material biologicamente ativo, e posterior liberação de um material biologicamente ativo de maior tamanho médio.

Modos de administração de medicamentos compreendendo materiais biologicamente ativos

[00271] Medicamentos da invenção podem ser administrados a animais, incluindo o ser humano, de qualquer maneira farmaceuticamente aceitável, como por via oral, retal, pulmonar, intravaginal, local (pós, pomadas, ou gotas), administração transdérmica, parenteral, por via intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, ou como spray bucal ou nasal.

[00272] Formas de dose sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, pelotas e grânulos. Além disso, incorporando-se qualquer um dos excipientes normalmente utilizados, como os listados anteriormente e, geralmente, 5 a 95% do agente biologicamente ativo e, mais de preferência na concentração de 10% a 75%, se formará uma composição oral não-tóxica farmaceuticamente aceitável.

[00273] Medicamentos da invenção podem ser administrados por via parenteral como uma solução do agente biologicamente ativo suspenso em um carreador aceitável, de preferência um carreador aquoso. Uma variedade de carreadores aquosos pode ser usada, por exemplo, água, água tamponada, 0,4% salina, 0,3% glicina, ácido hialurônico e similares. Estas composições podem ser

esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas, ou podem ser filtradas estéreis. As soluções aquosas resultantes podem ser embaladas para uso como são, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com uma solução estéril antes da administração.

[00274] Para administração de aerossóis, os medicamentos da invenção são de preferência fornecidos juntamente com um surfactante ou polímero propulsor. O surfactante ou polímero deve, naturalmente, ser não-tóxico e, de preferência, solúvel no propulsor. Representantes destes agentes são os ésteres ou ésteres parciais de ácidos graxos contendo de 6 a 22 átomos de carbono, como ácido capróico, octanóico, láurico, palmítico, esteárico, linoléico, linolênico, olestérico e ácidos oléicos com um álcool alifático poliídrico ou seu anidrido cíclico. Ésteres mistos, como glicerídeos mistos ou naturais, podem ser empregados. O surfactante ou polímero pode constituir 0,1%-20% por peso da composição, de preferência 0,25-5%. O equilíbrio da composição é ordinariamente propulsor. Um carreador também pode ser incluído, conforme desejado, como acontece com, por exemplo, lecitina para liberação intranasal.

[00275] Medicamentos da invenção também podem ser administrados através de lipossomas, que servem para direcionar o agente ativo a um determinado tecido, como o tecido linfóide, ou direcionados seletivamente para as células. Lipossomas incluem emulsões, espumas, micelas, monocamadas insolúveis, cristais líquidos, dispersões de fosfolipídios, camadas lamelares e similares. Nessas preparações a composição de microestrutura composta é incorporada como parte de um lipossoma, sozinho ou em conjunto com uma molécula que se liga com outras composições terapêuticas ou imunogênicas.

[00276] Como descrito acima, o material biologicamente ativo pode ser formulado em uma forma de dosagem sólida (por exemplo, para administração oral, ou supositório), junto com a matriz de moagem, ou pelo menos uma parte dela. Neste caso, pode haver pouca ou nenhuma necessidade de adicionar agentes estabilizadores, já que a matriz de moagem pode agir efetivamente como um estabilizador de estado sólido.

[00277] No entanto, se o material biologicamente ativo deve ser utilizado em uma suspensão líquida, as partículas constituídas pelo material biologicamente ativo podem exigir estabilização adicional, uma vez que o carreador sólido tem sido substancialmente removido para assegurar a eliminação, ou pelo menos a minimização de aglomeração de partículas.

Liberação inalada e intranasal

[00278] Formulações de pó seco de ingredientes farmacêuticos ativos (incluindo misturas de excipientes e ativos) para inalação ou liberação nasal são importantes ferramentas para a liberação de medicamentos. Usos comuns têm sido na liberação de agentes farmacêuticos que atuam localmente. Exemplos disto são medicamentos contra asma liberados para os pulmões ou descongestionantes liberados por via intranasal. Estas vias de liberação também estão se tornando mais importantes para a liberação sistêmica. Assim, o formulador farmacêutico exigirá mais e melhores técnicas para a fabricação de formulações para estes fins.

[00279] Dois dos parâmetros críticos para formulações de pó seco inalado ou intranasal são o tamanho de particula e a fluidez do pó. O pó no dispositivo utilizado pelo paciente precisa fluir bem, de modo que a dose completa e consistente da formulação em pó deixa o dispositivo. Se o fluxo do pó é fraco, o pó pode ficar atrás no dispositivo ficar preso no dispositivo quando é dispensado. O tamanho da particula de pó é, portanto, fundamental para garantir que o pó (e o material ativo) seja(m) entregue(s) à zona de absorção necessária.

[00280] Uma medida comum do tamanho de particula usado para caracterizar formulações de pó seco é o Diâmetro Aerodinâmico Médio de Massa (MMAD). Este é definido como o diâmetro aerodinâmico em que 50% das partículas em massa são maiores e 50% são menores. Medições aerodinâmicas do tamanho de particula são normalmente feitas utilizando dispositivos, como o Anderson Cascade Impactor ou o New Generation Impactor, que usam uma série de etapas que têm diâmetros de corte descendentes. Outras medições de tamanho, como o tamanho de partícula médio medido por uma análise de pó seco por difração de laser também são úteis. No entanto, MMAD é a medição preferida para uma formulação inalada, pois se aproxima melhor das propriedades aerodinâmicas dos pulmões. Para uma formulação inalada, o MMAD é de preferência menor que 10 microns, mais de preferência menor que 5 microns. Onde o dimensionamento de pó seco por difração de laser é usado, o tamanho de partícula médio é de preferência menor que 10 microns.

[00281] Pós adequados para entrega intranasal de preferência teriam um tamanho tamanho de partícula aerodinâmico igual a ou maior que 10 micron. Assim, quando o dimensionamento de pó seco por difração de laser é usado, o tamanho de partícula médio é de preferência igual a ou maior que 10 microns. A área de deposição no interior da cavidade nasal também é regida pelo tamanho de particula do pó. Geralmente, pó que tem um tamanho de partícula

aerodinâmico maior que 20 microns será depositado na porção anterior do nariz, onde ocorrem períodos de residência mais longos. Geralmente, pó que tem um tamanho de particula aerodinâmico igual a ou maior que 10 microns, mas menor que 20 microns, será depositado na porção posterior do nariz, onde a permeabilidade é geralmente mais elevada, proporcionando boa absorção sistêmica.

[00282] No aspecto desta invenção relativo a formulações intranasais onde o dimensionamento de pó seco por difração de laser é usado, o tamanho de partícula médio é de preferência igual a ou maior que 10 microns. De preferência, o tamanho de partícula médio é igual ou maior que 10 microns e menor que 20 microns para liberação posterior. De preferência, o tamanho de partícula médio é igual ou maior que 20 microns para liberação anterior.

[00283] Métodos adequados para a preparação de formulações para administração intranasal são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo, WO2009/027337 (Depositante: Novartis AG, e aqui incorporado por referência), fornece métodos para a fabricação de formulações para liberação intranasal utilizando processos molhados, seguidos de etapas de secagem por spray. Os métodos descritos na publicação WO2009/027337 usam receitas complexas, equipamentos e múltiplas etapas. Em contraste, uma invenção que é objeto deste pedido é um simples processo de moagem a seco de uma etapa.

Usos terapêuticos

[00284] Usos terapêuticos dos medicamentos da invenção incluem o alívio da dor, anti-inflamatórios, migraina, asma e outros distúrbios que exigem que o agente ativo seja administrado com uma alta biodisponibilidade.

[00285] Uma das principais áreas quando rápida biodisponibilidade de um material biologicamente ativo é necessária é no alívio da dor. Os analgésicos menores, como inibidores da ciclooxgenase (drogas relacionadas a aspirina) podem ser preparados como medicamentos de acordo com a presente invenção.

[00286] Medicamentos da invenção também podem ser usados para o tratamento de distúrbios oculares. Ou seja, o material biologicamente ativo pode ser formulado para a administração nos olhos como uma suspensão aquosa em soro fisiológico, ou um gel. Além disso, o material biologicamente ativo pode ser preparado em forma de pó para administração através do nariz para penetração rápida no sistema nervoso central.

[00287] O tratamento de doenças cardiovasculares também pode se beneficiar de materiais biologicamente ativos de acordo com a invenção, como

tratamento da angina pectoris e, em particular, molsidomina pode se beneficiar de uma melhor biodisponibilidade.

[00288] Outros usos terapêuticos dos medicamentos da presente invenção incluem o tratamento de perda de cabelo, disfunção sexual, ou o tratamento cutâneo de psoríase.

[00289] A presente invenção será agora descrita com referência aos seguintes exemplos não limitantes. A descrição dos exemplos não é limitante nos parágrafos anteriores do presente relatório descritivo, mas é fornecida para exemplificação dos métodos e composições da invenção.

Exemplos

[00290] Ficará evidente para aqueles versados na técnica de moinho e farmacêutica que inúmeras modificações e melhorias podem ser feitas aos processos acima descritos, sem se afastar dos conceitos inventivos básicos. Por exemplo, em algumas aplicações o material biologicamente ativo pode ser pré-tratado e fornecido ao processo na forma pré-tratada. Todas essas melhorias e modificações são consideradas como estando no escopo da presente invenção, cuja natureza deve ser determinada a partir da descrição acima e das reivindicações anexadas. Além disso, os exemplos a seguir são fornecidos apenas para fins ilustrativos, e não se destinam a limitar o escopo dos processos ou composições da invenção.

Os seguintes materiais foram utilizados nos exemplos

[00291] Ingredientes farmacêuticos ativos foram adquiridos de fornecedores comerciais, excipientes de fornecedores comerciais, como Sigma-Aldrich ou varejistas, enquanto ingredientes alimentares foram adquiridos de varejistas.

Os moinhos seguintes foram usados para os experimentos de moagem

Moinho tipo Spex:

[00292] Experimentos de moagem em pequena escala foram realizados utilizando um misturador/moinho vibratório Spex 8000D. Doze bolas de aço inoxidável 3/8” foram usadas como meio de moagem. A carga de pó e o meio de moagem foram carregados em um frasco de aço endurecido com um volume interno de aproximadamente 75 mL. Após a moagem, o material moído foi dispensado do frasco e peneirado para remover o meio de moagem.

Moinho do tipo Atritor:

[00293] Experimentos de moagem de atritor em pequena escala foram realizados usando um moinho de atrito 1HD Union Process com uma

câmara de trituração de 110 mL. O meio de trituração consistia em 330g de esferas de aço inoxidável de 5/16”. O moinho foi carregado através da porta de carregamento, com materiais secos inicialmente adicionados, seguidos pelo meio de trituração. O processo de moagem foi realizado com o invólucro resfriado a 10-20°C e o eixo girando a 500 rpm. Mediante a conclusão da moagem, o material moído foi descarregado do moinho e peneirado para remover o meio de trituração.

[00294] Experimentos de moagem de atritor de média escala foram realizados usando um moinho de atrito 1HD Union Process com uma câmara de trituração de 1 L ou um moinho de atrito 1S Union Process com uma câmara de trituração de 750 mL. O meio de trituração consistia em 3 kg de esferas de aço inoxidável de 5/16” ou 1,5 kg de 3/8” esferas de aço inoxidável para o atritor 1S. O moinho 1HD foi carregado através da porta de carregamento, com materiais secos inicialmente adicionados, seguidos pelo meio de trituração, enquanto o meio de trituração foi inicialmente adicionados, seguido por materiais secos no moinho de atrito 1S. O processo de moagem foi realizado com o invólucro resfriado a 10-20°C com o eixo girando a 350 rpm no atritor 1HD ou 550 rpm no atritor 1S. Mediante a conclusão da moagem, o material moído foi descarregado do moinho e peneirado para remover o meio de trituração.

[00295] Experimentos de moagem de atritor de média a grande escala foram realizados usando um moinho de atritor 1S Union Process com uma câmara de trituração de ½ galão. O meio de trituração consistia em 7 kg de esferas de aço inoxidável de 3/8”. O moinho foi carregado através da porta de carregamento, com o meio de trituração inicialmente adicionados, seguido por pós secos. O processo de moagem foi realizado com o invólucro resfriado a 18°C e o eixo girando a 550-555 rpm. Mediante a conclusão da moagem, o pó moído foi descarregado do moinho através da porta de descarga de fundo a 77rpm oor 5min.

[00296] Experimentos de moagem de atritor de grande escala foram realizados usando um moinho de atrito 1S Union Process com uma câmara de trituração de 1½ galão. O meio de trituração consistia em 20 kg de esferas de aço inoxidável de 3/8”. O moinho foi carregado através da porta de carregamento, com o meio de trituração inicialmente adicionado, depois seguido pelos pós secos. O processo de moagem foi realizado com o invólucro resfriado a temperatura ambiente e o eixo girando a 300 rpm. Mediante a conclusão da

moagem, o pó moído foi descarregado do moinho através da porta de descarga de fundo a 77rpm por 5 min.

[00297] As moagens em atritor de maior escala foram feitas em um moinho 30S Union Process com uma câmara de trituração de 25 galões (Union Process, Akron OH, USA). O meio de trituração consistia em 454kg de esferas de aço inoxidável 3/8". O moinho foi carregado através de sua tampa superior dividida, com o meio de trituração inicialmente adicionados, depois seguido pelo pós secos (25kg). O processo de moagem foi realizado com o o invólucro resfriado para 10°C e o eixo girando a 130 rpm. Mediante a conclusão da moagem, o pó moído foi descarregado do moinho através da porta de descarga de fundo a 77 rpm por 5 min.

Moinho de Siebtechnik

[00298] Experimentos de moagem em média escala também foram realizados em um Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik ,GmbH, Germany) com duas câmeras de moagem de 1L. Cada câmara foi preenchida com 2,7 kg de meio de aço inoxidável media com um diâmetro de 3/8". O meio e o pó foram carregados com sem tampa. O moinho foi operado a temperatura ambiente. A velocidade de vibração foi a das configurações do moinho padrão. Mediante a conclusão da moagem o meio foi separado do pó por peneiramento.

Moinho de Simoloyer

[00299] Experimentos de moagem em média escala foram realizados em um Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, Germany) com uma câmara de moagem de 2L. O meio de trituração consistia em 2,5 kg de meio de aço inoxidável com um diâmetro de 5 mm. O meio foi carregado através da porta de carregamento seguido por materiais secos. O recipiente de moagem foi resfriado usando água a uma temperatura de cerca de 18°C. A velocidade do moinho foi operada no modo de ciclo: a 1300 rpm por dois minutos e a 500 rpm por 0,5 min e assim por diante. Mediante a conclusão da moagem o meio foi descarregado do moinho usando uma válvula graduada para reter o meio de trituração.

[00300] Experimentos de moagem em grande escala foram realizados em um Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Germany) com uma câmara de moagem de 100 L. O meio de trituração consistia em 100 kg de meio de aço inoxidável com um diâmetro de 3/16". A carga de pó (11kg) foi adicionada à câmara de moagem, que já continha o meio de trituração, através de uma porta de carregamento. A câmara de moagem foi resfriada para 18°C e o pó foi moído para um total de 20 minutos using um modo de ciclagem equivalente a um velocidade

de ponta a 1300/500 rpm por 2/0,5 min no moinho tipo CM-01. Mediante a conclusão da moagem o moinho foi descarregado pela sucção do pó em um ciclone.

Moinho de Hicom

[00301] As moagens realizadas em um moinho de nutação Hicom utilizaram 14kg de aço inoxidável e meio de trituração de 0,25” junto com a carga de pó de 480g. O moinho foi carregado pela pré-mistura do meio e pó, depois pela adição da mistura à câmara de trituração através da porta de carregamento no topo do moinho. A moagem foi feita a 1000 rpm e o moinho descarregado pela inversão do moinho e esvaziamento através da porta de carregamento. O material recuperado foi peneirado para separar o meio de trituração do pó.

[00302] As variações para as condições de moagem definidas acima são indicadas na coluna de variações nas tebelas de dados. A chave para estas variações é mostrada na Tabela A.

Medição do Tamanho de Partícula:

[00303] A distribuição do tamanho de partícula (PSD) foi determinada usando a Malvern Mastersizer 2000 ajustado com uma unidade de bomba Malvern Hydro 2000S. Configurações de medição usadas: Tempo de medição: 12 segundos, Ciclos de medição: 3. O resultado final gerado pela média das três medições. As amostras foram preparadas pela adição de 200 mg de material moído a 5,0 mL de PVP a 1% em 10mM de ácido clorídrico (HCl), vortização por 1 min e, em seguida, sonicação. A partir desta suspensão suficiente foi adicionada ao dispersante (10 mM HCl) para atingir um nível de obscurecimento desejado. Se necessário mais 1-2 minutos de sonicação foi aplicado utilizando a sonda de sonicação interna na célula de medição. O índice de refração do ingrediente ativo a ser medido estava na faixa de 1,49-1,73. Quaisquer variações a este método geral estão resumidas na Tabela B.

Análise de XRD:

[00304] Padrões de difração de raio X de pós (XRD) foram medidos com um Diffractometer D 5000, Kristalloflex (Siemens). A faixa de medição foi de 5-18 graus 2-Theta. A largura da fenda foi ajustada para 2 mm e o tubo de raios catódicos foi operado a 40 kV e 35 mA. As medições foram registradas a temperatura ambiente. Os traços gravados foram posteriormente processados usando software Bruker EVA para obter o padrão de difração.

Variação #	Tipo de moinho	Velocidade de Moagem (rpm)	Tamanho do meio (polegada)	Massa do Meio(kg)	Velociade de descarga(rpm)
A	1HD 1L		0.25		
B	1S 0,5gal			5	
C	1S 0,5gal			4	
D	1S 0,5gal	500			
E	1S 0,5gal	550-555			
F	1S 1,5gal	316-318		21	
G	1S 1,5gal	500		21	
H	1S 1,5gal	355		21	
I	1S 1,5gal	355		18	
J	1S 1,5gal			21	
K	1S 1,5gal			18,4	
L	1S 1,5gal	400			
M	1S 1,5gal			21	57
N	1S 1,5gal				57
O	1S 0,5gal	400			400
P	1S 0,5gal	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11,7	

Tabela A. Variações para as condições de moagem. Somente as condições relatadas na tabela foram modificadas em comparação às condições relatadas acima.

Variação #	Dispersante da Amostra	Dispersante da Medição	Método de Adição
1		0,1%PVP em água DI	Adição de pó
2	0.2% Plurônico L81 em água DI	Água DI	
3		Glifosato saturado em água DI	Adição de pó
4		Glifosato saturado em água DI	Adição de pó
5	1%PVP em água DI	Água DI	
6		Água DI	Adição de pó
7	1%PVP em água DI	Creatina saturada em água DI	
8	1%PVP em água DI	10mM HCl	
9	0.2% Pluronic L81 em água DI	Acidified com 1M HCl	
10	1%PVP em água DI	0,1%PVP em água DI	
11	1%PVP em água DI	1%PVP em água DI	
12			Filtrada antes da medição de PSD

Tabela B. Variações para as condições de medição do tamanho de partícula.

Abreviações:

HCl: Ácido clorídrico

Nap: Ácido de naproxen

PSD: Distribuição de tamanho de partícula

PVP: Polivinil pirrolidona

RI: Índice de Refração

Rpm: Revoluções por minuto

SLS: Sulfato de lauril sódio

SSB: esferas de esferas de aço inoxidável

XRD: Difração de Raio-X

[00305] Outras abreviações usadas nas tabelas de dados são listados abaixo na Tabela C (para ativos), Tabela D (para matrizes) e Tabela E (para surfactantes). Nas tabelas de dados a única letra com abreviações de número de exemplo têm sido usadas para identificar números específicos de amostra dentro da tabela. As tabelas de dados mostram nas figuras o uso de surfactante, matriz são intercambiáveis e não necessariamente define a natureza desse material.

Nome de API	**Abreviação**
ácido 2,4-diclorophenoxiacético	2,4D
Antraquinona	ANT
Celecoxib	CEL
Cilostazol	CIL
Ciprofloxacina	CIP
Creatina monoidratada	CRM
Ciclosporina A	CYA
Àcido de Diclofenaco	DIC
Glifosato	GLY
Halusulfuron	HAL
Indometacina	IND
Mancozeb	MAN
Meloxicam	MEL
Metaxalona	MTX
Metsulfuron	MET
Ácido de Naproxen	NAA
Naproxen Sódico	NAS
Progesterona	PRO
Salbutamol	SAL
Enxofre	SUL

Tribenuran	TRI
COMIDA	
semente de damasco	APR
Canela moída	CNG
Canala em pau	CNQ
Pontas de Cacau	CON
Pó de Cacau	COP
Grãos de Café	COF
Cravo da índia	CLO
ErvilhasdesidratadasPeãs	PEA
Feijão desidratado	BEA
Feno-grego	FEN
Bagas de Goji	GOJ
Chá verde	GTE
Gengibre moído	GIN
Lavanda	LAV
Linhaça	LIN
Mangostão	MST
Folha de framboesa	RAS
Turmérico	TUR

Tabela C. Abreviações usadas para ingredientes farmacêuticos ativos.

Nome da Matriz	**Abreviação**
Carbonato de Cálcio	CAC
pós de leite totalmente cremoso	FCM
Glicose	GLU
Lactose Anidra	LAA
Lactose monoidratada	LAC
Lactose monoidratada de grau alimentar	LFG
Ácido Málico	MAA
Maltitol	MAL
Manitol	MAN
pó de leite desnatado	SMP
Bicarbonato de sódio	SB
Cloreto de Sódio	SC
Sorbitol	SOR
Sucrose	SUC
Ácido tartárico	TA
Citrato de Trisódio Desidratado	TCD
soro em pó	WP
Xilitol	XYL

Tabela D. Abreviações usadas para excipientes.

Nome do Surfactante	**Abreviação**
Aerosil R972 Sílica	AS
Cloreto de benzalcônio	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremofor EL	CEL
Cremofor RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
Docusato de sódio	DS
Kollidon 25	K25
Kraftsperse 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxâmero 188	P188
Celulose Microcirstalina	MCC
Poloxâmero 407	P407
Polietileno glicol 3000	P3000
Polietileno glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S
Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP
Primelose	PML
Primojel	PRI
Deoxicolato de sódio	SDC
Sulfato de Dodecil de Sódio	SDS
Ácido de Dodecilbenzenosulfônico de Sódio	SDA
N-lauroil sarcosina de sódio	SNS
Sulfato de Octadecil de Sódio	SOS
Sulfato de Pentano de Sódio	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperso 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
Tween 80	T80

Tabela E. Abreviações usadas para surfactantes

Exemplo 1: Moagem Spex

[00306] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes, em uma variedade de combinações, foram moídas utilizando um moinho Spex. Os

detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 1A-1G, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00307] Essas moagens demonstram que a adição de uma pequena quantidade de surfactante na matriz de moagem resulta em um tamanho de partícula menor em comparação com as moagens de apenas um ativo e uma única matriz. Alguns exemplos disso são as amostras de Z e AA em comparação com a amostra Y; amostra AB em comparação com amostra AC; amostra AE em relação à amostra AD; amostra AG em comparação com amostra AF; amostra AP em comparação com amostra AO; amostra AR em comparação com amostra AQ, amostra AT comparada a amostra AS; amostras AX, AY e AZ em comparação com amostra AW; amostra BC comparada com amostra BD; amostra BI em relação a amostra BH; amostras BL-BR comparadas com a amostra BK; amostras CS-DB em comparação com a amostra DC. Este último exemplo é particularmente notável, como estas moagens foram realizadas a 45% v/v. Isso demonstra a ampla aplicabilidade desta invenção. Alguns outros exemplos que demonstram que a adição de surfactantes é benéfica para a redução de tamanho são as amostras DD-DI DG e-DK em comparação com amostra DH; amostra DM em comparação com amostra DL. Outras amostras, tais como amostras DY-CE em comparação com a amostra DX; amostra AV em comparação com a amostra UA; amostras BH em comparação com amostra A e amostras KM comparação com a amostra J, demonstram esta conclusão também ser verdadeira quando as estatísticas de tamanho de partículas, tais como % a <1 micron, são usadas.

[00308] Note que isso também se aplica a moagem de matriz mecanoquímica. Isso é demonstrado pela amostra BI, onde o naproxeno sódico é moído com ácido tartárico e se converte em naproxeno ácido. A Figura 1H mostra os dados de difração de raios X que demonstram a transformação.

[00309] Outras amostras, como as CB-CR, mostram exemplos em que os surfactantes adequados para uso com formulações IV podem ser usados para a fabricação de partículas muito pequenas.

[00310] É também de salientar que as amostras DS e DT podem ser dimensionada usando uma solução saturada do ativo (salbutamol) demonstrando que ativos com alta solubilidade em água pode ser medidos, desde que seja tomado cuidado ao medir o tamanho.

[00311] Dois conjuntos de dados, amostras N-Q e amostras R-U, também demonstram que a invenção aqui descrita é única. Nestas amostras o ativo é moído com uma matriz e um surfactante produzindo pequenas partículas.

Quando moído com a matriz sozinho, os tamanhos de partículas são maiores, no caso da amostra Q, eles não são sequer nanopartículas. Quando o ativo é moído com apenas 1% do surfactante, o tamanho da partícula resultante é muito grande. Mesmo quando um surfactante 80% é utilizado ,o tamanho da partícula é grande.

Exemplo 2: 110ml Attritor

[00312] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes, em uma variedade de combinações, foram moídos usando o moinho de atrito com agitação de 110 ml. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 2A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00313] Essas moagens também demonstram que a adição de uma pequena quantidade de surfactante na matriz de moagem resulta em um tamanho de partícula menor em comparação com moagens de apenas um ativo e uma matriz única em um moinho com agitação de pequena escala, bem como no moinho Spex vibratório. A amostra F também demonstra que as partículas pequenas podem ser obtidas a uma alta % de ativos, quando um surfactante está presente. As amostras D e E mostram também que a adição do surfactante também aumentou o rendimento de pó do moinho.

Exemplo 3: Segunda Matriz

[00314] Neste exemplo o naproxeno foi moído com uma mistura de duas matrizes usando o moinho Spex. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 3A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos. Amostras A e B foram moídas em uma matriz primária de monohidrato de lactose e 20% de uma segunda matriz. O tamanho das partículas dessas moagens é menor do que o tamanho das partículas advindas da moagem apenas com monohidrato de lactose (veja o exemplo 1, amostra AH, Figura 1B). O tamanho das partículas também é menor do que o naproxeno moído nas matrizes secundárias (veja o exemplo 1, amostras AI e AJ, Figura 1B). Isto demonstra que a mistura de matrizes têm sinergia quando juntas.

[00315] Amostras C-E foram moídas em lactose anidra com 20% de uma segunda matriz. Todas essas amostras tinham um tamanho de partícula muito menor do que o naproxeno moído em lactose anidra sozinho (veja o exemplo 1, amostra AK, Figura 1B).

[00316] Essas moagens demonstram que a adição de uma segunda matriz na matriz de moagem primária oferece um tamanho de partícula menor em comparação com moagens com apenas uma única matriz.

Exemplo 4: Attritor 1L

[00317] Dois ativos com várias combinações de lactose e SDS foram moídos utilizando o moinho de atrito agitado de 1L. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 4A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00318] As amostras A e B são moagens de meloxicam a 20%. Enquanto a amostra B tem um tamanho de partícula ligeiramente menor do que a amostra A, há uma diferença dramática na quantidade de material recuperado a partir da moagem. A amostra A, moída com 3% de SDS tem um alto rendimento de 90%, enquanto que a amostra B, sem surfactante, praticamente não tem rendimento com todo o pó endurecido no moinho.

[00319] Nas amostras C-F, a moagem de 13% indometacina mostra que o uso de uma segunda matriz (ácido tartárico) em combinação com 1% de SDS oferece o melhor resultado de um tamanho de partícula bom e de alto rendimento. A amostra D que possui apenas a matriz mista tem tamanho de partícula muito bom, mas um rendimento baixo.

[00320] Estes resultados mostram que a adição de uma pequena quantidade de surfactante melhora o desempenho da moagem.

Exemplo 5: Attritor 750mL

[00321] Dois ativos com várias combinações de surfactantes foram moídos usando o moinho de atrito agitado de 750 ml. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 5A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00322] Nas amostras A-C três moagens de naproxeno são mostradas. A amostra A tem apenas 1% de SDS como surfactante. As amostras B e C têm um segundo surfactante e estas amostras têm um tamanho de partícula menor medido pelo % <500 nm, <% 1000nm e %<2000 nm.

[00323] Nas amostras D-F três moagens de indometacina são mostradas. Amostra D tem apenas 1% de SDS como surfactante. As amostras E e F tem um segundo surfactante e estas amostras têm um tamanho de partícula menor em comparação com a amostra D.

[00324] Estes exemplos demonstram que o uso da combinação de surfactantes pode ser útil para conseguir uma melhor redução no tamanho das partículas.

Exemplo 6: ½ Galão 1S

[00325] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes, em uma variedade de combinações, foram moídos utilizando o moinho ½ galão 1S. Os detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 6A-C, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00326] Os exemplos a seguir demonstram que um maior rendimentoé obtido quando um ativo é moido em moinho ½ galão 1S com o uso de um surfactante, em comparação com o uso de nenhum surfactante, em que todos os outros parâmetros sendo idênticos. As amostra C e D (Figura 6A) mostram o ácido Naproxen moído em Manitol, com rendimentos de 92% e 23%, com e sem surfactante. Aa amostra S e AL (Figura 6B e C) mostram o mesmo para o glifosato, com rendimentos de 95% e 26%, respectivamente. As amostra AI e AJ (Figura 6B) mostram rendimentos de ciprofloxacina de 94% e 37% com e sem surfactante, enquanto uma amostra AM e AN (Figura 6C) mostram rendimentos de Celecoxib de 86% e 57% com e sem surfactantes. Finalmente, as amostras AP e AQ (Figura 6C) mostram a moagem de Mancozeb com ou sem surfactantes resultando em rendimentos de 90% e 56%, respectivamente.

[00327] Os exemplos a seguir ilustram que a moagem de um ativo em um moinho ½ galão 1S com um surfactante, em comparação com sem surfactante, em que todos os outros parâmetros são idênticos, leva ao menor tamanho de partícula após a moagem. As amostra C e D (Figura 6A) mostram um D (0,5) de 0,181 e 0,319, com ou sem surfactante, enquanto que a amostra AM e AN (Figura 6C) mostra D (0,5) de 0,205 e 4,775 com e sem surfactantes.

[00328] A série de amostras Q-S são tomadas ao longo de uma única moagem de glifosato. Os dados demonstram que o tamanho dos ativos diminui com o tempo de moagem.

[00329] Outras amostras, como as V-AA, mostram exemplos em que os surfactantes adequados para o uso com formulações IV podem ser usado para a fabricação de partículas muito pequenas.

[00330] Alguns dos dados de tamanho de partículas nas Figuras 6A-C foram convertidos para um tamanho de partícula média e é mostrado nas tabelas. Este número foi calculado da seguinte maneira. A distribuição de volume foi transformada em distribuição de números usando o software Mastersizer Malvern.

Para cada lote de tamanho, o tamanho do lote foi multiplicado pelo% de partículas no lote. Estes números foram somados e divididos por 100 para dar o número de tamanho de partícula médio.

Exemplo 7: Metaxalona

[00331] A Metaxalona foi moído com várias combinações de matrizes e surfactantes, utilizando uma variedade de moinhos. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 7A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos. As amostras A, B, E, G, H e I foram moídas em moinho Spex. As amostras C, D e F foram moídas no atrittor 750 ml. As demais amostras foram moídas no moinho ½ galão 1S.

[00332] A amostra A comparada com a amostra B e a amostra H comparada com a amostra G, demonstram que a adição de um ou mais surfactantes permite a produção de pequenas partículas ativas. Outras moagens, tais como as amostras C-F mostram que o metaxalone pode ser moído finamente em altas cargas de ativo. A amostra I mostra que desintegrantes podem ser adicionados durante a moagem, sem resultar no efeito da produção de pequenas partículas ativas. Note que o tamanho das partículas na amostra I é obtido após a filtração através de um filtro de 10 micron. A amostra N mostra uma forma alternativa para a fabricação de uma formulação com pequenas partículas e desintegrantes. Neste exemplo, o pó da amostra M foi deixado no moinho e um agente umectante (PVP) e desintegrante foram adicionados. O pó foi moído por mais 2 minutos e depois descarregado, obtendo um rendimento muito elevado de 97%.

[00333] A série de amostras J-M foram tomadas a partir de uma única moagem. Os dados demonstram que o tamanho dos ativos diminui com o tempo de moagem.

Exemplo 8: Hicom

[00334] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes em uma variedade de combinações foram moídos utilizando um moinho Hicom. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 8A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00335] Os dados mostram que a invenção aqui descrita pode ser usada com o moinho Hicom com a sua ação de nutação. Os dados da Figura 8A mostram que uma variedade de ativos podem ser moídos finamente em tempos muito curtos e com bons rendimentos a uma escala de 500 gramas.

[00336] As amostras N e O mostram que o cacau em pó pode ser reduzido a tamanhos muito finos, em tempos curtos, usando a invenção descrita em combinação com o moinho de nutação Hicom. Da mesma forma, a amostra P mostra que isso também se aplica a aparas de cacau.

Exemplo 9: 1,5 Gallon 1S

[00337] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes em uma variedade de combinações foram moídos utilizando o moinho 1,5 Gallon 1S. Os detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 9A-B, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00338] Os exemplos a seguir demonstram o maior rendimento obtido quando se moe um ativo em um moinho de atrito 1.5 gallon 1S com um surfactante, em comparação com nenhum surfactante, em que todos os outros parâmetros são idênticos. As amostras J e N (Figura 9A) mostram os rendimentos de 51% e 80%, com e sem surfactante. Amostra de K e P (Figura 9A) mostram rendimentos de 27% e 80%, com e sem surfactante, enquanto a amostra L (Figura 9A) mostram um rendimento de 94% com surfactante e o controle sem surfactante (amostra M, Figura 9A) resultou em nenhum rendimento devido à aglutinação dentro do moinho.

[00339] Os exemplos seguintes ilustram que a moagem de um ativo em um moinho de atrito 1.5 gallon 1S com um surfactante, em comparação com sem surfactante, em que todos os outros parâmetros são idênticos, leva a um menor tamanho de partícula após a moagem. Amostra F e G (Figura 9A) mostra um D (0,5) de 0,137 e 4,94, com ou sem surfactante, enquanto a amostra K e P (Figura 9A) mostra D (0,5) de 0,242 e 0,152, sem e com surfactantes.

[00340] A série de amostras AI-AL são tomadas ao longo de uma única moagem de meloxicam. Os dados demonstram que o tamanho dos ativos diminui com o tempo de moagem.

[00341] Outras amostras, tais como as A-E mostram exemplos de que surfactantes adequados para uso com formulações IV pode ser usado para a fabricação de partículas muito pequenas.

[00342] A amostra M foi uma moagem de meloxicam em monohidrato de lactose sem surfactante. Após 3 minutos de moagem, o moinho se recusou a girar. A moagem foi suspensa e reiniciada, mas só funcionou por mais 3 minutos antes de parar novamente. Neste ponto, o moinho se desmontou e nenhuma evidência de aglutinamento foi encontrada. No entanto, o pó tinha um aspécto áspero e estancado, de forma que não era possível girar. O meio foi pesado e

apurou-se que 150 gramas de pó estava no meio, indicando que estava aderido no meio ao meio e tornando-se difícil de se mover. Neste ponto, o moinho foi re-montado e o pó e o meio colocados de volta. 30,4 gramas de SDS foram incluídas na moagem tornando-a semelhante a moagem L. Após a adição do surfactante o moinho foi acionado por mais 14 minutos (dando um total de 20 minutos) sem qualquer incidente. Depois de descarregar o pó, o meio foi pesado e o peso de pó no meio foi de apenas 40,5 gramas. Isso indica que a adição do surfactante melhorou o desempenho de moagem e capacidade para moer o pó.

[00343] Alguns dos dados de tamanho de partículas nas Figuras 9A-B foram convertidos para um tamanho de partícula média e são mostrados nas tabelas. Este número foi calculado da seguinte maneira. A distribuição de volume foi transformada para a distribuição de números usando o software Mastersizer Malvern. Para cada lote de tamanho, o tamanho do lote foi multiplicado pelo% de partículas no lote. Estes números foram somados e divididos por 100 para dar o número de tamanho de partícula médio.

Exemplo 10: Grande escala 25/11kg

[00344] A amostra A (Figura 10A) foi moída no moinho Siebtechnik por 15 minutos. Após este tempo, o pó foi completamente endurecido nas paredes do moinho e do meio. Nenhum pó pode ser removido para medir o tamanho das partículas. Neste ponto, 0,25 g (1% w/w) de SLS foi adicionado a câmara do moinho e a moagem foi então realizada por mais 15 minutos. Após o segundo período de moagem na presença de SLS, o pó não estava mais aglutinado no meio e algum pó livre também estava presente. As observações feitas antes e após a adição do SLS demonstram que a adição do surfactante diminui o problema da aglutinação. Com a adição do surfactante o material aglutinado pôde ser recuperado para se transformar em pó livre novamente, com pequeno tamanho de partícula.

[00345] A amostra B-E foi moída em moinhos Simoloyer horizontal. Os detalhes dessas moagens são mostrados na Figura 10A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00346] Os dados mostram que a invenção aqui descrita pode ser usada com moinhos Simoloyer com sua ação attritor horizontal. Ressaltamos o exemplo E que foi moído em escala de 11 kg. Isso demonstra que a invenção aqui descrita é adequada para moagem em escala comercial.

[00347] A amostra F foi moída em um moinho de atrito vertical (Processo União S-30). Os detalhes desta moagem são mostrados na Figura 10A ,juntamente com a distribuição de tamanho de partícula do ativo moído.

[00348] Os dados mostram que a invenção aqui descrita pode ser usada com moinhos S-30 com a sua ação attritor vertical. É importante destacar que esta moagem foi realizada em escala de 25kg. Isso demonstra que a invenção aqui descrita é adequada para moagem em escala comercial.

Exemplo 11: Alimentos SPEX

[00349] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes, em uma variedade de combinações, foram moídos utilizando o moinho Spex. Os detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 11A-C, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00350] Estas moagens mostram que a invenção aqui divulgada é útil para a moagem de alimentos, tais como pó de cacau e aparas de cacau e outros produtos naturais como sementes, flores e frutos para um tamanho pequeno.

[00351] A moagem de frutos secos (com alguma umidade residual) foi realizada com sucesso na amostra AG. Em contraste, a moagem de bagas das próprias amostras AQ resultou em uma massa pegajosa que incorporou os meios de moagem. Isso mostra que a invenção aqui descrita é útil para a moagem de materiais com conteúdo de água residual, atingindo um tamanho de partícula pequena.

Exemplo 12: Alimento ½ Gallon 1S

[00352] Uma gama de ativos, matrizes e surfactantes, em uma variedade de combinações, foram moídos utilizando o moinho ½ galão 1S. Os detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 12A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00353] Estas moagens mostram que a invenção aqui divulgada é útil para a moagem de alimentos e produtos naturais, tais como café, pó de cacau e aparas de cacau.

[00354] A moagem de café (um material comum teor de óleo natural) foi realizada com sucesso na amostra A. Em contraste,a moagem do café com lecitina de 1% (amostra B) resultou em uma massa pegajosa que foi endurecido no topo do moinho (veja a Figura 12B). Isso mostra que a invenção aqui descrita é útil para a moagem de materiais com conteúdo de óleo natural. atingindo um tamanho de partícula, bem como dando um bom rendimento.

Exemplo 13: Naproxeno

[00355] Naproxeno foi moído em manitol com uma gama de surfactantes, utilizando o moinho ½ Gallon1S. Os detalhes dessas moagens são mostrados nas Figuras 13A, juntamente com as distribuições de tamanho de partículas dos ativos que foram moídos.

[00356] Ácido naproxeno moído em Manitol com um surfactante (Amostra A, D-J, na Figura 13) leva a rendimentos mais elevados, em comparação com ácido Naproxeno moído em Manitol sem surfactante (Amostra K, Figura 13A). Ácido naproxeno moído em Manitol e celulose microcristalina ou o primellose desintegrante (amostra L ou M, Figura 13A) leva a um tamanho de partícula pequeno com D (0,5) em torno de 0,25 em ambos os casos.

Exemplo 14: Filtragem

[00357] Algumas matrizes, moinhos auxiliares ou agentes facilitadores que são utilizados nesta invenção não são solúveis em água. Exemplos destes são: celulose microcristalina e desintegrantes, como croscarmelose e amido glicolato de sódio. A fim de mais facilmente caracterizar o tamanho das partículas do ativo após moagem com estes materiais, métodos de filtragem podem ser usado para removê-los, permitindo uma melhor caracterização dos ativos. Nos exemplos a seguir, o naproxeno foi moído com lactose e celulose microcristalina (MCC). O tamanho das partículas foi caracterizado antes e após a filtração e a capacidade dos filtros para deixar passar o naproxeno foi demonstrada usando testes de HPLC. Os detalhes de moagem e do tamanho das partículas são mostrados na Figura 14a. Note que nesta tabela os tamanhos de partícula que possuem os detalhes de moagem são não-filtrados. Os tamanhos de partículas nas linhas que não contém os detalhes de moagem são após a filtração. A amostra que foi filtrada é indicada na seção de material ativo. Os ensaios HPLC foram realizados através de amostras, antes e após a filtração, através de filtros poroplast de 10 micron. As amostras colhidas foram diluídas para obter uma concentração nominal de 100 mcg/ml. Os dados do ensaio HPLC são mostrados na Tabela 14.

[00358] A amostra foi moída com o MCC 5%. Antes da filtração, o D50 foi de 2,5 mM, após a filtração (amostra B), o D50 foi de 183 nm. Quando a amostra B foi analisada, a concentração foi de 94 mg/ml, indicando que o processo de filtração reteve pouco naproxeno. A segunda moagem (amostra C) foi realizada sem MCC. A D50 foi de 160nm, como seria de esperar. Após a filtração (amostra D), o tamanho das partículas não foi alterado, indicando que se o processo de filtração removeu algum naproxeno, , este foi removido de forma

contínua. Algumas das amostras C forão então moídas com MCC por 1 minuto. Este é o tempo suficiente para incorporar o MCC no pó, mas não o suficiente para afetar a distribuição de tamanho de partícula. Duas moagens foram realizadas. A amostra E incorporou de 5% w/w de MCC no pó, e a amostra F 9% w/w. Após a incorporação do MCC, o tamanho das partículas aumentou drasticamente. Estas amostras foram então filtrada (amostra E e F) e o tamanho reavaliado. Após a filtragem, o tamanho das partículas foi o mesmo da amostra C, que foi o material de partida. O ensaio de amostras E-H indica que a filtração não remove qualquer naproxeno de forma significativa. A combinação de tamanho de partícula e os dados do ensaio mostram claramente que o material, tal como MCC, pode facilmente e com sucesso ser removido permitindo que o tamanho de partícula real do ativo seja medido.

[00359] As amostras I e J foram conduzidas em moagens com 10 e 20% w/w de MCC. A tamanho de partícula após a filtragem é mostrado como amostras K e L. Novamente, a filtração resultou em uma redução no tamanho das partículas, devido à remoção do componente MCC. E, mais uma vez, o ensaio de HPLC para as amostras I-L mostra que pouco naproxeno foi perdido durante a filtração.

[00360] Este dado também demonstra que o MCC pode ser usado com sucesso como co-matriz na invenção aqui divulgada.

Amostra No.	Ensaio HPLC
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

Tabela 14: O ensaio de HPLC de naproxeno, antes e após a filtração das amostras.

Exemplo 15: Dissolução de Cápsulas de Nanoformulações.

Exemplo 15 (a) Fabricação de Cápsulas de Nanoformulação de naproxeno (200 mg).

[00361] Nove sub-lotes de pó moído de Nanoformulação de naproxeno foram combinados (Exemplo 9, Amostras Z-AH), rolo compactados, obtido em Quadro ® Comil ®, e encapsulado. Para cada sublote de moagem, 334 g de naproxeno g, 599 g de manitol, 9,55 g de povidona K30, e 9,55 de lauril sulfato de sódio foram carregados em um misturador 8-qt V e misturados por 10 minutos, resultando em um pó de composição aproximada de 35 naproxeno%, manitol 63%, povidona K30 1%, e lauril sulfato de sódio a 1%.

[00362] As misturas foram então moídas individualmente e durante os processos de moagem, o material não-moído e amostras foram periodicamente descarregados e seus valores registrados. Após a conclusão de cada uma das moagens individuais, uma quantidade de croscarmelose sódica foi adicionada a cada moagem. A quantidade de croscarmelose sódica adicionada foi baseada na quantidade teórica de pó moído remanescente no moinho, de tal forma que a concentração final da croscarmelose sódica no pó seria 5,38% w/w, com a adição do montante calculado. Depois de adicionar a croscarmelose sódica ao moinho de atrito, o moínho foi acionado por 2 minutos. O pó moído com composição final aproximada de naproxeno 33,11%, manitol 59,61%, lauril sulfato de sódio 0,95%, 0,95% povidona K30, 5,38% croscarmelose sódica foi então dispensado do moinho.

[00363] Materiais obtidos a partir do Exemplo 9, amostras Z-AH foram combinados em um misturador 1cu. ft V e misturados por 20 min. O pó misturado foi processado em um rolo compactador Modelo Freund TF-156 (parafuso de velocidade = 13,4, a velocidade do rolo = 4,1, pressão = 55 kg/cm2). O pó foi processado por aproximadamente 55 min, produzindo fitas de 2,3-2,7 mm de espessura.

[00364] As fitas rolo compactadas foram manualmente esmagadas e alimentadas para dentro do depósito de um Quadro ® Comil ® 197 equipado com uma tela de 1143 micron e espaçador de 0,225 polegadas, operando a 2000 rpm. O rendimento líquido de material granular moído foi de 4,183 kg.

[00365] Os grânulos compactados rolo-moídos foram encapsulados em cápsulas branco opacas de gelatina dura tamanho 00, usando uma Máquina de enchimento de cápsulas MiniCap 100, equipada com peças de tamanho 00. As cápsulas foram preenchidas manualmente com uma espátula e periodicamente verificado o peso bruto, a integridade de encerramento, e a aparência. O peso preenchido alvo era de 604 mg, e o peso médio de uma cápsula vazia foi de 117 mg. As cápsulas cheias foram então polidas em uma

máquina de polimento de cápsula. O rendimento líquido das cápsulas cheias polidas foi de 4.183 g (cerca de 6.925 cápsulas).

Exemplo 15 (b): Fabricação de Cápsulas de Nanoformulações de indometacina (20 mg)

[00366] Pó moído de Indometacina (750,0 g, Exemplo 9, Amostra T) foi caregado na bacia de um granulador KG-5 de alto cisalhamento. Separadamente, uma solução 30% de povidona K30 em água purificada foi preparada dissolvendo 47,8 g de povidona em 111,6 g de água purificada.

[00367] O granulador de alto cisalhamento foi acionado com uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução de povidona (80,3 g) foi introduzida no moinho por um período de aproximadamente 8 minutos, utilizando uma bomba peristáltica. Um adicional de 30 g de água purificada foi então adicionado ao granulado.

[00368] Depois que a adição da solução de povidona e água foi concluída, os grânulos molhados foram espalhados em bandejas papel-alinhadas a uma espessura de cerca de ½ ", e foram secas em estufa a 70 ° C, por aproximadamente 1 hora. Os grânulos foram selecionados manualmente através de uma tela manual de malha 10, e espalhados em bandejas papel-alinhadas para uma secagem adicional. Os grânulos foram secos por mais uma hora, e então testados sob a perda por secagem, o valor LOD foi de 1,987%.

[00369] Os grânulos secos foram processados em um Quadro CoMill (tela de malha 20, espaçador de 0,225 polegadas) em 2500 rpm, produzindo 689,9 g de grânulos moídos, tendo a composição final de 12,60% de indometacina, 62,50% de lactose, 20,86% de ácido tartárico, 0,95% de lauril sulfato de sódio, e 3,09% de povidona K30.

[00370] Os grânulos foram preenchidos manualmente em cápsulas branco opacas de gelatina dura tamanho 4, usando uma máquina de enchimento da cápsulas MiniCap 100, equipada com peças de tamanho 4. O peso alvo de preenchimento de cada cápsula foi de 158,7 mg e o peso médio da cápsula vazia foi de 38 mg.

[00371] As cápsulas foram preenchidas manualmente com uma espátula e periodicamente verificado o peso bruto. Compactação e vibração foram ajustados conforme necessário para atingir o peso alvo de preenchimento.

[00372] As cápsulas cheias foram polidas em uma máquina de polir Capsule, produzindo um peso líquido de 803 g de cápsulas cheias (aproximadamente 4.056 cápsulas).

Exemplo 15 (c): Fabricação de Cápsulas de Nanoformulações de indometacina (40 mg).

[00373] Dois sublotes de granulação em separado foram fabricados e combinados para produzir cápsulas de Nanoformulação de Indometacina 40 mg.

[00374] O Sublote de granulação A foi preparado através do carregamento de pó moído de indometacina (750,0 g, Exemplo 9, Amostra U) na bacia de um granulador KG-5 de alto cisalhamento. Separadamente, uma solução 30% de povidona K30 em água purificada foi preparada dissolvendo 47,8 g de povidona em 111,5 g de água purificada. O moinho foi operado com uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução de povidona (80,3 g) foi introduzida no moinho por um período de aproximadamente 9 minutos, utilizando uma bomba peristáltica. Um adicional de 20 g de água purificada foi então adicionado ao granulado.

[00375] Depois que a adição da solução de povidona e água foi concluída, os grânulos molhados foram espalhados em bandejas papel-alinhadas a uma espessura de cerca de ½ ".

[00376] O sublote de granulação B foi preparado através do carregametno de pó moído de indometacina (731,6 g, Exemplo 9, Amostra V e 18,4 g, Exemplo 9, Amostra U) na bacia de um granulador KG-5 de alto cisalhamento. Separadamente, uma solução de 30% de povidona K30 em água purificada foi preparada dissolvendo 47,8 g de povidona em 111,5 g de água purificada. O moinho foi operado com uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução de povidona (80,3 g) foi introduzida no moinho por um período de aproximadamente 10 minutos, utilizando uma bomba peristáltica. Um adicional de 20 g de água purificada foi então adicionado ao granulado. Depois que a adição da solução de povidona e água foi concluída, os grânulos molhados foram espalhados em bandejas papel-alinhadas a uma espessura de cerca de ½ ". Os grânulos molhados de ambos os sublotes foram secos em estufa a 70°C por aproximadamente 2,5 horas. Os grânulos foram selecionados manualmente através de uma tela manual de malha 10, e espalhados em bandejas papel-alinhadas para secagem adicional. Os grânulos foram secos por mais 1,5 horas, até o valor de LOD de 1,699%.

[00377] Os grânulos secos foram processados em um Quadro CoMill (tela de malha 20, espaçador de 0,225 polegadas) em 2500 rpm. Os grânulos moídos foram, então, adicionados a um misturador V-8 qt e misturados por 5 minutos, produzindo 1.390,7 g de grânulos com uma composição final de

indometacina 12,60%, 62,50% de lactose, 20,86% de ácido tartárico, 0,95% de lauril sulfato de sódio, 3,09 % de povidona K30.

[00378] Uma máquina de enchimento de cápsulas automatizada IN-CAP® (dott. Bonapace & C., Milano, Itália) foi ajustada com o tamanho (2) 16 mm de disco de dosagem e tamanho (2) de pinos de tampa. Grânulos moídos foram carregados no encapsulator, juntamente com os invólucros das cápsulas de gelatina dura branco opacas tamanho 1. O peso alvo de enchimento da foi de 317,7 mg, e o peso médio de cápsula vazia foi de 75 mg. Os pinos de tampa 1-4 estavam ajustados para 9 mm, e o encapsulator foi executado na velocidade 2. Verificações de peso, verificações de fechamento e aparência foram realizadas a cada 15 minutos. Cápsulas cheias foram polidas em uma máquina de polimento de cápsula. O peso líquido das cápsulas polidas cheias foi de 1.225,5 g (cerca de 3.183 cápsulas).

Exemplo 15 (d): Fabricação de Cápsulas de Nanoformulações de meloxicam (7,5 mg)

[00379] O pó moído (Exemplo 9, Amostra Q) foi encapsulado manualmente utilizando um dispositivo de enchimento de cápsula (prato de cobre e enchedor de cápsula) em cápsulas de gelatina dura branco opaco tamanho "4". Após o encapsulamento, cada cápsula contém 7,5 mg de ingrediente ativo, com um peso total de preenchimento de 105mg. As cápsulas acabadas foram embaladas em garrafas de HDPE 40cc (50 contagens por garrafa) com as garrafas sendo fechadas por um selo de indução.

Exemplo 15 (e): Fabricação de Cápsulas de Nanoformulações de diclofenaco (18 mg).

[00380] Pó de diclofenaco moído (666,2 g, do Exemplo 9, Amostra W) foi carregado em uma bacia de um granulador KG-5 de alto cisalhamento. Separadamente, uma solução de 30% w/w de povidona K30 foi preparada dissolvendo 60,0 g de povidona K30, em 140,0 g de água purificada. O granulador foi operado a uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução de povidona (88,6 g) foi introduzida no granulador durante um período de cerca de 9 minutos, com uma bomba peristáltica. Um adicional de 30 g de água foi então adicionado ao granulado.

[00381] Os grânulos molhados foram espalhados em bandejas papel-alinhadas a uma e secos em estufa a 70 ° C por 2 horas.

[00382] Eles foram então manualmente selecionados através de uma tela manual de malha 10. Depois de cerca de 2,25 horas de tempo de secagem, a perda por secagem foi determinada sendo 0,559%.

[00383] Os grânulos secos foram processados em um Quadro CoMill equipado com uma tela de malha 200 e espaçador de 0,225 polegadas, executado em 1265 rpm. O processo resultou em 539,0 g de triturado, granulado seco.

[00384] Os grânulos foram acondicionados em cápsulas de gelatina dura branco opaco tamanho 4 usando uma máquina de enchimento de cápsulas automatizada CAP-IN ® (dott. Bonapace & C., Milano, Itália). A máquina foi criada com peças de tamanho 4 e um disco de dosagem de 10 mm. O peso alvo de preenchimento foi de 124,8 mg, e o peso médio de uma cápsula vazia foi de 38 mg. A máquina foi executada na configuração de velocidade # 2. Pino de tampa # 4 foi criado a 21 mm; todas as outras configurações de pino de tampa foram N/A.

[00385] As cápsulas cheias foram polidas em uma máquina de polimento da cápsula, e o rendimento líquido de cápsulas cheias foi de 480,2 g (cerca de 2.910 cápsulas).

Exemplo 15 (f): Fabricação de Cápsulas de nanoformulação de diclofenaco (35 mg)

[00386] Dois sublotes de granulação separados foram utilizados para a fabricação de cápsulas de nanoformulação de diclofenaco 35 mg. Sublote de granulação A: 642,7 g de pó de diclofenaco moído (Exemplo 9, Amostra X) foi carregado em uma bacia de um granulador *KG-5 high shear granulator*. Separadamente, uma solução de 30% p/p de povidona K30 foi preparada dissolvendo-se 60,0g de povidona K30, em 140,0g de água purificada. O granulador foi operado a uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução ligante (85,5 g) foi introduzida na granulação durante um período de cerca de 8,5 minutos por meio de uma bomba peristáltica. Um adicional de 30g de água purificada foi então adicionada à granulação na mesma taxa. Os grânulos molhados foram espalhados em um tabuleiro revestido de papel para uma espessura de cerca de ½ ".

[00387] Sublote de granulação B: 519,6 g de pó de diclofenaco moído (Exemplo 9, amostra Y) foi carregado em uma bacia de um granulador *KG-5 high shear granulator*. Separadamente, uma solução de 30% p/p de povidona K30 foi preparada dissolvendo-se 60,0g de povidona K30, em 140,0g de água purificada.

O granulador foi operado a uma velocidade de impulsão de 250 rpm e uma velocidade de pulsão de 2500 rpm. Uma parte da solução de povidona (69,1 g) foi introduzida na granulação durante um período de cerca de 6,5 minutos. Um adicional de 30 g de água foi então adicionada à mesma taxa. Os grânulos molhados foram espalhados em um tabuleiro revestido de papel para uma espessura de cerca de ½ ".

[00388] Os grânulos molhados dos sublotes A e B foram secos em forno a 70°C por aproximadamente 2 horas. Eles foram então manualmente selecionados através de uma tela de mão de malha 10 e testado para perda por secagem. O resultado de LOD foi 0,316%.

[00389] Os grânulos secos foram moídos em um *Quadro CoMill* equipado com uma tela de malha 200 e espaçador de 0,225 polegadas, operado em 2500 rpm. Os grânulos moídos foram carregados em um *V-blender* de 8 quarta e misturados por 5 minutos, produzindo 1.020,2 g de grânulos.

[00390] Os grânulos foram acondicionados em cápsulas de gelatina dura branco opaco tamanho 3 usando uma máquina de enchimento de cápsula *MiniCap* equipada com peças de mudança tamanho 3. O peso de preenchimento alvo foi de 242,7mg e o peso médio de uma cápsula vazia foi de 47 mg. Os grânulos foram acondicionados em cápsulas, manualmente com uma espátula. Vibração e compactação foram ajustadas para atingir o peso alvo de enchimento. As cápsulas cheias foram polidas em uma máquina de polimento da cápsula, produzindo 1.149,2g de cápsulas cheias (aproximadamente 3.922 cápsulas).

Exemplo 15 (g): Fabricação de Cápsulas de Nanoformulação de Metaxalona (100 mg).

[00391] Pó moído (Exemplo 7, Amostra N) foi encapsulado manualmente usando um dispositivo de enchimento de cápsula (Profil) em cápsulas de gelatina dura.

Exemplo 15(h): Taxa de dissolução de naproxeno moído

[00392] A dissolução de cápsulas de naproxeno moído (200 mg) (ver exemplo 15a), e comprimidos de Naprosyn® comercial 250 mg (naproxeno) (*Roche Pharmaceuticals ®, Inc., EUA*) foi determinada utilizando equipamentos de dissolução configurados como Aparato II (pás) da USP com uma velocidade de agitação de 50 rpm. O meio de dissolução foi de 900 ml de SLS 0,3% em tampão fosfato de sódio 0,1 M em pH 5. A temperatura da cuba foi de 37°C. As cápsulas foram afundadas no fundo da cuba com *sinker* de arame. Seis artigos de teste foram testados e calculada a média de dados para cada ponto de tempo. Em

cada ponto de tempo uma amostra de 1 ml foi tirada de cada cuba de dissolução, filtrada por um filtro de 0,45 □m e analisada por HPLC. Os dados na Tabela 15a abaixo relatam a porcentagem dissolvida da quantidade de ativo em cada artigo de teste, para os pontos de tempo especificados.

	Porcentagem de reivindicação de rótulo dissolvida (%)	
Tempo	Comprimidos de Naprosyn 250 mg	Cápsulas de nanoformulação de Naproxeno 200 mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

Tabela 15a. Perfis de dissolução de comprimidos de Naprosyn® 250mg e Cápsulas de nanoformulação de Naproxeno 200mg

[00393] Os resultados demonstram que as cápsulas de naproxeno moído dissolvem mais rapidamente e mais completamente do que o naproxeno de referência comercial. Aqueles versados na técnica prontamente apreciarão as vantagens conferidas pela dissolução mais rápida - mais agente ativo é disponível em qualquer ponto de tempo determinado. Dito de outra forma, uma quantidade igual de naproxeno dissolvido pode ser obtido com uma quantidade de dose inicialmente menor de naproxeno moído, ao contrário da maior dose inicial necessária para o naproxeno de referência para chegar à mesma quantidade de naproxeno dissolvido. Além disso, como os resultados deixam claro, o naproxeno de referência não atinge a completa dissolução, mesmo pelo ponto de tempo final, enquanto o naproxeno moído atinge mais de 90% de dissolução em 20 minutos, e dissolução substancialmente completa pelo ponto de tempo de 45 minutos. Mais uma vez, uma pequena dose de naproxeno moído produz uma quantidade de naproxeno dissolvido para a qual uma maior dose de naproxeno de referência seria necessária para ser igual.

Exemplo 15(i): Taxa de dissolução de indometacina moída

[00394] Neste exemplo a taxa de dissolução é comparada entre nanoformulações de 20mg e 40mg da invenção (Exemplo15(b) e 15(c)), e cápsulas de indometacina de referência comercial USP 25mg (Mylan Rharmaceuticals Inc). A dissolução foi realizada usando-se Aparato I (cesta) de acordo com a USP<711>. O meio de dissolução (900ml a 37ºC) foi de tampão de

ácido cítrico 100mM (pH 5.5 ± 0,05); o aparato foi agitado a 100 rpm. Os tempos de coleta das amostras foram de 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos, mais um ponto de tempo adicional em 75 minutos (250 rpm). Amostras de 8ml foram coletadas e filtradas através de um filtro PVDF de 0,45□m. As amostras foram analisadas em espectroscopia de UV-visível com um comprimento de onda de detecção de 319nm. Os dados na Tabela 15b abaixo relatam a porcentagem dissolvida da quantidade deativo em cada artigo de teste, para os pontos de tempo especificados.

	Porcentagem de reivindicação de rótulo dissolvida (%)		
Tempo (min)	Cápsulas de Indometacina USP, 25 mg	Cápsulas de Nanoformulação de Indometacina 20 mg	Cápsulas de Nanoformulação de Indometacina 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

Tabela15b. Perfis dissolução de Cápsulas de indometacina USP (25 mg) e Cápsulas de Nanoformulação de Indometacina (20 mg e 40 mg)

[00395] Os resultados demonstram que as cápsulas de indometacina moída dissolvem mais rapidamente e mais completamente do que a indometacina de referência comercial. Aqueles versados na técnica prontamente apreciarão as vantagens conferidas pela dissolução mais rápida - mais agente ativo é disponível em qualquer ponto de tempo determinado. Dito de outra forma, uma quantidade igual de indometacina dissolvida pode ser obtida com uma quantidade de dose inicialmente menor de indometacina moída, ao contrário da maior dose inicial necessária para a indometacina de referência para chegar à mesma quantidade de indometacina dissolvida. Além disso, como os resultados deixam claro, a indometacina de referência não atinge a completa dissolução, mesmo pelo ponto de tempo final, enquanto a indometacina moída, em ambas as formas de dose, atinge mais de 90% de dissolução em 20 minutos. Mais uma vez, uma pequena dose de indometacina moída rende uma quantidade de indometacina dissolvida

para a qual uma dose maior de indometacina de referência seria necessária para ser igual.

Exemplo 15 (J): Taxa de dissolução de meloxicam moído

[00396] Neste exemplo, a taxa de dissolução é comparada entre uma nanoformulação 7,5 mg desta invenção (Exemplo 15 (d)), e dois produtos de referência comercial Comprimidos de Mobicox® 7,5 mg e Cápsulas de Mobic® 7,5 mg (ambos *Boehringer Ingelheim*). A dissolução foi realizada utilizando Aparato II (pás) de acordo com a USP <711>. O meio de dissolução foi de tampão fosfato 10 mM (pH 6,1) com lauril sulfato de sódio 0,1% p/p (500 ml a 37°C). O aparato foi agitado a 50 rpm. Foram recolhidas amostras em vários pontos de tempo de 5 a 60 minutos. Para cada amostra 1 mL foi tomado, filtrado por um filtro de 0,45 □m e analisado por HPLC usando um comprimento de onda de detecção de 362 nm. Os dados na Tabela 15c abaixo relatam a porcentagem dissolvida da quantidade de ativo em cada artigo de teste, para os pontos de tempo especificados.

	Porcentagem de reivindicação de rótulo dissolvida (%)		
Tempo (min)	Comprimidos de Mobicox® 7.5 mg	Cápsulas de Mobic® 7.5 mg	Cápsulas de nanoformulação de Meloxicam 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

Tabela15c. Perfis de dissolução de comprimidos e cápsulas de Meloxicam Comercial e de cápsulas de nanoformulação de Meloxicam

[00397] Os resultados demonstram que as cápsulas de meloxicam moído dissolvem mais rapidamente e mais completamente do que o meloxicam de referência comercial. Aqueles versados na técnica prontamente apreciarão as vantagens conferidas pela dissolução mais rápida - mais agente ativo é disponível em qualquer ponto de tempo determinado. Dito de outra forma, uma quantidade igual de meloxicam dissolvido pode ser obtida com uma quantidade de dose inicialmente menor de meloxicam moído, ao contrário da maior dose inicial

necessária para o meloxicam de referência para chegar à mesma quantidade de meloxicam dissolvido. Além disso, como os resultados deixam claro, o meloxicam de referência não atinge a completa dissolução, mesmo pelo ponto de tempo final, enquanto o meloxicam moído atinge cerca de 82% de dissolução em 20 minutos, e atinge mais de 90% pelo ponto de tempo de 60 minutos. Mais uma vez, uma dose menor de meloxicam moído rende uma quantidade de meloxicam dissolvido para a qual uma dose maior de meloxicam de referência seria necessária para ser igual.

Exemplo 15 (K): Taxa de dissolução do diclofenaco moído

[00398] Neste exemplo, a taxa de dissolução é comparada entre nanoformulações de 18mg e 35mg da invenção (Exemplo 15 (e) e 15 (f)), e Comprimidos dispersíveis de Voltarol (diclofenaco) de referência comercial 50mg (Novartis, UK) que contêm 46,5 mg de diclofenaco ácido livre, equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico. O método de dissolução utilizado foi o Aparato I (cestas) de acordo com a USP <711> com uma velocidade de agitação de 100 rpm. O meio de dissolução foi de lauril sulfato de sódio 0,05% e solução de ácido cítrico tamponado a pH 5,75. O volume de dissolução foi 900 mL e a temperatura do meio de dissolução foi de 37°C. As amostras foram testadas em 15, 30, 45 e 60 minutos e em infinito. O infinito foi definido como um adicional de 15 minutos a uma velocidade maior de rotação. Uma amostra de 1 ml foi tomada em cada ponto de tempo, filtrada e analisada por HPLC com o comprimento de onda de detecção fixada em 290 nm. Os dados na Tabela 15d abaixo relatam a porcentagem dissolvida da quantidade de ativo em cada artigo de teste, para os pontos de tempo especificados.

	Porcentagem de reivindicação de rótulo dissolvida (%)		
Tempo	Comprimidos dispersíveis de Voltarol 50 mg	Cápsulas de nanoformulação de Diclofenaco 18 mg	Cápsulas de nanoformulação de Diclofenaco 35 mg
0	0	0	0
15	52	91	82
30	59	94.0	95
45	63	94	95
60	65	94	95
75	87	94	95

Tabela15d. Perfis de dissolução para comprimidos dispersíveis de Voltarol® 50 mg, cápsulas de nanoformulação de Diclofenaco 18 mg, e cápsulas de nanoformulação de Diclofenaco 35 mg

[00399] Os resultados demonstram que as cápsulas de diclofenaco moído dissolvem mais rapidamente e mais completamente do que o diclofenaco de referência comercial. Aqueles vbersados na técnica prontamente apreciarão as vantagens conferidas pela dissolução mais rápida - mais agente ativo é disponível em qualquer ponto de tempo determinado. Dito de outra forma, uma quantidade igual de diclofenaco dissolvido pode ser obtida com uma quantidade de dose inicialmente menor de diclofenaco moído, ao contrário da maior dose inicial necessária para o diclofenaco de referência para chegar à mesma quantidade de diclofenaco dissolvido. Além disso, como os resultados deixam claro, o diclofenaco de referência não atinge a completa dissolução, mesmo pelo ponto de tempo final, enquanto o diclofenaco moído atinge cerca de 90% de dissolução em 15 minutos. Mais uma vez, uma dose menor de diclofenaco moído rende uma quantidade de diclofenaco dissolvido para a qual uma maior dose de diclofenaco de referência seria necessário para ser igual.

Exemplo 15 (l): Taxa de dissolução de metaxalona moída

[00400] A dissolução de cápsulas de metaxalona moída (100 mg) (Exemplo 15 (g)), e uma porção (equivalente a 100 mg de metaxalona) de comprimidos de Skelaxin® comercial 800 mg (metaxalona) (*King Pharmaceuticals®, Inc., EUA*) foram determinadas utilizando equipamentos de dissolução configurados como Aparato II (pás) da USP com uma velocidade do agitador de 100 rpm. O meio de dissolução foi de 1000 ml de HCL 0,01 M (pH 2). A temperatura da cuba foi de 37°C. As cápsulas foram afundadas para o fundo da cuba com um *sinker* de arame. Três a seis artigos de teste foram testados e as médias dos dados calculadas para cada ponto de tempo. Em cada ponto de tempo foi tirada amostra de cada cuba de dissolução automaticamente através de um filtro de 1□m e analisada em fluxo através de células de UV/Vis. Os dados na Tabela 15e abaixo relatam o percentagem dissolvida da quantidade de ativo em cada artigo de teste, para os pontos de tempo especificados.

	Porcentagem de reivindicação de rótulo dissolvida (%)	
Tempo (min)	Cápsulas de Nanoformulação de Metaxalona de 100 mg	Skelaxin (porção 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

Tabela 15e. Perfis de dissolução de comprimidos de Skelaxin (porção de 100 mg) e cápsulas de nanoformulação de Metaxalona de 100 mg.

[00401] Os resultados demonstram que as cápsulas de metaxalona moídas dissolvem mais rapidamente e mais completamente do que a metaxalona de referência comercial. Aqueles versados na técnica prontamente apreciarão as vantagens conferidas pela dissolução mais rápida - mais agente ativo está disponível em qualquer ponto de tempo determinado. Dito de outra forma, uma quantidade igual de metaxalona dissolvida pode ser obtida com uma quantidade menor de dose inicialmente de metaxalona moída, ao contrário da maior dose inicial necessária para a metaxalone de referência para chegar à mesma quantidade de metaxalona dissolvida. Além disso, como os resultados deixam claro, a metaxalona de referência não atingem a completa dissolução, mesmo pelo ponto de tempo final, enquanto a metaxalona moída atinge cerca de 87% de dissolução em 20 minutos. Mais uma vez, uma dose menor de metaxalona moída produz uma quantidade de metaxalona dissolvida para a qual uma dose maior de metaxalona de referência seria necessário para ser igual.

Exemplo 16: Materiais para testes de características de manuseio de pó

[00402] Misturas de pós com uma gama de ativos foram preparadas usando uma variedade de moinhos para uma gama de testes de características de manuseio de pó. Estes são detalhados na Figura 15, juntamente com o tamanho das partículas dos ativos conforme determinado pela medição de difração a laser em solventes à base de água.

[00403] Quatro amostras de ativos micronizados também foram obtidos a partir de fabricantes de API comercial. Duas amostras de Meloxicam (G e H) e duas amostras de Indometacina (M e N) também foram testadas. O tamanho das partículas desses ativos conforme determinado pela medição de difração a laser em solventes à base de água também é mostrado na Figura 15.

[00404] Três amostras foram preparadas pela mistura de material micronizado em mistura de lactose/SDS que foi previamente moída em um moinho de atrito. E é uma mistura de meloxicam micronizada 6,8% p/p (G) e D 93,2% p/p para um total de 10.0g. F é uma mistura de meloxicam micronizada

6,8% p/p (H) e D 93.2% p/p para um total de 10.0g. Estas misturas foram preparadas pela mistura dos respectivos ingredientes em um moinho SPEX por 10 min, sem o uso de qualquer meio. (J) é uma mistura de lactose moída de tamanho de pó (I) e indometacina micronizada 13% (N), preparada pela combinação de I e N em um saco de polietileno e rolar o saco por um mínimo de 10 vezes.O tamanho de partícula de ativo nesta mistura é mostrado na Figura 15. Uma mistura de indometacina 13% p/p, SDS 1% p/p e lactose monohidratada 86% p/p foi moída com *jet-milling* (L) em um *Spiral Jet Mill* 10" (*Powdersize Inc*). O tamanho de partícula de ativo nesta mistura é mostrada na Figura 15.

[00405] O tamanho de partícula da mistura como um pó seco foi medida para uma seleção das misturas. As medições foram realizadas em um *Malvern Mastersizer 2000*, com uma célula de medição *Scirocco de 2000*. Todas as medições foram realizadas a uma pressão de 3 Bar excetuando O, P e Q, que foram medidas em 4 Bar. Note também que o exemplo de S e T foram passados através de uma peneira de 100 mícrons antes da medição. O tamanho das partículas de misturas medidas desta forma é mostrado na Figura 16.

Exemplo 17: Uniformidade de conteúdo de Meloxicam moído com lactose monohidratada

[00406] Cápsulas contendo o material moído foram obtidas usando o sistema de enchimento de cápsula Profill, especificamente o sistema usando cápsulas de tamanho 4 (100 unidades). Cápsulas de tamanho 4 Natural (claro) (*Capsuline*) foram utilizadas no processo. As cápsulas vazias foram carregadas no equipamento e as tampas removidas, conforme as instruções. O material moído foi adicionado às cápsulas movendo-se o pó ao longo da placa com um raspador até que a superfície ser nivelada. Após as cápsulas serem preenchidas dessa forma, a placa de suporte das cápsulas foi batida de leve (bateu-se no lado da placa com o raspador de plástico), resultando na acomodação do pó nas cápsulas. O pó foi então raspado todo através das cápsulas de novo até a superfície ser nivelada. Este procedimento foi repetido num total de três vezes. As tampas das cápsulas foram reposicionadas, e as cápsulas fechadas e removidas do sistema Profill.

[00407] A uniformidade de conteúdo das cápsulas foi analisada através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Cada amostra foi executada de acordo com o método USP do Meloxicam, e os resultados obtidos utilizando a seguinte fórmula:

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

onde:

Ru = Resposta de pico (área) de Meloxicam em soluções de teste

Rs = Resposta de pico média (área) de Meloxicam obtida de todas as injeções de solução padrão.

C = Concentração de Meloxicam em padrão (mg/mL)

Dil = Fator de diluição (mL)

LC = Reivindicação de rotulado (7.5mg, nível desejado no produto final)

Exemplo 17 (a)

[00408] Pó de A (Exemplo 16) foi encapsulado em equipamento Profill tamanho 4 (um total de 100 cápsulas produzidas), a uniformidade de conteúdo (por HPLC) medida e os resultados resumidos na Tabela 16.

Amostra #	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
Ensaio (%LC)	98.9	100.3	94.0	102.9	98.8	99.6	106.1	99.5	105.6	98.1
Peso corrigido (%LC)	98.2	97.9	97.0	99.6	99.5	100.1	103.0	99.6	102.3	100.3

Tabela 16: Ensaio de 10 cápsulas de Meloxicam individuais. Nota: O peso inclui a cápsula de gelatina.

[00409] Um teste de consistência de peso de enchimento foi realizado em 100 cápsulas, pesando-se cada cápsula individualmente e subtraindo o peso da cápsula de gelatina. Os dados são apresentados na Tabela 17.

Distribuição de peso	**Número de Cápsulas**
110mg ±5mg	78 cápsulas
110mg ±5-10mg	21 cápsulas
110mg ± >10mg	1 cápsula

Tabela 17: Distribuição de peso de 100 cápsulas de tamanho 4 preenchidas no sistema Profill.

Exemplo 17 (b)

[00410] A amostra B em pó (Exemplo 16) foi encapsulada em equipamentos Profill tamanho 4 (um total de 600 cápsulas produzidas), a uniformidade de conteúdo (por HPLC) foi medida e os resultados resumidos na Tabela 18.

Amostra #	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
Ensaio (%LC)	93.6	96.8	92.2	91.5	98.6	96.7	88.1	90.7	102.1	94.7
Peso corrigido (%LC)	99.4	99.0	97.2	94.5	100.3	98.9	96.6	97.1	101.2	97.3

Tabela 18: Ensaio de 10 cápsulas de Meloxicam individuais. Nota: O peso inclui a cápsula de gelatina.

[00411] Um teste de consistência de peso de enchimento foi realizado em 100 cápsulas pesando-se cada cápsula individualmente. Esses dados são mostrados na Tabela 19.

Distribuição de peso	**Número de cápsulas**
140mg ±5mg	84 cápsulas
140mg ±5-10mg	16 cápsulas
140mg ± >10mg	0 cápsula

Tabela 19: Distribuição de peso de 100 cápsulas de tamanho 4 preenchidas no sistema Profill. Nota: O peso inclui a cápsula de gelatina.

[00412] Subtraindo o peso da cápsula, as seguintes distribuições de peso foram encontradas:

Peso médio de preenchimento de pó = 104.1mg

Peso médio de preenchimento de Meloxicam = 7.10mg

Porcentagem média de reivindicação de rótulo de Meloxicam= 94,6%

Exemplo 17 (c)

[00413] A amostra C em pó (Exemplo 16) foi encapsulada em equipamento Profill tamanho 4 (um total de 600 cápsulas produzidas), a

uniformidade de conteúdo (por HPLC) medida e os resultados resumidos na Tabela 20.

Amostra #	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
Ensaio (%LC)	97.6	96.7	106.6	97.7	91.2	102.8	90.8	91.6	96.0	87.3
Peso corrigido (%LC)	99.2	98.2	101.3	99.8	97.9	100.9	96.3	97.8	97.4	96.2

Tabela 20: Ensaio de 10 cápsulas Meloxicam individuais. Nota: O peso inclui a cápsula de gelatina.

[00414] Um teste de consistência de peso de enchimento foi realizado em 52 cápsulas pesando-se cada cápsula individualmente. Os dados são apresentados na Tabela 21.

Distribuição de peso	**Número de cápsulas**
140mg ±5mg	44 cápsulas
140mg ±5-10mg	6 cápsulas
140mg ± >10mg	2 cápsula

Tabela 21: Distribuição de peso de 52 cápsulas de tamanho 4 cheias no sistema Profill. Nota: O peso inclui a cápsula de gelatina.

[00415] Subtraindo o peso da cápsula, as seguintes distribuições de peso foram encontradas:

Peso médio de preenchimento de pó = 105.1mg

Peso médio de preenchimento de Meloxicam = 7.15mg

Porcentagem média de reivindicação de rótulo de Meloxicam = 95,3%

[00416] O exemplo acima ilustra que a moagem de Meloxicam em lactose monohidratada resulta em uma mistura homogênea após a conclusão, como indicado pelos resultados de uniformidade de conteúdo. Além disso, o simples enchimento manual de cápsulas de tamanho 4 em equipamentos Profill, utilizando cápsulas de gelatina duras padrão, resulta em uma faixa de distribuição de peso estreita das cápsulas cheias, indicando excelentes propriedades de fluxo do pó moído obtido neste processo. Isso indica que as nanopartículas de meloxicam foram feitas pelo processo descrito aqui com características de

manuseio de pó melhoradas. Tais características de manuseio de pó melhoradas serão altamente benéficas em um processo de formulação em escala comercial.

Exemplo 18: Uniformidade de conteúdo após segregação

[00417] Sete materiais do exemplo 16 foram sujeitados a estudo de segregação. As misturas foram colocadas em tubos de plástico estreito de 15 ml e colocados em uma mesa de rolamento por 16 horas. A mesa de rolamento foi colocada em um suave declive a fim de promover segregação. Após fazer isso os pós foram visivelmente segregados em partículas finas e grosseiras. Os tubos foram preparados com três buracos furados em níveis fixos e amostras foram coletadas nos mesmos e ensaiadas em HPLC. As amostras foram coletadas nas posições de topo, meio e fundo. Um ensaio também foi realizado da mistura, antes da segregação. Cada ensaio foi a média de três injeções. A porcentagem de cada amostra desviada do ensaio de material antes da segregação é mostrada na tabela 22. Misturas que tiveram uniformidade de conteúdo superior após a agregação terá pequena porcentagem de desvio, enquanto misturas que tiveram maior percentagem de desvio que variam com a posição da amostra indica estratificação do ativo através dos níveis do tubo, que é uma uniformidade de conteúdo ruim. Os dados mostraram que todas as misturas produzidas por essa invenção (B, C, K) retêm uniformidade após segregação. Todas as misturas de ativos micronizados e lactose moída de atritor (D, E, J) mostram pobre uniformidade de conteúdo após segregação. A mistura de ativos e excipientes (L) que foram moídos com *jet-milling* também tem uniformidade de conteúdo superior. Isso é porque o tamanho da partícula dos ativos e excipientes são muito similares significando que pouco ou nenhuma segregação ocorreu. Entretanto conforme os exemplos a seguir, essa mistura tem muitas outras caractrísticas de manuseio de pó que são muito pobres.

Amostra	Porcentagem de desvio do ensaio de mistura não segregada		
	Topo	Meio	Fundo
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

Tabela 22: Mostra o desvio do ensaio (a partir de segregação anterior) do ativo presente nas várias misturas em três posições, em um tubo em que a mistura tenha segregado dentro.

Exemplo 19: Medições de aderência de pó

[00418] A aderência de pó à superfícies de materiais foi medida usando três diferentes meios; em aço inox, polipropileno e vidro, como detalhado abaixo. Amostras B, C, D, E, G, H, J, K, L e M do Exemplo 16 foram testadas.

[00419] Aço inoxidável: Uma espátula de aço inoxidável tarada foi usada para colher uma porção de cada mistura e depositar a amostra de volta ao recipiente por uma ação consistente de inversão da espátula a 360°. A massa residual do pó restante da espátula foi registrada. Foram realizadas três medições para cada amostra. A média da massa medida e o RSD% entre as três medições são mostradas na Figura 16. Na Figura 17 algumas imagens do pó residual sobre a espátula são mostradas. Imagens A (amostra M), B (amostra E) e C (amostra L), ativo/misturas convencionais, mostram claramente mais pó residual do que D (amostra K) que é uma mistura feita por esta invenção.

[00420] Polipropileno: A amostra foi carregada em um tubo de centrífuga de polipropileno pesado anteriormente, que foi rolada em uma mesa de rolamento por 5 minutos e, posteriormente invertida por uma ação consistente. A massa residual no tubo foi registrada. A média da massa medida e o RSD% entre as três medições são mostradas na Figura 16. Na Figura 18 algumas imagens do pó residual nos tubos de plástico são mostradas. Imagens B (amostra E), C (amostra G) e D (amostra L) são ativo/misturas convencionais e mostram diferentes graus de pó aglutinado no tubo. A imagem A (amostra B), uma mistura feita por esta invenção tem apenas um revestimento fino de pó residual.

[00421] Vidro: Cada amostra foi carregada em um tubo de vidro pesado anteriormente, rolada em uma mesa de rolamento por 5 minutos e, posteriormente invertida por uma ação consistente. A massa residual no tubo de vidro foi registrada. Apenas uma medição foi realizada para cada amostra. Os dados são mostrados na Figura 16. Na Figura 19 algumas imagens do pó residual nos tubos de vidro são mostradas. Imagens A (amostra G), B (amostra M) e C (amostra F) são ativo/misturas convencionais e mostram diferentes graus de pó aglutinado no tubo. Imagem D (amostra B), uma mistura feita por esta invenção tem pouquíssimo pó residual.

[00422] Os dados gerais de massas residuais mostrados na Figura 16 indica que misturas feitas por esta invenção mostram menos adesão a estes três

materiais em comparação com ativos e misturas feitas por técnicas convencionais.

Exemplo 20: Medições de ângulo de Repouso

[00423] Medições de ângulo de Repouso foram feitas em três misturas de indometacina e um ativo micronizado do Exemplo 16. Medições foram feitas usando uma coluna de plástico (23 mm de diâmetro), apoiada no papel. A coluna foi carregada com a amostra em pó (15-20 g). O pó foi depositado a partir da coluna por uma sustentação para cima lenta e consistente da coluna. O ângulo de repouso foi calculado a partir da medição da altura e do raio médio do depósito de pó. A medida foi repetida de 4 a 7 vezes para cada amostra. O ângulo de repouso e RSD% entre as medições são mostrados na Figura 16. Os dados mostram que a mistura produzida com esta invenção (amostra K) tem um menor ângulo de repouso em comparação com a mistura de ativos com lactose moída de atritor (Amostra J) e a indometacina micronizada (Amostra M) indicando pó com fluxo superior. A mistura que foi moida com *jet-milling* (amostra L) teve um ângulo baixo de repouso, mas isso foi porque o pó aglomerou para formar bolas grandes de pó. Esta não é uma característica de manuseio de pó desejável.

Exemplo 21: Densidade aparente e densidade aparente de compactação

[00424] Medições de densidade aparente e densidade aparente de compactação foram feitas em um número de ativos/mistura do exemplo 16. As medições foram realizadas de acordo com a USP Os dados dessas medições são mostrados na Figura 20.

Exemplo 22: Reologia de pó

[00425] Medições da Reologia do pó foram feitas em três misturas de indometacina e um ativo micronizado do Exemplo 16. As medições foram realizadas em *Freeman Technology FT4 powder rheometer*. A análise foi realizada de acordo com os procedimentos operacionais padrão do instrumento. Os dados a partir dessas medições, Energia de Fluxo Básica (FBE), Energia específica (SE), Queda de pressão (PD15) e Compressibilidade (CPS18) são mostrados na Figura 20. BFE é a energia (mJ) necessária para deslocar um pó condicionado e estabilizado em um dado padrão de fluxo (-5° helix) e vazão (100 mm/s). A BFE foi medida no sétimo teste. Quanto menor a BFE mais superior a reologia do pó. Os dados mostram que a mistura feita por esta invenção (Amostra K) é superior ao ativo (Amostra N) e duas outras misturas (Amostra J, L) feita usando as abordagens convencionais. A SE é uma medida da energia por

unidade de massa (mJ/g) necessária para deslocar um pó condicionado onde a lâmina de reômetro é usada em um modo de sustentação para cima de deslocamento. A SE é uma medida de coesividade. Quanto maior for a SE, mais coeso é um pó. Os dados mostram que a mistura feita por esta invenção (amostra K) é menos coesa do que o ativo (amostra N) e duas outras misturas (amostras J, L) feita usando abordagens convencionais. PD15 é a queda de pressão (mBar) através do leito do pó com uma tensão normal de 15 kPa aplicada. A velocidade do ar através do leito foi de 2,0 mm/s. Um pó altamente permeável tem uma queda de pressão baixa e é uma característica de manuseio de pó desejável. Os dados mostram que a mistura feita por esta invenção (amostra K) tem uma queda de pressão menor do que o ativo (amostra N) e duas outras misturas (Amostra J, L) feitas usando abordagens convencionais. CPS18 mede a porcentagem (%) pela qual a densidade aparente aumenta com uma tensão normal aplicada de 18 kPa. A menor compressibilidade é uma indicação de excelentes propriedades de fluxo de pó. Os dados mostram que a mistura feita por esta invenção (amostra K) tem uma menor compressibilidade do que o ativo (Amostra N) e duas outras misturas (Amostra J, L) feitas usando abordagens convencionais.

Exemplo 23: Tamanho de Partícula aerodinâmica

[00426] Duas misturas de salbutamol 1% (albuterol), foram elaboradas de acordo com amostras S e T do Exemplo 16. Essas duas misturas foram, em seguida, passadas por uma peneira de 100 mícrons antes da medição. As duas misturas foram então testadas para tamanho de partícula aerodinâmica.

Exemplo 23 (a): Medições Aerosizer

[00427] As duas amostras foram medidas em uma *Aerosizer* TSI com um Aerodispersor definido para uma força de cisalhamento médio e taxa de alimentação. A desaglomeração foi definida para normal e vibração de pino estava em funcionamento. As estatísticas de tamanho de partículas (distribuição de volume) para essas medidas são apresentadas na Tabela 23.

Nome da Amostra	Média (µm)	D[50] (µm)	D[4,3] (µm)
Exemplo 16 S	16.8	18.9	19.0
Exemplo 16 T	19.7	21.9	21.9

Tabela 23: de dados de tamanho de partículas de distribuição de volume a partir de medições *Aerosizer*.

Exemplo 23 (b): Medições de *Next Generation Impactor*

[00428] As duas misturas de salbutamol 1% (exemplo 16 S, T), bem como uma mistura comercial (*Ventolin Rotocaps* (200 µg), *Allen* e *Hanburys*)

foram testadas em triplicata em um *Next Generation Impactor* (NGI). Aproximadamente 20 mg de duas misturas de salbutamol 1% foram acondicionadas em cápsulas de gelatina para dar uma dose nominal semelhante de 200 μg. Os dados a partir dessas medidas são apresentados na Tabela 24. A média das três medidas e RSD (%) são mostradas. Uma descoberta chave é que as propriedades de fluxo de pó das duas misturas usando esta invenção (S, T) são superiores à mistura comercial. Na tabela a quantidade de material deixado na cápsula e no dispositivo após o teste (Residual na Cápsula + no dispositivo) foi elevada na amostra comercial em relação às outras duas misturas. Outra forma de expressar este resultado foi o percentual entregue. Esse é a porcentagem da dose recuperada total que foi entregue ao dispositivo de teste. Para as duas misturas feitas com esta invenção, a percentagem entregue foi de cerca de 97%, enquanto a mistura comercial entregou apenas 82%. Todas as três misturas entregues ativa para o intervalo de tamanho de fração de partícula fina (FPF). Este é o intervalo necessário para uma mistura ser útil como uma formulação inalada. O fato de que as duas misturas feitas com esta invenção poderia entregar ativa para o intervalo de FPF e que o MMAD do ativo foi de 5 mícrons ou menos indica que a invenção aqui é útil para a formulação de medicamentos farmacêuticos inalados.

Amostra	Ventoinha		Exemplo 16 S		Exemplo 16 T	
	Massa(µg)	RSD	Massa(µg)	RSD	Massa(µg)	RSD
Portal de Indução	33.7	13.5	32.6	6.1	29.8	0.0
Pré-separator	86.0	4.7	104.3	2.7	111.6	1.5
Estágio 1	14.7	9.0	18.1	9.9	14.2	4.3
Estágio 2 (6.1 µm)	18.2	12.5	11.2	7.6	10.6	35.5
Estágio 3 (3.4 µm)	21.8	8.9	6.0	3.8	5.7	10.0
Estágio 4 (2.2 µm)	23.3	10.3	3.8	5.3	3.9	8.3
Estágio 5 (1.3 µm)	12.3	11.7	1.7	6.9	2.8	22.3
Estágio 6 (0.7 µm)	3.0	24.0	1.0	6.0	1.1	23.6
Estágio 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
Resíduo na Capsula+ Dispositivo	45.7	10.4	5.5	3.8	3.3	4.7
Dose recuperada total	260.5	1.7	184.7	2.0	183.4	2.2
Dose entregue (DD)	214.7	3.4	179.1	2.1	180.1	2.3
Percentual entregue	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 ao DD)	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

Tabela 24: Dados das medidas de NGI nas duas misturas do Exemplo 16 e da mistura comercial.

Exemplo 23 (c): Uniformidade de Conteúdo

[00429] Uma das misturas medida S (Exemplo 16) também foi testada para uniformidade de conteúdo antes de testar NGI. Dez amostras foram retiradas da mistura e foi feito ensaio de cada uma. Os dados dos 10 ensaios são mostrados na Tabela 25. Os dados mostram que a mistura tem excelente uniformidade, mesmo nesta baixa carga ativa. Note-se que a mistura foi fabricada na Austrália e transportada para os EUA para testes e o fato de que a uniformidade de conteúdo foi retida é uma prova forte para as excelentes propriedades de materiais feitos com esta invenção.

Amostra 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

Tabela 25: Dados de uniformidade de Conteúdo para a amostra S (Exemplo 16).

Exemplo 24: SEM

[00430] Para duas das misturas no Exemplo 16 S e R SEM imagens foram tomadas e são apresentadas nas Figuras 21-27. Para a amostra S, imagens são mostradas para uma amostra tomada no ponto de tempo de 20 minutos desta moagem e no final da moagem em 30 minutos. Para a amostra R as imagens são tomadas para a amostra retirada em 20 minutos. As imagens em baixa ampliação mostram as partículas de composto que estão na ordem de 5-30 mícrons. As imagens em amplificação elevada mostram que as partículas de compostos são compostos de partículas da ordem de 200 nm ou menos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produção de material biologicamente ativo de nanopartícula e/ou micropartícula com características de manuseio pulverulento superior aos pós feitos por meio de processos de redução de tamanho convencionais, ou uma mistura contendo material biologicamente ativo de nanopartícula e/ou micropartículas do mesmo, referido método caracterizado por compreender as etapas de:

moer a seco um material sólido biologicamente ativo, um agente facilitador e de uma matriz de moagem moável em um moinho compreendendo uma pluralidade de corpos de moagem, por um período de tempo suficiente para produzir partículas do material biologicamente ativo dispersas em uma matriz de moagem pelo menos parcialmente moída, em que a moagem a seco ocorre na ausência de líquido,

em que o período de tempo de moagem está entre 10 minutos e 2 horas,

em que a matriz de moagem moável é selecionada do grupo consistindo em pelo menos um de: lactose anidra, lactose monoidrata, lactose monoidrata de grau alimentar, manitol, citrato trissódico dihidratado, carbonato de cálcio, xilitol, ácido málico, ácido tartárico, sorbitol, maltitol, sacarose, soro em pó e celulose microcristalina,

em que o agente facilitador é um surfactante,

em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela carga estática é selecionada do grupo consistindo em: 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 e menor que 0,1 nC/g, e, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela uniformidade do conteúdo e/ou uniformidade do conteúdo após segregação, varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% e 5,0%.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura tem um tamanho médio de partícula, determinado com base em um volume de partículas, igual a ou maior do que um tamanho selecionado do grupo consistindo em: 20.000 nm, 15.000 nm, 10.000 nm, 8.000 nm, 6.000 nm, 5.000 nm, 4.000 nm, 3.000nm e 2.000 nm.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura tem um volume médio ponderado (D4,3) igual a ou maior do que um tamanho selecionado do grupo consistindo em: 40.000 nm, 30.000 nm, 20.000 nm, 15.000 nm, 10.000 nm, 8.000 nm, 6.000 nm e 5.000 nm.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o percentual de partículas na mistura, com base em um volume de partículas, é selecionado do grupo consistindo em: mais do que 2 mícrons (% > 2 mícrons) é selecionado do grupo 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% e 95%; mais do que 10 mícrons (% > 10 mícrons) é selecionado do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% e 95 %; igual ou menos do que 20 mícrons (% < 20 mícrons) é selecionado do grupo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100 %.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o tamanho médio de partícula do material biologicamente ativo, determinado com base em número de partículas, é igual ou menor do que um tamanho selecionado do grupo consistindo em: 10.000 nm, 8.000 nm, 6.000 nm, 5.000 nm, 4.000 nm, 3.000 nm, 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, 1.700 nm, 1.600 nm, 1.500 nm, 1.400 nm, 1.300 nm, 1.200 nm, 1.100nm, 1.000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm e 100 nm.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que partículas do material biologicamente ativo têm um tamanho médio de partícula, determinado com base em um volume de partícula, igual a ou menor do que um tamanho selecionado do grupo consistindo em: 20.000 nm, 15.000 nm, 10.000 nm, 8.000 nm, 6.000 nm, 5.000 nm, 4.000 nm, 3.000 nm, 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, 1.700 nm, 1.600 nm, 1.500 nm, 1.400 nm, 1.300 nm, 1.200 nm, 1.100 nm, 1.000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm e 100 nm.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o período de tempo de moagem é uma faixa selecionada do grupo consistindo em: entre 10 minutos e 90 minutos, entre 10 minutos e 1 hora, entre 10 minutos e 45 minutos, entre 10 minutos e 30 minutos, entre 5 minutos e 30 minutos, entre 5 minutos e 20 minutos, entre 2 minutos e 10 minutos, entre 2 minutos e 5 minutos, entre 1 minuto e 20 minutos, entre 1 minuto e 10 minutos, e entre 1 minuto e 5 minutos.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações1 a 7, caracterizado pelo fato de que a moagem a seco é realizada em um moinho atritor mecanicamente agitado horizontal ou vertical, moinho vibratório ou moinho de nutação, em que os corpos de moagem são esferas de aço possuindo um diâmetro selecionado do grupo consistindo em: entre 1 e 20 mm, entre 2 e 15 mm e entre 3 e 10 mm.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o material biologicamente ativo é selecionado do grupo consistindo em: fungicidas, pesticidas, herbicidas, tratamento de sementes, cosmecêuticos, cosméticos, medicamentos complementares, produtos naturais, vitaminas, nutrientes, nutracêuticos, ativos farmacêuticos, biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucléicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimentares e análogos, homólogos e derivados de primeira ordem desses.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o material biologicamente ativo é selecionado do grupo consistindo em: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxibe, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monoidrato de creatina, glifosato, halusulfurona, mancozeb, metsulfurona, salbutamol, enxofre, tribenuron e estradiol ou qualquer sal ou derivado desses.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o surfactante é selecionado do grupo consistindo em: polioxietileno alquil éteres, polioxietileno estearatos, poloxâmeros, surfactantes à base de sarcosina, polissorbatos, alquil sulfatos e outros surfactantes de sulfato, óleo de rícino etoxilado, polivinilpirrolidonas, surfactantes à base de desoxicolato, surfactantes à base de trimetil amônio, lecitina e outros fosfolipídios e sais biliares; ou em que o surfactante é selecionado do grupo consistindo em: lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, desoxicolato de sódio, sal de N-lauroil sacrosina de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetilpiridínio, cloreto de benzetônio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxâmero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperse 1251, lecitina, poloxâmero 407, polietilenoglicol 3000, polietilenoglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecil benzeno sulfônico de sódio, sulfato de sódio

octadecil, sulfonato de sódio pentano, Soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 e polissorbato 61.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o agente facilitador é adicionado na moagem a seco em um tempo selecionado do grupo consistindo em: com 1 a 5% do tempo total de moagem remanescente, com 1 a 10% do tempo total de moagem remanescente, com 1 a 20% do tempo total de moagem remanescente, com 1 a 30% do tempo total de moagem remanescente, com 2 a 5% do tempo total de moagem remanescente, com 2 a 10% do tempo total de moagem remanescente, e com 5 a 20% do tempo total de moagem remanescente.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a característica de manuseio pulverulento é uma característica adicionalmente selecionada do grupo consistindo em: propriedades de fluxo, propriedades de agregação, propriedade de aderência, coesividade, nível de poeira, reologia em pó, propriedades de segregação, densidade de massa, densidade de massa aproveitada, fluxo de pó, ângulo de repouso, compressibilidade, permeabilidade e energia mínima de ignição.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o material biologicamente ativo e/ou mistura contendo material biologicamente ativo quando comparado com um material biologicamente ativo feito por meio de processos convencionais de redução de tamanho e/ou uma mistura feita por meio de métodos convencionais possui menos aderência à superfícies selecionadas do grupo consistindo em: aço inoxidável, vidro, plástico, polietileno e polipropileno.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a densidade de massa e/ou densidade de massa aproveitada é maior do que um valor selecionado do grupo consistindo em: 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 ou 1,0 g /ml.

16. Composição caracterizada por compreender um material biologicamente ativo produzido por meio do método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que compreende lactose monoidrato, lactose anidra, manitol ou uma combinação desses e lauril sulfato de sódio.

18. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 16 ou 17.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que adaptada para entrega por inalação, entrega intranasal e/ou entrega pulmonar.

20. Método para produção de uma composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um material biologicamente ativo preparado por um método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 junto com um transportador farmaceuticamente aceitável para produzir uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela carga estática é selecionada do grupo consistindo em: 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 e menor que 0,1 nC/g, e, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela uniformidade do conteúdo e/ou uniformidade do conteúdo após segregação, varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% e 5,0%.

21. Método para produção de um produto veterinário caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz do material biologicamente ativo preparado por um método conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15 junto com um excipiente aceitável para produzir uma forma de dosagem aceitável para uso veterinário, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela carga estática é selecionada do grupo consistindo em: 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 e menor que 0,1 nC/g, e, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela uniformidade do conteúdo e/ou uniformidade do conteúdo após segregação, varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% e 5,0%.

22. Método para produção de um produto agrícola caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz do material biologicamente ativo preparado por um método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, junto com um excipiente aceitável para produzir uma forma de dosagem aceitável para uso na agricultura, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela carga estática é selecionada do grupo consistindo em: 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 e menor que 0,1 nC/g, e, em que a característica de manuseio pulverulento do material biologicamente ativo, como definida pela uniformidade do conteúdo e/ou uniformidade do conteúdo após segregação, varia do conteúdo médio por uma porcentagem menor que ou igual a uma porcentagem selecionada a partir do grupo consistindo em: 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 3,0%, 4,0% e 5,0%.

Nº amostra		Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1			Surfactante #2			Tempo (min))	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
		Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra		Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1			Surfactante #2			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
		Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2		Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2			Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Tempo (min)	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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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	15	0.134	76	88	91	91	93	88	1
DE	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	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	15	0.181	55	70	79	83	89	90	1
DG	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	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	15	0.397	33	45	53	59	71	88	1
DJ	CEL	0.5	10		LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	15	0.234	44	58	69	77	87	87	1

Figura 1F

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

Figura 1G

Figura 1G

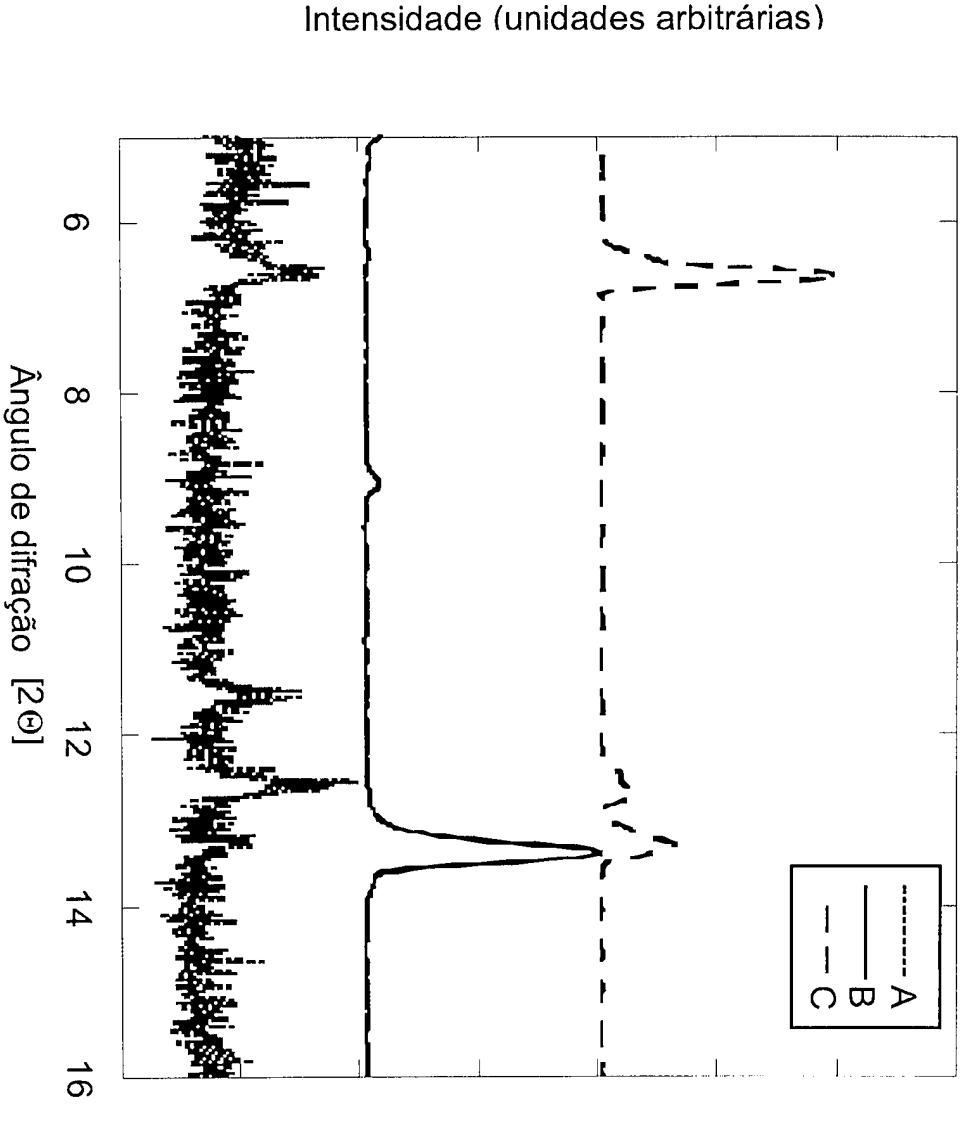
Intensidade (unidades arbitrárias)
Ângulo de difração [2Θ]
6
8
10
12
14
16
A
B
C

Figura 1H

Nº amostra		Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			Tempo (min)	Tamanho de partícula					
		Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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	
													Variações						

Figura 2A

Nº amostra		Material ativo			Matriz primária			2a Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula					
		Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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	20	0.188	48	64	75	81	92
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	20	0.213	47	63	76	84	91
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	20	0.2	50	65	75	79	89
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	20	0.223	46	60	70	76	87
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	20	0.215	47	62	70	73	83
												Variações						

Figura 3A

Figura 1F

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			2a Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

Figura 4A

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo				Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2		2a Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% < 0.5 µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	No. Ave. nm	
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1				60	0.345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1				50	0.73	31	41	48	51	58		C	
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0				50	0.181	55	73	86	92	96		92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7							50	0.319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0				40	0.16	64	84	97	99	99		64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0			TA 70	20	40	0.16	63	83	95	98	99		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1					40	0.232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	160	80								30	0.212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1					30	0.189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1					30	0.2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1					30	0.204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1		30	0.281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1		40	0.183	55	75	91	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1		40	0.208	48	68	88	99	100		92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1					90	0.297	38	50	61	74	87		18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1		45	0.188	53	71	85	93	96		79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1		30	4.798	0	0	0	0.2	9.9			D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1		50	0.204	49	66	79	89	94			D

Figura 6A

Nº amostra		Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2		2nd			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
		Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% < 0.5 µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	No. Ave. nm		
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1	70	0.17	58	75	88	95	97		94.7	D
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1				40	0.127	80	94	98	98	99		81	
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1				20	0.199	50	67	76	82	91		59	1
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1	20	0.13	77	94	100	100	100		90	1
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5	25	0.124	80	96	100	100	100		67	1
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5	40	0.129	78	94	99	99	99		94	1
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5	25	0.14	72	88	93	94	98		97	1
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5	30	0.168	59	75	83	87	94		52	1
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1				40	0.118	87	99	100	100	100		87	1
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1				30	0.164	60	77	87	93	97		32	1
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90							20	0.143	71	89	95	96	98		79	1
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90							25	0.26	39	55	66	73	85		56	1
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2				60	0.152	64	78	84	87	89		79	7
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1				20	0.162	64	86	99	100	100		84	5,D
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1				30	0.62	12	24	42	67	89		74	5,D
AH	PRO	30	10		LAC	270	90							30	0.91	9	18	33	52	61		66	5,D
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1				20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85							20	0.171	60	75	79	79	82		36.7	E
AK	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1				20	0.277	41	51	54	54	56		72	E

Figura 6B

Nº amostra	Material ativo				Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			2nd			Tempo (min)	Tamanho de partícula							Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% < 0.5 µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	No. Ave. nm		
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80										70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26	3,P
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1				10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90										10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1				10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3							5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50										5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3							5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65										80	0.189	53	70	82	87	91	80	81	
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5							80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5							80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D

Figura 6C

Nº amostra	Material ativo				Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			2a Matriz:			Desintegrante:			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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	PRI	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.61	1				PRI	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

Nº amostra	Material ativo				Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			2a Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

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

Figura 9A

Nº amostra	Material ativo		Matriz primária		Surfactante #1		Surfactante #2		2ª Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula						
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% < 0.5 µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	N° Med. (nm)	Rendimento (%)	Variações
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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária		Surfactante #1			Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	% v/v	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo		Matriz primária		Surfactante #1		2ª Matriz		3ª Matriz		Tempo (min)	Tamanho de partícula					Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	% < 5.0 µm	% < 10.0 µm	% < 20.0 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	300	4.249	1	14	59	90	99	78	10
I	COF	1.0	20	SUC	2.95	59	LEC	0.05	1	FCM	1	20	300	3.241	4	24	74	97	100	90	10
J	CON	1.0	20	SUC	3.85	77	LEC	0.15	3				20.5	3.093	8	28	76	97	100	87	10
K	CON	1.5	30	SUC	3.35	67	LEC	0.15	3				20.5	2.672	6	32	85	99	100	84	10
L	COP	0.5	10	LAC	4.45	89	SDS	0.05	1				120	0.833	53	71	91	96	99	21	10
M	COP	0.5	10	SUC	4.45	89	SDS	0.05	1				120	1.552	37	59	87	95	97	50	10
N	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1				150	0.299	62	70	83	87	90	41	10
O	COP	0.5	10	LFG	4.45	89	LEC	0.05	1				150	0.96	51	66	88	95	98	60	10
P	COP	0.75	15	SUC	4.2	84	LEC	0.05	1				180	1.071	49	66	90	97	99	74	10
Q	COP	1.0	20	SUC	3.95	79	LEC	0.05	1				180	1.433	39	62	91	100	100	69	10
R	COP	0.5	10	WP	4.45	89	SDS	0.05	1				60	1.671	24	60	94	100	100	17	10
S	COP	0.5	10	WP	4.50	90							60	1.944	18	52	91	99	100	44	10

Figura 11A

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante : #1			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	% < 5.0 µm	% < 10.0 µm	% < 20.0 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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	% < 5.0 µm	% < 10.0 µm	% < 20.0 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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			2ª Matriz			3ª Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% < 1.0 µm	% < 2.0 µm	% < 5.0 µm	% < 10.0 µm	% < 20.0 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

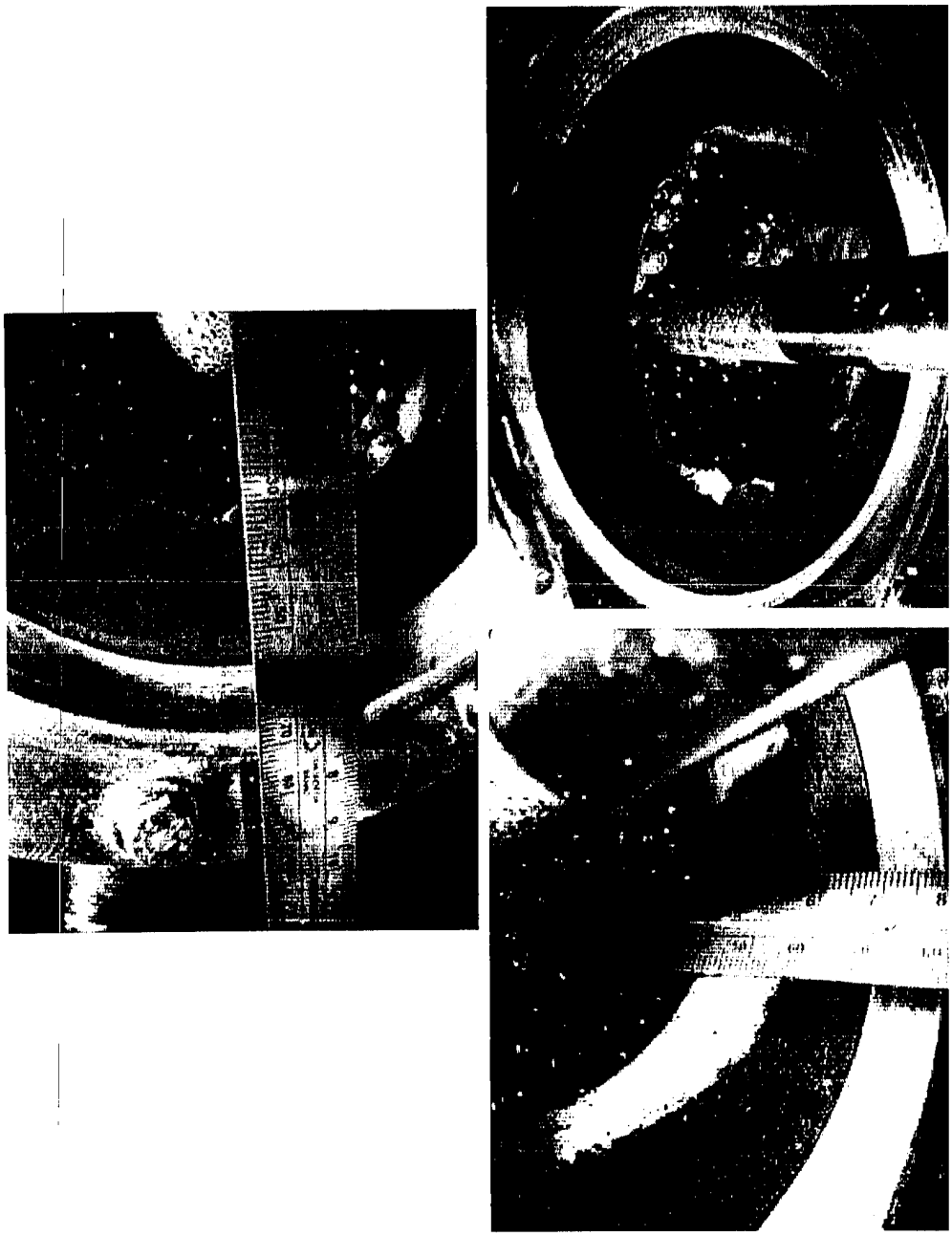

Figura 12B

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

Figura 13A

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			Surfactante #2			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Rendimento (%)	Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (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

Nº amostra	Material ativo			Matriz primária			Surfactante #1			2ª Matriz			Tempo (min)	Tamanho de partícula						Variações
	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p	Nome	Massa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% < 0.5 µm	% < 1.0 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													8.791	0	0	0	1.8	7.1	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																			
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 da amostra	Aderência do Pó – Massa Residual (mg)					Fluxo do Pó – Ângulo de Resposta (θ°)		Tamanho de partícula de pó seco						
								d (0.1)	**d (0.5)**	**d (0.9)**	**D [4, 3]**	**% < 2.0 µm**	**% > 10.0 µm**	**% < 20.0 µm**
	média	%RSD	média	%RSD	média	média	%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

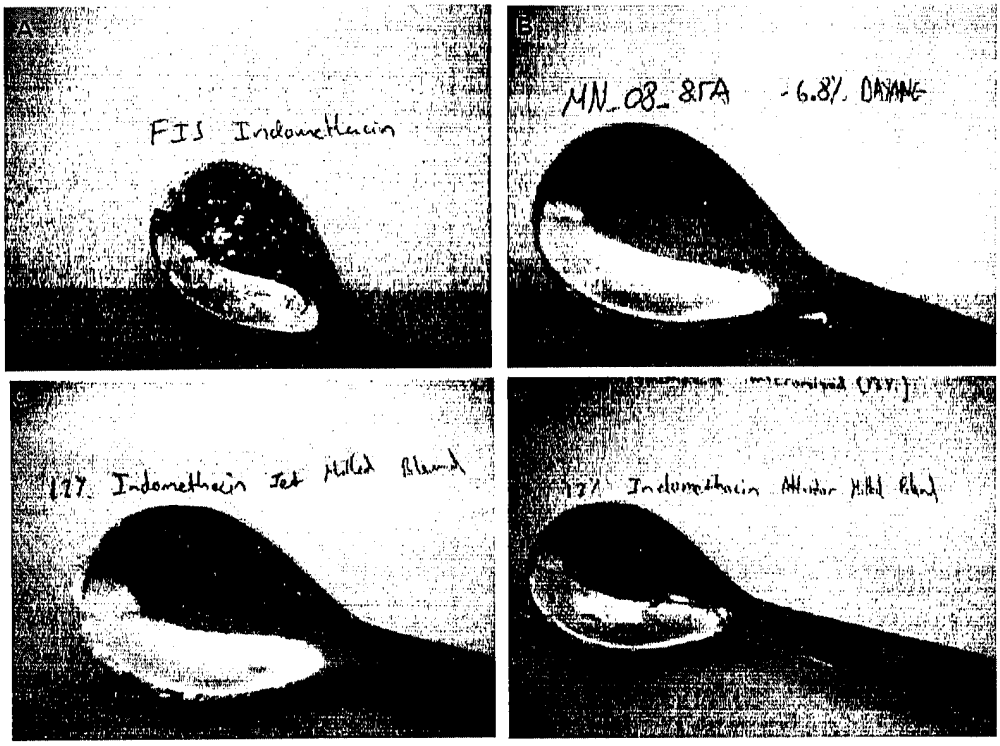

Figura 17

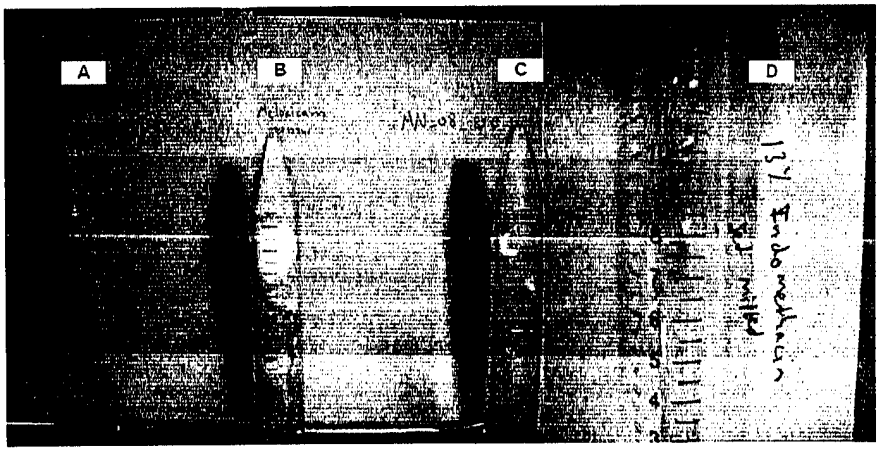

Figura 18

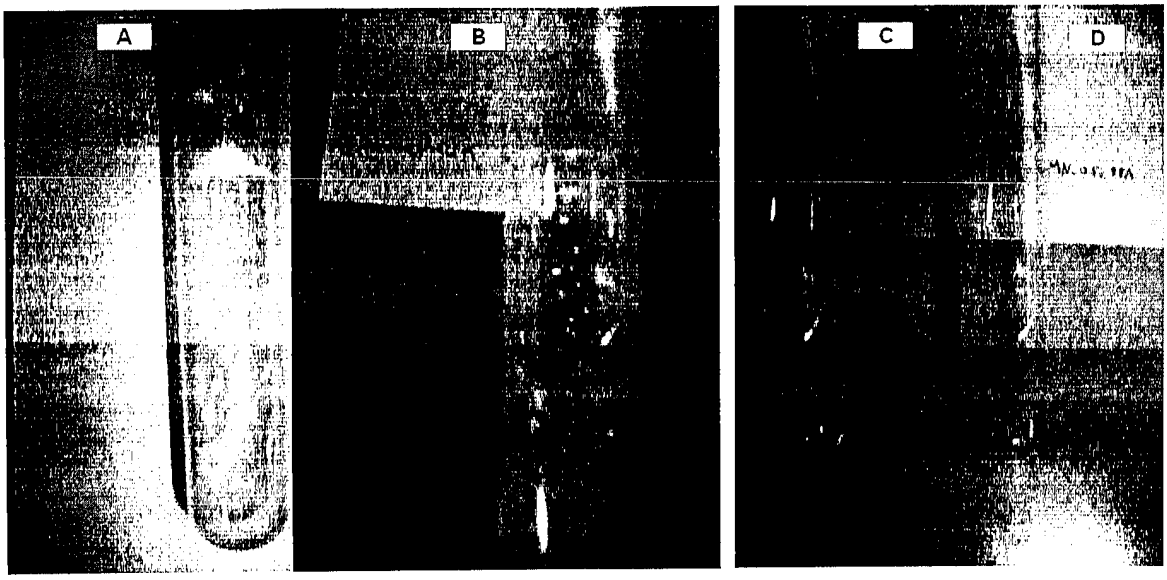

Figura 19

Número da amostra	Densidade Em Massa Média (g/mL)	Densidade Compactada Média (g/mL)	Energia de Fluxo Básico (BFE) (mJ)	Energia Específica (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

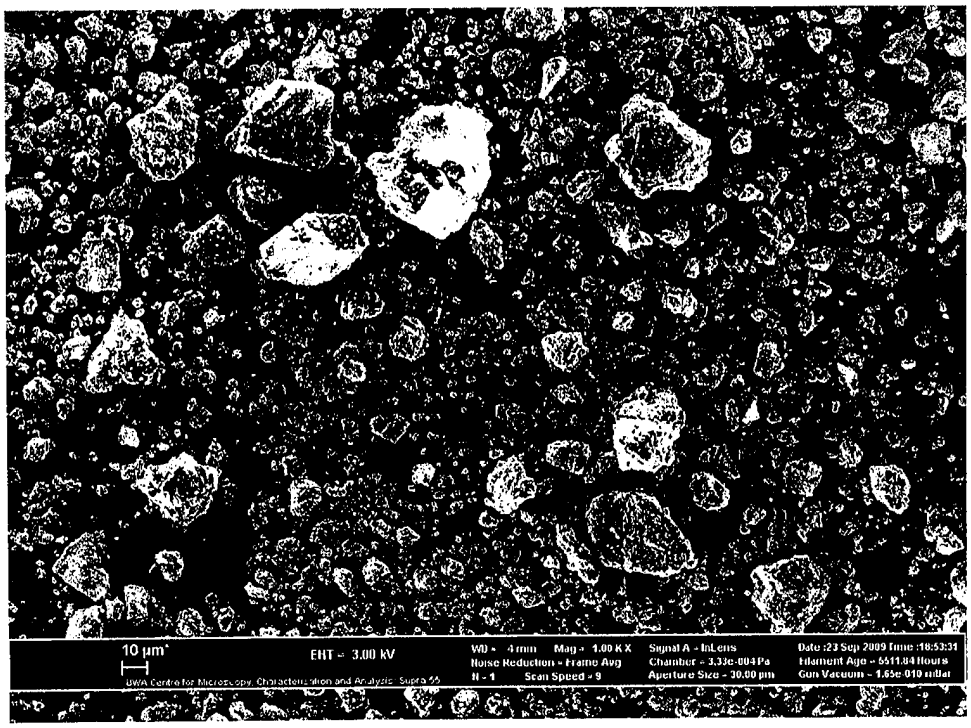

Figura 21

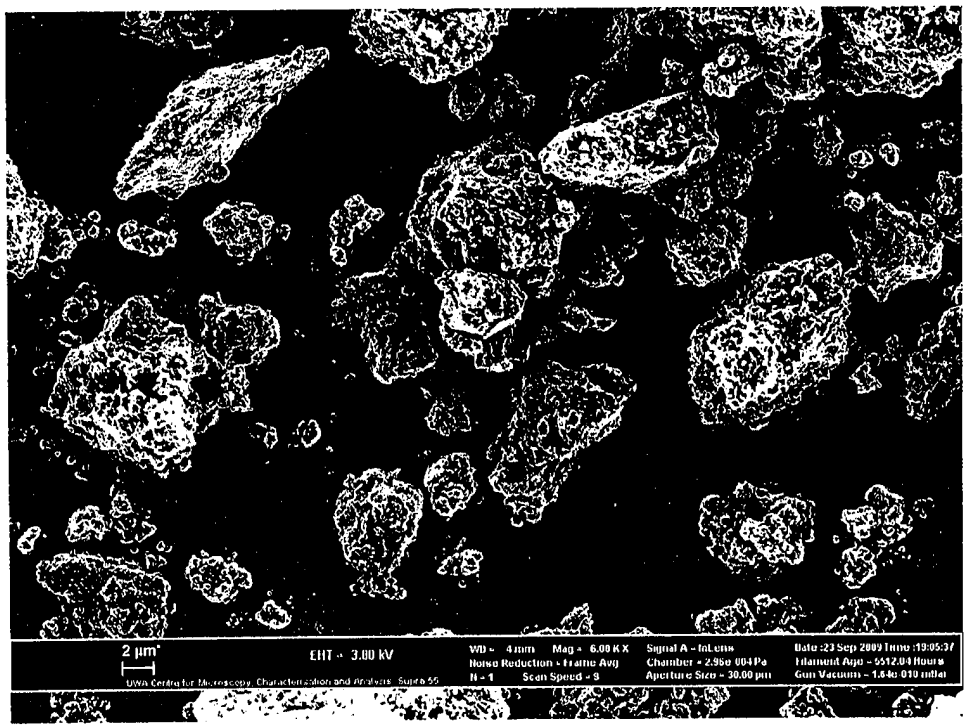

Figura 22

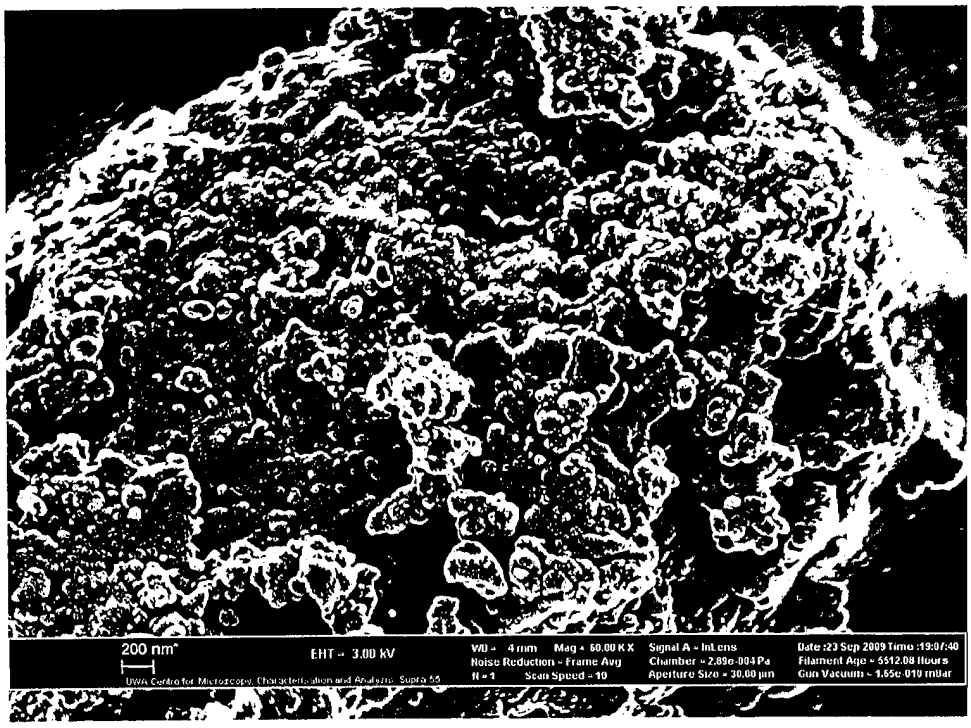

Figura 23

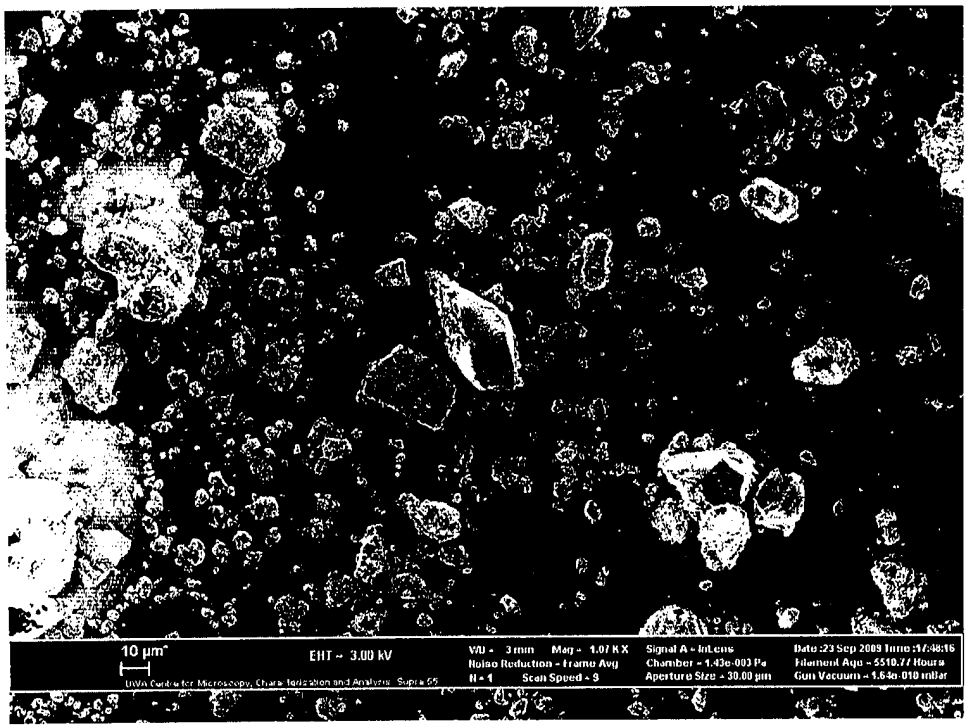

Figura 24

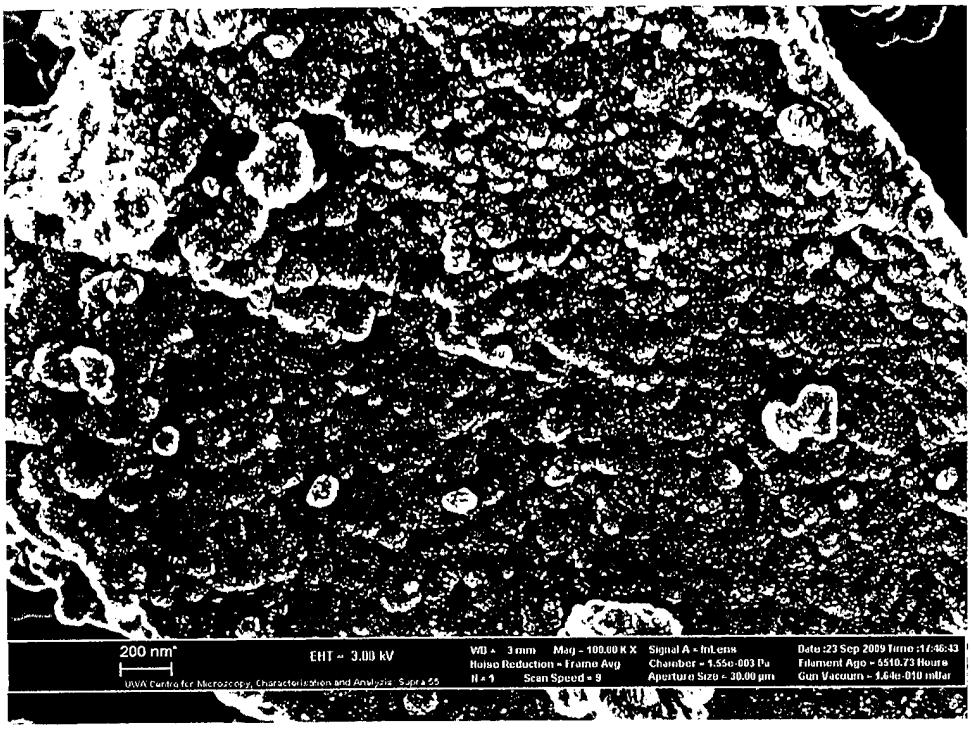

Figura 25

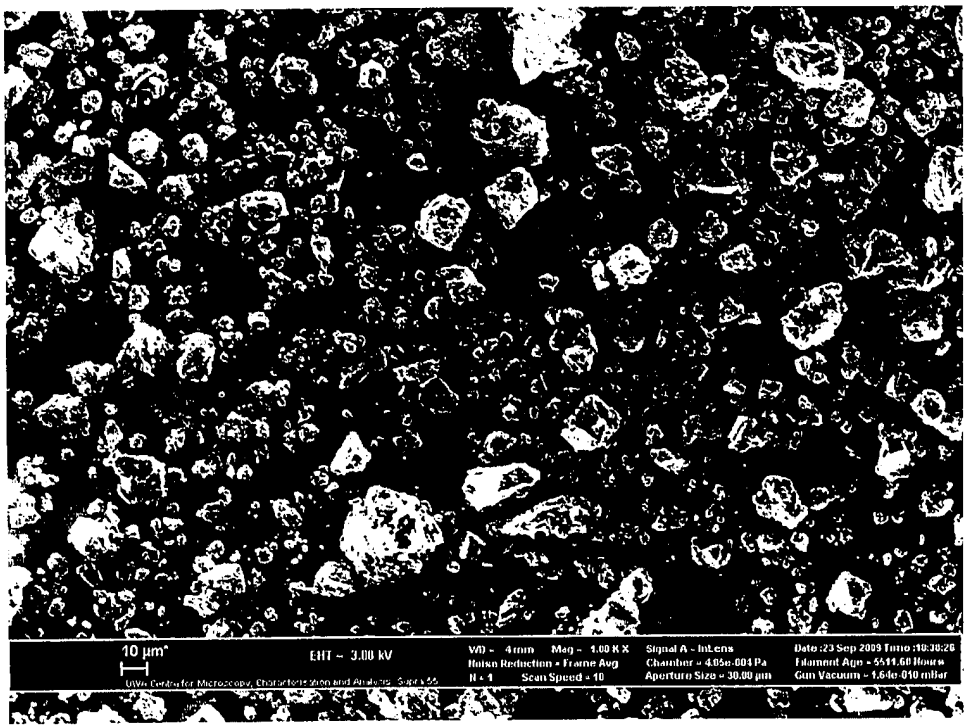

Figura 26

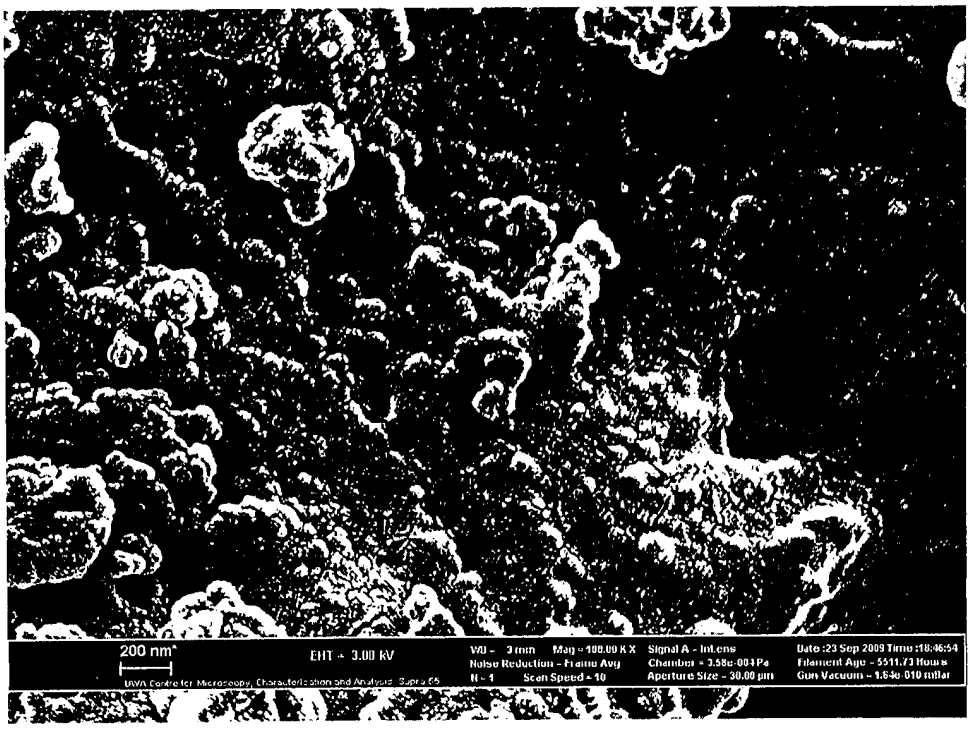
200 nm
EHT = 3.00 kV
WD = 3 mm
Mag = 100.00 K X
Signal A = InLens
Noise Reduction = Frame Avg
N = 1
Scan Speed = 10
Chamber = 3.58e-003 Pa
Aperture Size = 30.00 µm
Date :23 Sep 2009 Time :18:46:54
Filament Age = 5511.73 Hours
Gun Vacuum = 1.63e-010 mBar
UWA Centre for Microscopy, Characterisation and Analysis Supra 55

Figura 27