SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160564- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

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

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** **A61K 31/5415**

1. **SOLICITANTE** **ICEUTICA PTY LTD**

DOMICILIO **Mount Hawthorn, Western Australia**

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160564- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

[ ] Capitulo I. [X] Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** **ICEUTICA PTY LTD** **Dirección:** 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia. **Nacionalidad o domicilio:** Western, Australia **Lugar de Constitución:** Australia	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/AU2010/000469** Fecha **23 de abril de 2010**

Publicación Internacional No. **WO 2010/121325 A1** Fecha **28 de octubre de 2010**

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

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/5415

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Australia	24 de abril de 2009	2009901742
	Estados Unidos de América	24 de abril de 2009	61/172.284

9 Comprobante de pago No. 11-102356 // 11-92775 // 11-102407 // 11-97761
Fecha 19 de octubre de 2011 // 21 de septiembre de 2011

10 ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-3116

ANEXO

INVENTORES

1.) **DODD, Aaron**

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

2.) **MEISER, Felix**

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

3.) **NORRET, Marck**

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

4.) **RUSSELL, Adrian**

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

5.) **BOSCH, H. William**

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

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102356

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

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

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160564- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

000003

P. 3146

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092775

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSION	485.000.00	485.000.00
				$485.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160564- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

000002

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102407

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160564- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

000005

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097761

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160564- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

000006

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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

UNA FORMULACIÓN NOVEDOSA DE MELOXICAM

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

material activo.

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

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

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

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

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

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

Estas técnicas para preparar tales composiciones farmacéuticas tienden a ser complejas. Por vía de ejemplo, una dificultad técnica principal encontrada con la polimerización en emulsión es la remoción de contaminantes, tales como monómeros o iniciadores sin reaccionar (los cuales pueden tener niveles de toxicidad indeseables), al final del proceso de manufactura.

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

de manufactura costosos.

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

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

La Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977 (Composiciones de Nanopartículas y Método de Síntesis de las Mismas) describe, *inter alia*, un método que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto precursor con un co-reactivo bajo condiciones de síntesis mecanoquímica en donde una reacción química en estado sólido entre el compuesto precursor y el co-reactivo produce nanopartículas terapéuticamente activas dispersadas en una matriz portadora. La síntesis mecanoquímica, como se discute en la Solicitud de Patente Internacional PCT/AU2005/001977, se refiere al uso de energía mecánica para activar, iniciar o promover una reacción química, una transformación de estructura cristalina o un cambio de fase en un material o

una mezcla de materiales, por ejemplo agitando una mezcla de reacción en la presencia de un medio de molienda para transferir energía mecánica a la mezcla de reacción, e incluye sin limitación "activación mecanoquímica", "procesamiento mecanoquímico", "molienda reactiva", y procesos relacionados.

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

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

Un ejemplo de un área terapéutica donde esta tecnología podrá ser aplicada es el área de manejo de dolor agudo. Muchos medicamentos para el dolor tal como meloxicam (comercializado como Mobic® por la compañía farmacéutica Boehringer Ingelheim) proporciona alivio de dolor para dolor crónico, pero se debe tomar en una base diaria para mantener

un nivel terapéutico efectivo.

Meloxicam es un fármaco pobremente soluble en agua el cual solamente es absorbido lentamente por el cuerpo (Tmax es 4-5 horas), de modo que un método tal como la presente invención el cual proporciona disolución mejorada, probablemente proporcionará absorción mucho más rápida resultando en un comienzo más rápido del efecto terapéutico. Meloxicam también tiene una vida media larga (15-20 horas) que significa que solamente necesita ser tomado una vez al día. Usando un método tal como la presente invención, el cual proporciona absorción más rápida, un fármaco tal como meloxicam, podrá ser transformado de un fármaco para dolor crónico a un fármaco para dolor agudo. Para meloxicam esto podría proporcionar un medicamento que podrá proporcionar alivio terapéutico para dolor agudo, con la ventaja de alivio de dolor sostenido durante 24 horas.

Meloxicam también tiene biodisponibilidad sub-óptima a 89% para una cápsula oral, en comparación con una forma farmacéutica IV. Un componente de esta biodisponibilidad sub-óptima también es probable debido a la pobre solubilidad en agua de este fármaco. Si la baja solubilidad contribuye a esta biodisponibilidad sub-óptima, el mejoramiento de la disolución de este fármaco con un método tal como la presente invención proporcionará alcance para producir una forma farmacéutica con una dosis activa

menor mientras aún proporciona la dosis terapéutica efectiva.

Aunque los antecedentes de la presente invención se discuten en el contexto de mejorar la biodisponibilidad de materiales que son pobremente o lentamente solubles en agua, las aplicaciones de los métodos de la presente invención no se limitan a tales, como es evidente a partir de la siguiente descripción de la invención.

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

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención se dirige al descubrimiento inesperado que las partículas de un material biológicamente activo se pueden producir por procesos de molienda en seco a escala comercial. En un aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o menor que 2000 nm. En otro aspecto sorprendente, el tamaño de partícula producido por el proceso es igual a o

menor que 1000 nm. En otro aspecto sorprendente, la cristalinidad del material activo no se cambia o no se cambia sustancialmente. En una modalidad preferida, la presente invención se dirige al descubrimiento inesperado que partículas de meloxicam se pueden producir por procesos de molienda en seco a escala comercial.

Por consiguiente en un primer aspecto, la invención comprende un método para producir una composición, que comprende las etapas de molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un período de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en un material de trituración al menos parcialmente molido.

En una modalidad preferida, el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm.

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

seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200 nm (% <200 nm). Preferiblemente, el Dx de la distribución de tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor

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

En otra modalidad preferida, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 90% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95% del material biológicamente activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es cristalino. Más preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido al método como se describe en la presente.

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

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

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

En otra modalidad preferida, el medio de molienda se selecciona del grupo que consiste de: cerámicas, vidrios, polímeros, ferromagnéticos y metales. Preferiblemente, el medio de molienda es bolas de acero que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. En otra modalidad

preferida, el medio de molienda es bolas de óxido de circonio que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste de: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. Preferiblemente, el aparato de molienda en seco es un molino seleccionado del grupo que consiste de: molinos de atrición (horizontales o verticales), molinos nutantes, molinos de torre, molinos de perlas, molinos planetarios, molinos vibratorios, molinos vibratorios excéntricos, molinos de bola tipo dependientes de la gravedad, molinos de barra, molinos de rodillos y molinos trituradores. Preferiblemente, el medio de molienda dentro del aparato de molienda es agitado mecánicamente por 1, 2 o 3 ejes giratorios. Preferiblemente, el método se configura para producir el material biológicamente activo en una forma continua.

Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración en el molino en cualquier momento dado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg. Preferiblemente, la cantidad combinada total de material biológicamente activo y matriz de trituración es menor que 2000 kg.

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

En otra modalidad preferida, la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o más materiales en cualquier proporción. Preferiblemente, el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, acetato de sodio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio

tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de

ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, dodecilbencen sulfonato de calcio, dodecilbencen sulfonato de sodio, diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, condensado de naftalen sulfonato formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de tristirilfenol, tallowalquilaminas de polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, metil naftalen formaldehído sulfonato de sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol

tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de trietanolamina, tristirilfosfato éster de trietanolamina, sulfato de etoxilato de tristirilfenol, bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas. Preferiblemente, la concentración del material único (o primero) se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p. Preferiblemente, la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

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

(a) lactosa monohidrato o lactosa monohidrato combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido

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

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

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

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

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

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

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

(d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

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

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

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

Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

(g) Xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de

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

Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

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

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

Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

(j) Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;

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

etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

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

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

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

de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranósidos, alquil maltopiranósidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen Glicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, tallowalquilaminas Hidrogenadas, Sulfosuccinamatos de Mono-alquilo, Etoxilatos de Nonil Fenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio, Tallowalquilaminas, ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,

behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil

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

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

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

En otra modalidad preferida de la invención, se usa una agente facilitador o se usa la combinación de agentes

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

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

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

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

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

lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y docusato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y lecitina. Preferiblemente, el meloxicam

es molido con lactosa monohidrato y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y PEG 6000. En otra formulación preferida el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con lactosa monohidrato, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lauril sulfato de sodio. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y octadecil sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con manitol, sulfatos de alquilo y otro tensioactivo o polímeros. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido

con manitol, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un poloxámero. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 407. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 338. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y poloxámero 188. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y un polietilenglicol sólido. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 6000. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol 3000. En otra modalidad preferida, el Meloxicam es molido con manitol y sulfatos de poliéter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 40. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y estearato de polietilenglicol 100. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y polivinilpirrolidina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y polivinilpirrolidona con un peso molecular aproximado de 30,000-40,000. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y sulfonatos de alquilo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y docusato de sodio. En

otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol y un tensioactivo. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y lecitina. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y N-lauroil sarcosina sódica. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y tensioactivos de polioxietilen alquil éter. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y PEG 6000. En otra formulación preferida, el meloxicam es molido con manitol y sílice. Preferiblemente, el meloxicam es molido con manitol y sílice humeante Aerosil R972. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, ácido tartárico y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de sodio y lauril sulfato de sodio. En otra modalidad preferida, el meloxicam es molido con manitol, bicarbonato de potasio y lauril sulfato de sodio.

En un segundo aspecto, la invención comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composición que comprende el material biológicamente activo como se describe en la presente. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm,

400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 2000 nm (% <2000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 1000 nm (% <1000 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 500 nm (% <500 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 300 nm (% <300 nm). Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste

de: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que 200 nm (% <200 nm). Preferiblemente el Dx de la distribución de tamaño de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90. Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: al menos 50% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 60% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 70% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 75% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 85% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 90% del material biológicamente activo es cristalino, al menos 95% del material biológicamente activo es cristalino y al menos 98% del material biológicamente activo es cristalino. Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido al método descrito en la presente. Preferiblemente, el contenido amorfo del material biológicamente activo se selecciona del

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

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

En un tercer aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un material biológicamente activo producido por el método descrito en la presente y composiciones descritas en la presente. Preferiblemente, la invención comprende composiciones

farmacéuticas que comprenden el ingrediente biológicamente activo junto con una matriz de trituración, una mezcla de materiales de matriz de trituración, auxiliares de molienda, mezclas de auxiliares de molienda, agentes facilitadores y/o mezclas de agentes facilitadores como se describe en la presente, en concentraciones y relaciones como se describe bajo los métodos de la invención. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano es igual a o mayor que 25 nm. Preferiblemente, el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: menor que 2000 nm (% <2000 nm) se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 1000 nm (%

<1000 nm) se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 500 nm (% <500 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; menor que 300 nm (% <300 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%; y menor que 200 nm (% <200 nm) se selecciona del grupo 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100%. Preferiblemente, la composición tiene un T_{max} menor que aquel de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación, en donde la composición comprende meloxicam. Preferiblemente, la composición tiene una C_{max} mayor que aquella de la composición convencional administrada a la misma dosificación, en donde la composición comprende meloxicam. Preferiblemente, la composición tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación, en donde la composición comprende meloxicam.

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

En un quinto aspecto, la invención comprende el uso de una composición farmacéutica como se describe en la

presente en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un humano en necesidad de tal tratamiento.

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

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

En un octavo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar una formulación farmacéutica que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente junto con excipientes para producir una formulación que puede suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva de activo al área pulmonar o nasal.

Tal formulación podrá ser, pero no se limita a una formulación de polvo seco para inhalación oral a los pulmones o una formulación para inhalación nasal. Preferiblemente el método para manufacturar tal formulación usa lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol, xilitol u otros azúcares o polioles como la matriz de co-trituración junto con tensioactivo tal como, pero no limitado a lecitina, DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina), PG (fosfatidilglicerol), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI) u otro fosfolípido. El tamaño de partícula del material producido por la invención descrito en la presente resulta en que los materiales son fácilmente aerosolizados y adecuados para métodos de suministro a un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo métodos de suministro pulmonar y nasal.

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

comparablemente polares) son incapaces de ser aplicadas a tales materiales, ya que las partículas se disuelven apreciablemente en el solvente.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

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

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

Figura 1F. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de material molido en

molino SPEX, ejemplos CR a DJ.

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

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

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

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

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

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

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

Figura 6B. Composición de carga de polvo y

distribución de tamaño de partícula de material molido en molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos S a AK.

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

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

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

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

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

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

Figura 11A. Composición de carga de polvo y distribución de tamaño de partícula de Naproxeno Ácido molido en Manitol en un molino 1S Attritor de 1/2 galón (1.89 L), ejemplos A a M.

Figura 12A. Composición de carga de polvo y

distribución de tamaño de partícula de Naproxeno Ácido molido en molino SPEX y distribución de tamaño de partícula después de la filtración, ejemplos A a L.

Figura 13A. Resultados farmacocinéticos y estadísticos para meloxicam bajo condiciones en ayuno.

Figura 13B. Resultados farmacocinéticos y estadísticos para meloxicam bajo condiciones con alimento, [a]mediana, [b]no paramétrico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

General

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

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

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

límite del intervalo.

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

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

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

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

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

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

fórmula o fórmulas químicas se pueden usar para describir la sustancia. Tales compuestos generalmente podrían, pero no necesariamente, ser identificados en la literatura por un sistema de clasificación único tal como un número CAS. Algunos compuestos pueden ser más complejos y tener una estructura química mezclada. Tales compuestos solamente pueden tener una fórmula empírica o ser identificados cualitativamente. Un compuesto podría ser generalmente un material puro, aunque se podría esperar que hasta 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de la sustancia podrá ser otras impurezas y similares. Los ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, activos farmacéuticos, y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Una sustancia que contiene un compuesto biológicamente activo es cualquier sustancia la cual tiene como uno de sus componentes un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, productos y formulaciones farmacéuticas.

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

El término "matriz de trituración" se define como cualquier sustancia inerte que un material biológicamente

activo puede o se combina con este y se muele. Los términos "matriz de co-trituración" y "matriz" son intercambiables con "matriz de trituración".

Tamaño de Partícula

Existe un amplio intervalo de técnicas que se pueden utilizar para caracterizar el tamaño de partícula de un material. Aquellos expertos en el arte también entienden que casi todas estas técnicas no miden físicamente el tamaño de partícula actual, como uno puede medir algo con una regla, pero miden un fenómeno físico el cual se interpreta para indicar un tamaño de partícula. Como parte del proceso de interpretación se necesitan hacer algunas suposiciones para hacer posible que se hagan los cálculos matemáticos. Estas suposiciones suministran resultados tal como un tamaño de partícula esférica equivalente, o un radio hidrodinámico.

Entre estos diversos métodos, dos tipos de mediciones son usadas muy comúnmente. La espectroscopia de correlación de fotones (PCS), también conocida como 'dispersión de luz dinámica' (DLS) es comúnmente usada para medir partículas con un tamaño menor que 10 micras. Típicamente, esta medición produce un radio hidrodinámico equivalente frecuentemente expresado como el tamaño promedio de una distribución de número. La otra medición de tamaño de partícula común es difracción de láser la cual es comúnmente

usada para medir tamaño de partícula desde 100 nm a 2000 micras. Esta técnica calcula una distribución de volumen de partículas esféricas equivalentes que se puede expresar usando descriptores tal como el tamaño de partícula mediano o el % de partículas bajo un tamaño dado.

Aquellos expertos en el arte reconocen que diferentes técnicas de caracterización tal como espectroscopia de correlación de fotones y difracción de láser miden diferentes propiedades de un conjunto de partículas. Como un resultado, múltiples técnicas producirán múltiples respuestas a la pregunta, "qué es el tamaño de partícula". En teoría uno podrá convertir y comparar los diversos parámetros que cada técnica mide, sin embargo, para sistemas de partículas en el mundo real esto no es práctico. Como un resultado, el tamaño de partícula usado para describir esta invención se producirá como dos conjuntos diferentes de valores que se relacionan cada uno con estas dos técnicas de medición comunes, de modo que las mediciones se podrán hacer con cualquier técnica y luego evaluar contra la descripción de esta invención.

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

Para las mediciones hechas usando un instrumento de difracción de láser, o un método equivalente conocido en el arte, el término "tamaño de partícula mediano" se define como el diámetro de partícula mediano como se determina en una base de volumen de partícula esférica equivalente. Donde se usa el término mediano, se entiende que describe el tamaño de partícula que divide la población a la mitad de modo que 50% de la población es mayor que o menor que el tamaño. El tamaño de partícula mediano frecuentemente se escribe como D50, D(0.50) o D[0.5] o similar. Como se usa en la presente D50, D(0.50) o D[0.5] o similar deberá significar 'tamaño de partícula mediano'.

El término "Dx de la distribución de tamaño de partícula" se refiere al x° percentil de la distribución; por consiguiente, D90 se refiere al 90° percentil, D95 se refiere al 95° percentil, etcétera. Tomando D90 como un ejemplo este se puede escribir frecuentemente como, D(0.90) o D[0.9] o similar. Con respecto al tamaño de partícula mediano y Dx, una D mayúscula o d minúscula son intercambiables y tienen el mismo significado. Otra manera comúnmente usada para describir una distribución de tamaño de partícula medida por difracción láser, o un método equivalente conocido en el arte, es describir que el % de una distribución está bajo o sobre un tamaño nominado. El término "porcentaje menor que" también escrito como "% <" se define como el porcentaje en

volumen, de una distribución de tamaño de partícula bajo un tamaño nominado - por ejemplo, el % <1000 nm. El término "porcentaje mayor que" también escrito como "% >" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula sobre un tamaño nominado - por ejemplo el % >1000 nm.

El tamaño de partícula usado para describir esta invención deberá significar el tamaño de partícula como se mide en o poco antes del tiempo de uso. Por ejemplo, el tamaño de partícula se mide 2 meses después que el material se somete al método de molienda de esta invención. En una forma preferida, el tamaño de partícula se mide en un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: 1 día después de la molienda, 2 días después de la molienda, 5 días después de la molienda, 1 mes después de la molienda, 2 meses después de la molienda, 3 meses después de la molienda, 4 meses después de la molienda, 5 meses después de la molienda, 6 meses después de la molienda, 1 año después de la molienda, 2 años después de la molienda, 5 años después de la molienda.

Para muchos de los materiales sometidos a los métodos de esta invención, el tamaño de partícula se puede medir fácilmente. Donde el material activo tiene pobre solubilidad en agua y la matriz en el que se muele tiene buena solubilidad en agua, el polvo simplemente se puede dispersar en un solvente acuoso. En este escenario la matriz

se disuelve dejando el material activo dispersado en el solvente. Esta suspensión luego se puede medir por técnicas tales como PCS o difracción de láser.

Posteriormente se resumen los métodos adecuados para medir un tamaño de partícula exacto donde el material activo tiene solubilidad acuosa sustantiva o la matriz tiene baja solubilidad en un dispersante a base de agua.

1. En la circunstancia donde la matriz insoluble, tal como celulosa microcristalina, previene la medición de la separación de material activo, técnicas tales como filtración o centrifugación se podrán usar para separar la matriz insoluble de las partículas de material activo. Otras técnicas auxiliares también se podrán requerir para determinar si algún material activo fue removido por la técnica de separación de modo que esto se podrá tomar en cuenta.
2. En el caso donde el material activo es demasiado soluble en agua, otros solventes se podrán evaluar para la medición de tamaño de partícula. Donde se encuentre un solvente en el cual el material activo es pobremente soluble pero es buen solvente para la matriz, una medición podría ser relativamente directa. Si tal solvente es difícil de encontrar, otro procedimiento podría ser medir el conjunto de

matriz y material activo en un solvente (tal como iso-octano) los cuales son insolubles en este. Entonces el polvo podría ser medido en otro solvente donde el material activo es soluble pero la matriz no. Por consiguiente, con una medición del tamaño de partícula de matriz y una medición del tamaño de la matriz y material activo juntos, se puede obtener un entendimiento del tamaño de partícula de material activo.

3. En algunas circunstancias, el análisis de imagen se podrá usar para obtener información acerca de la distribución de tamaño de partícula del material activo. Las técnicas de medición de imagen adecuadas pueden incluir microscopia electrónica de transmisión (TEM), microscopia electrónica de barrido (SEM), microscopia óptica y microscopia confocal. Además de estas técnicas estándares alguna técnica adicional podría ser requerida para ser usada en paralelo para diferenciar las partículas de matriz y material activo. Dependiendo de la composición química de los materiales, las técnicas posibles involucradas podrán ser análisis elemental, espectroscopia raman, espectroscopia FTIR o espectroscopia de fluorescencia.

Otras Definiciones

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

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

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

El término "molible" significa que la matriz de trituración es capaz de ser físicamente degradada bajo las condiciones de molienda en seco del método de la invención. En una modalidad de la invención, la matriz de trituración

molida es de un tamaño de partícula comparable con el material biológicamente activo. En otra modalidad de la invención, el tamaño de partícula de la matriz es sustancialmente reducido pero no tan pequeño como el material biológicamente activo.

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

Específico

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

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

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

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

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

Escala Comercial

La presente invención se dirige al hallazgo inesperado que las partículas de un material biológicamente activo se pueden producir por procesos de molienda en seco

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

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

Mejoramiento del perfil de disolución

El proceso resulta en el material biológicamente

activo que tiene un perfil de disolución mejorado. Un perfil de disolución mejorado tiene ventajas significativas incluyendo el mejoramiento de la biodisponibilidad del material biológicamente activo *in vivo*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vitro*. Alternativamente, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede incluir determinar la concentración del material de muestra en una solución durante un período de tiempo y comparar los resultados del material de muestra con una muestra de control. Una observación que la concentración de solución pico para el material de muestra se logra en menos tiempo que la muestra de control podría indicar (asumiendo su significancia estadística), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en la presente como la mezcla de material biológicamente activo con la matriz de trituración y/u otros aditivos que se ha sometido a los procesos de la invención descritos aquí. En la presente una muestra de control se define como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta invención) de los componentes en la muestra

de medición con las mismas proporciones relativas de activo, matriz y/o aditivo como la muestra de medición. Para los propósitos de la prueba de disolución, también se podrá usar una formulación prototipo de la muestra de medición. En este caso, la muestra de control se podría formular de la misma manera. Los métodos estándares para determinar el perfil de disolución mejorado de un material *in vivo* están disponibles en el arte. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un humano puede ser después de suministrar la dosis para medir la velocidad de absorción de material activo midiendo la concentración en plasma del compuesto de muestra durante un período de tiempo y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación que la concentración en plasma pico para el compuesto de prueba se logra en menos tiempo que el control podría indicar (asumiendo su significancia estadística) que el compuesto de muestra tiene biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH gastrointestinal relevante, cuando se observa *in vitro*. Preferiblemente, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH el cual es favorable en la indicación de mejoramientos de disolución cuando se compara con la muestra de medición con el compuesto de control. Los métodos adecuados para cuantificar la concentración de un

compuesto en una muestra *in vitro* o una muestra *in vivo* están ampliamente disponibles en el arte. Los métodos adecuados podrán incluir el uso de espectroscopia o radioetiquetado con radioisótopo. En una modalidad preferida, el método de cuantificación de disolución se determina en una solución con un pH seleccionado del grupo que consiste de: pH 1, pH 2, pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 7.3, pH 7.4, pH 8, pH 9, pH 10, pH 11, pH 12, pH 13, pH 14 o un pH con 0.5 de una unidad de pH de cualquiera de este grupo.

Perfil de Cristalización

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

Perfil de Amorficidad

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

Matriz de Trituración

Como se describirá posteriormente, la selección de

una matriz de trituración apropiada proporciona aplicaciones ventajosas particulares del método de la presente invención.

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

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

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

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

Análogamente, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que ciertas matrices de trituración apropiadas para uso en el método de la invención, también son apropiadas para el uso en un portador para un químico agrícola, tal como un plaguicida, fungicida, o herbicida. La presente invención abarca métodos para la producción de una composición química agrícola que incorpora tanto el material biológicamente activo en forma particulada como la matriz de trituración, o en algunos casos

el material biológicamente activo, y una porción de la matriz de trituración, y composiciones químicas agrícolas así producidas. El medicamento puede incluir solamente el material biológicamente activo junto con la matriz de trituración molida o, más preferiblemente, el material biológicamente activo y matriz de trituración molida se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también cualquiera de los excipientes deseados u otros agentes similares comúnmente usados en la preparación de medicamentos.

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

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

proporcionan flexibilidad significativa al grado en el cual la matriz de trituración se puede incorporar con el material biológicamente activo en un medicamento.

En una forma altamente preferida, la matriz de trituración es más dura que el material biológicamente activo, y por consiguiente es capaz de reducir el tamaño de partícula del material activo bajo las condiciones de molienda en seco de la invención. De nuevo sin querer limitarse a la teoría, bajo estas circunstancias se cree que la matriz de trituración molible proporciona la ventaja de la presente invención a través de una segunda ruta, con las partículas menores de matriz de trituración producidas bajo las condiciones de molienda en seco habilitando mayor interacción con el material biológicamente activo. La cantidad de matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente para inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo. Preferiblemente, la cantidad de la matriz de trituración con relación a la cantidad de material biológicamente activo, y el grado de degradación física de la matriz de trituración, es suficiente inhibir la re-aglomeración de las partículas del material activo en forma nanoparticulada. La matriz de trituración generalmente no se selecciona para ser químicamente reactiva con el material

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

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

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

Las propiedades físicas de la matriz de trituración

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

Una dureza baja (típicamente una Dureza Mohs menor de 7) del material biológicamente activo es deseable para asegurar la fractura de las partículas durante el procesamiento, de modo que las microestructuras compuestas se desarrollan durante la molienda. Preferiblemente, la dureza es menor que 3 como se determina usando la escala de Dureza Mohs.

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

Preferiblemente, la matriz de trituración tiene una baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Mientras que es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible obtener una medida subjetiva observando el nivel de "apelmazado" de la matriz de trituración en los cuerpos de

000[illegible]

molienda y la cámara de molienda del molino medio cuando la molienda en seco está en progreso.

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

En una modalidad, la matriz de trituración se selecciona de lo siguiente, ya sea como una sustancia única o una combinación de dos o más sustancias: Polioles (alcoholes de azúcar) por ejemplo (pero no limitado a) manitol, sorbitol, isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, monosacáridos por ejemplo (pero no limitado a) glucosa, fructosa, manosa, galactosa, disacáridos y trisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, polisacáridos por ejemplo (pero no limitado a) maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, otros carbohidratos por ejemplo (pero no limitado a) almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, excipientes co-mezclados a base de celulosa microcristalina, excipientes químicamente modificados tal como almidón pregelatinizado (o parcialmente), celulosas modificadas tales como HPMC, CMC, HPC, revestimientos poliméricos entéricos tal como ftalato de hipromelosa,

ftalato de acetato de celulosa (Aquacoat®), ftalato de acetato de polivinilo (Sureteric®), succinato acetato de hipromelosa (AQOAT®), y polimetacrilatos (Eudragit® y Acryl-EZE®), productos de leche por ejemplo (pero no limitado a) leche en polvo, leche descremada en polvo, otros sólidos y derivados de leche, otros excipientes funcionales, ácidos orgánicos por ejemplo (pero no limitado a) ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, la sal conjugada de ácidos orgánicos (pero no limitado a) citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, inorgánicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos ácidos, carbonatos ácidos de metales álcali farmacéuticos aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio, litio, calcio, y bario, sales de amonio (o sales de aminas volátiles), por ejemplo (pero no limitado a) cloruro de

000090

amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, otros inorgánicos por ejemplo (pero no limitado a), sílice térmica, tiza, mica, sílice, alúmina, dióxido de titanio, talco, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, otras arcillas o derivados de arcillas o silicatos de aluminio, un tensioactivo por ejemplo (pero no limitado a) lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 338, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado

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

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

En otro aspecto preferido, una combinación de dos o más matrices adecuadas, tales como aquellas listadas anteriormente, se pueden usar como la matriz de trituración para proporcionar propiedades mejoradas tal como la reducción de apelmazamiento, y mejoramiento mayor del perfil de disolución. Las matrices de combinación también pueden ser ventajosas cuando las matrices tienen diferentes solubilidades permitiendo la remoción o remoción parcial de una matriz, mientras se deja la otra u otra parte de la otra para proporcionar encapsulación o encapsulación parcial del material biológicamente activo.

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

Existe un amplio intervalo de tensioactivos que

harán adecuados los auxiliares de molienda. La forma altamente preferida es donde el tensioactivo es un sólido, o se puede manufacturar en un sólido. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, alquil y aril sulfatos, alquil y aril poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranósidos, alquil maltopiranósidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril Sulfato, ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen Glicol, Alcoxilatos de Alcohol

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

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15

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

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la

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

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

Cuerpos de molienda

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

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

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

ovoides, esféricas o cilíndricas rectas. Preferiblemente, los cuerpos de molienda se proporcionan en la forma de una o más de perlas, bolas, esferas, barras, cilindros rectos, tambores o cilindros rectos de extremo de radio (es decir, cilindros rectos que tienen bases semiesféricas con el mismo radio como el cilindro).

Dependiendo de la naturaleza del material biológicamente activo y la matriz de trituración, los cuerpos medios de molienda de manera deseable tienen un diámetro de partícula medio efectivo (es decir, "tamaño de partícula") entre aproximadamente 0.1 y 30 mm, más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mm, aún más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 10 mm.

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

Las cerámicas preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de un amplio arreglo de cerámicas que

deseablemente tienen suficiente dureza y resistencia a la fractura para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda y también tienen suficientemente alta densidad. Las densidades adecuadas para medios de molienda pueden variar desde aproximadamente 1 a 15 g/cm^3, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm^3. Las cerámicas preferidas se pueden seleccionar de esteatita, óxido de aluminio, óxido de circonio, circonia-sílice, itria-óxido de circonio estabilizado, magnesia-óxido de circonio estabilizado, nitruro de silicio, carburo de silicio, cobalto-carburo de tungsteno estabilizado, y similares, así como también mezclas de los mismos.

Los medios de molienda de vidrio preferidos son esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son durables, e incluyen, por ejemplo, vidrio de cal sodada libre de plomo y vidrio de borosilicato. Los medios de molienda poliméricos preferiblemente son sustancialmente esféricos y se pueden seleccionar de un amplio arreglo de resinas poliméricas que tienen suficiente dureza y friabilidad para que puedan evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda, resistencia a la abrasión para minimizar la reducción que resulta en contaminación del producto, y libertar de impurezas tales como metales, solventes, y monómeros residuales. Las resinas poliméricas preferidas, por ejemplo, se pueden seleccionar de

poliestirenos reticulados, tal como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetales, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo , poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, y similares. El uso de medios de molienda poliméricos para triturar materiales por debajo de un tamaño de partícula muy pequeño (como lo opuesto a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas típicamente pueden tener densidades que varían desde aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm^3. Son preferidas las resinas poliméricas de mayor densidad. Alternativamente, los medios de molienda pueden ser partículas compuestas que comprenden partículas de núcleo denso que tienen una resina polimérica adherida a este. Las partículas de núcleo se pueden seleccionar de sustancias conocidas por ser útiles como medios de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de circonia, óxido de circonio, acero inoxidable, y similares. Las sustancias de núcleo preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm^3.

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

separación magnética.

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

Molienda en Seco

En el proceso de molienda en seco de la presente invención, el material biológicamente activo y matriz de trituración, en la forma de cristales, polvos, o similares, se combinan en proporciones adecuadas con la pluralidad de cuerpos de molienda en una cámara de molienda que es mecánicamente agitada (es decir, con o sin agitación) por un período de tiempo predeterminado a una intensidad de agitación predeterminada. Típicamente, se usa un aparato de

molienda para impartir movimiento a los cuerpos de molienda por la aplicación externa de agitación, por lo cual varios movimientos traslacionales, rotacionales o de inversión o combinaciones de los mismos se aplican a la cámara de molienda y sus contenidos, o por la aplicación interna de agitación a través de un eje de rotación que termina en una pala, propulsor, impulsor o álabe o por una combinación de ambas acciones.

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

activación; y otros.

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

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

rodillos o molinos trituradores.

Material biológicamente activo

El material biológicamente activo incluye compuestos activos, incluyendo compuestos para uso veterinario y humano tal como, pero no limitado a, activos farmacéuticos, y similares.

El material biológicamente activo es ordinariamente un material para el cual uno de experiencia en el arte desea propiedades de disolución mejoradas. El material biológicamente activo puede ser un fármaco o agente activo convencional, aunque el proceso de la invención puede ser empleado en formulaciones o agentes que ya tienen tamaño de partícula reducido en comparación con su forma convencional.

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

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

De manera conveniente, el material biológicamente activo es capaz de resistir temperaturas que son típicas en

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

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

Es preferido, pero no esencial, que el tamaño de partícula del material biológicamente activo sea menor que aproximadamente 1000 µm, como se determina por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula grueso del material biológicamente activo es mayor que aproximadamente 1000 µm,

entonces es preferido que las partículas del sustrato de material biológicamente activo sea reducido de tamaño a menos de 1000 µm usando otro método de molienda estándar.

Material biológicamente activo procesado

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

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

Preferiblemente, los materiales biológicamente activos, los cuales se han sometido a los métodos de la

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

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

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

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

Se deberá entender que los aglomerados que

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

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

Tiempo de Procesamiento

Preferiblemente, el material biológicamente activo y la matriz de trituración son molidos en seco por el tiempo más corto necesario para formar la mezcla del material biológicamente activo en la matriz de trituración, de modo que el material activo tiene disolución mejorada para minimizar cualquier contaminación posible del molino medio y/o la pluralidad de cuerpos de molienda. Este tiempo varía grandemente, dependiendo del material biológicamente activo y la matriz de trituración, y puede variar desde tan corto como 1 minuto a varias horas. Los tiempos de molienda en seco en exceso de 2 horas pueden conducir a la degradación del

material biológicamente activo y un nivel incrementado de contaminantes indeseables.

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

Inclusión de la matriz de trituración con el material biológicamente activo y separación de la matriz de trituración del material biológicamente activo

En un aspecto preferido, la matriz de trituración no se separa del material biológicamente activo sino se mantiene con el material biológicamente activo en el producto final. Preferiblemente, la matriz de trituración se considera que es Generalmente Considerada como Segura (GRAS) para productos farmacéuticos.

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

En un aspecto, donde la matriz de trituración no es molida completamente, la matriz de trituración no molida se separa del material biológicamente activo. En un aspecto

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

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

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

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

Ventajosamente, la etapa de remoción de al menos una porción de la matriz de trituración molida del material biológicamente activo se puede realizar a través de medios

tales como disolución selectiva, lavado o sublimación.

Un aspecto ventajoso de la invención podría ser el uso de matriz de trituración que tiene dos o más componentes donde al menos un componente es soluble en agua y al menos un componente tiene baja solubilidad en agua. En este caso, se puede usar el lavado para remover el componente de matriz soluble en agua dejando el material biológicamente activo encapsulado en los componentes de matriz remanentes. En un aspecto altamente ventajoso de la invención, la matriz con baja solubilidad es un excipiente funcional.

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

medicamentos.

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

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

La composición química agrícola puede incluir solamente el material biológicamente activo y la matriz de trituración, o más preferiblemente, los materiales

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

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

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

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

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

en seco.

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

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

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

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

remover una porción de la matriz de trituración de la mezcla de material biológicamente activo y matriz de

trituración para proporcionar una mezcla enriquecida de material biológicamente activo;

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

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

En otra modalidad de la invención, un agente facilitador o una combinación de agentes facilitadores también está comprendido en la mezcla a ser molida. Tales agentes facilitadores apropiados para el uso en la invención incluyen diluyentes, tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenadores, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes y agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida, u otros excipientes requeridos para otro suministro de fármaco específico, tales como los agentes y medios listados

posteriormente bajo el encabezado *Composiciones Medicinales y Farmacéuticas*, o cualquier combinación de los mismos.

Materiales biológicamente activos y composiciones

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

Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la invención están presentes a una concentración de entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99.0% en peso. Preferiblemente, la concentración de materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones será aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso, mientras que las concentraciones de 10% a aproximadamente 50% en peso son altamente preferidas. De manera deseable, la concentración estará en el intervalo de aproximadamente 10 a 15% en peso, 15 a 20% en peso, 20 a 25% en peso, 25 a 30% en peso, 30 a 35% en peso, 35 a 40% en peso, 40 a 45% en peso, 45 a 50% en peso, 50 a 55% en peso, 55 a 60% en peso, 60 a 65% en peso, 65 a 70% en peso, 70 a

75% en peso o 75 a 80% en peso para la composición antes de cualquier remoción más tarde (si se desea) de cualquier porción de la matriz de trituración. Donde parte o toda la matriz de trituración se ha removido, la concentración relativa de materiales farmacéuticamente aceptables en la composición puede ser considerablemente mayor dependiendo de la cantidad de la matriz de trituración que se remueve. Por ejemplo, si toda la matriz de trituración se remueve, la concentración de partículas en la preparación puede aproximarse al 100% en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

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

Medicamentos

Los medicamentos de la presente invención pueden incluir el material farmacéuticamente aceptable,

opcionalmente junto con la matriz de trituración o al menos una porción de la matriz de trituración, con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, combinados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, así como también otros agentes comúnmente usados en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. Preferiblemente, el portador es adecuado para administración parenteral, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para la manufactura de medicamentos es bien conocido en el arte. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla el uso del mismo en la manufactura de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Los portadores farmacéuticos aceptables de acuerdo

con la invención pueden incluir uno o más de los siguientes ejemplos:

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

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

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

(4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan en la fluidez del polvo a ser comprimido, incluyendo dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice; y/o

(5) edulcorantes tal como cualquier edulcorante natural o artificial incluyendo sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartame, y acesulfame K; y/o

(6) agentes saborizantes; y/o

(7) conservadores tales como sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, químicos fenólicos tal como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio; y/o

(8) amortiguadores; y/o

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

(10) agentes humectantes tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de maíz, y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de los mismos; y/o

(11) desintegrantes; y/o

(12) agentes efervescentes tales como pares efervescentes tal como un ácido orgánico (por

ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, y algínico y anhídridos y sales ácidas), o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y/o

(13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los medicamentos de la invención adecuados para el uso en animales y en particular en el hombre, típicamente deben ser estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento. Los medicamentos de la invención que comprenden el material biológicamente activo se pueden formular como un sólido, una solución, una microemulsión, un liposoma, u otras estructuras ordenadas adecuadas para alta concentración de fármaco. Los niveles de dosificación actuales del material biológicamente activo en el medicamento de la invención se pueden variar de conformidad con la naturaleza del material biológicamente activo, así como también la potencial eficacia incrementada debido a las ventajas de proporcionar y administrar el material biológicamente activo (por ejemplo, solubilidad incrementada, disolución más rápida, área de superficie incrementada del material biológicamente activo, etc.). Por consiguiente, como

se usa en la presente "cantidad terapéuticamente efectiva" se referirá a una cantidad de material biológicamente activo requerido para efectuar una respuesta terapéutica en un animal. Las cantidades efectivas para tal uso dependerán de: el efecto terapéutico deseado, la ruta de administración; la potencia del material biológicamente activo; la duración deseada de tratamiento; la etapa y severidad de la enfermedad que se trata; el peso y estado general de salud del paciente; y el juicio del médico que prescribe.

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

Propiedades Farmacocinéticas de las Composiciones de Meloxicam

Los modelos animales adecuados para determinar los parámetros farmacocinéticos se describen en el arte previo, tal como el modelo de perro beagle descrito en la Patente de

Estados Unidos No. 7,101,576.

Rápido Comienzo de la Actividad

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

En un ejemplo, después de la administración las composiciones de meloxicam de la invención que comprenden meloxicam tienen un T_{max} menor que aproximadamente 5 horas, menor que aproximadamente 4.5 horas, menor que aproximadamente 4 horas, menor que aproximadamente 3.5 horas, menor que aproximadamente 3 horas, menor que aproximadamente 2.75 horas, menor que aproximadamente 2.5 horas, menor que aproximadamente 2.25 horas, menor que aproximadamente 2 horas, menor que aproximadamente 1.75 horas, menor que aproximadamente 1.5 horas, menor que aproximadamente 1.25 horas, menor que aproximadamente 1.0 horas, menor que aproximadamente 50 minutos, menor que aproximadamente 40 minutos menor que aproximadamente 30 minutos, menor que aproximadamente 25 minutos, menor que aproximadamente 20 minutos, menor que aproximadamente 15 minutos, menor que aproximadamente 10 minutos, menor que aproximadamente 5 minutos, o menor que aproximadamente 1 minuto.

Biodisponibilidad Incrementada

Las composiciones de meloxicam de la invención

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

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

La invención abarca composiciones de meloxicam en donde el perfil farmacocinético de la composición no es sustancialmente afectado por el estado con alimentos o en ayuno de un sujeto que ingiere la composición. Esto significa que no hay diferencia sustancial en la cantidad de

composición o la velocidad de absorción de la composición cuando las composiciones se administran en el estado con alimentos contra el estado en ayuno. Por consiguiente, las composiciones de la invención sustancialmente eliminan el efecto del alimento en la farmacocinética de la composición.

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

Además, preferiblemente la diferencia de la velocidad de absorción (es decir, T_{max}) de las composiciones de meloxicam de la invención, cuando se administran en el estado con alimentos contra el estado en ayuno, es menor que aproximadamente 100%, menor que aproximadamente 90%, menor que aproximadamente 80%, menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 5%, menor

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

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

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

Además, preferiblemente la C_{max} de la composición de meloxicam de la invención es mayor que la C_{max} de una composición de fármaco activo convencional, administrada a la

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

Además, preferiblemente la composición de meloxicam tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosificación. Una composición de meloxicam preferida de la invención exhibe, en la prueba farmacocinética comparativa con una composición de fármaco activo convencional estándar, en forma de suspensión, cápsula o tableta oral, un AUC la cual es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que

aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente 70%, mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que aproximadamente 100%, mayor que aproximadamente 110%, mayor que aproximadamente 120%, mayor que aproximadamente 130%, mayor que aproximadamente 140%, o mayor que aproximadamente 150% que la AUC exhibida por la composición de fármaco activo convencional estándar.

Se puede usar cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración de plasma en sangre en humanos después de la administración de una composición, y establecer si esta composición cumple los criterios farmacocinéticos descritos en la presente. Por ejemplo, se puede realizar un estudio cruzado de dosis única aleatorizado usando un grupo de sujetos humanos adultos saludables. El número de sujetos deberá ser suficiente para proporcionar control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y típicamente es aproximadamente 10 o mayor, aunque para ciertos propósitos puede ser suficiente un grupo menor. Cada sujeto recibe por administración oral en el tiempo cero una dosis única (por ejemplo, 300 mg) de una formulación de prueba de la composición, normalmente alrededor de las 8 am después de un ayuno durante la noche. Los sujetos continúan en ayuno y permanecen en una posición recta por aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición. Se colectan muestras de

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

Cualquier formulación que produce el perfil farmacocinético deseado es adecuada para la administración de acuerdo con los presentes métodos. Los tipos de formulaciones ejemplares que producen tales perfiles son formas de dosis

sólida y dispersiones líquidas de la composición. Si el medio de dispersión líquido es uno en el cual la composición tiene muy baja solubilidad, las partículas están presentes como partículas suspendidas. Tanto menores las partículas cuanto mayor la probabilidad que la formulación exhiba el perfil farmacocinético deseado.

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

Modos de administración de medicamentos que comprenden materiales biológicamente activos

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, pelotillas, y gránulos. Además, la incorporación de

cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como aquellos previamente listados, y generalmente 5-95% del agente biológicamente activo, y más preferiblemente a una concentración de 10%-75% formará una composición oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Los medicamentos de la invención se pueden administrar parenteralmente como una solución del agente biológicamente activo suspendido en un portador aceptable, preferiblemente un portador acuoso. Se puede usar una variedad de portadores acuosos, por ejemplo agua, agua amortiguada, solución salina al 0.4%, glicina al 0.3%, ácido hialurónico y similares. Estas composiciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización bien conocidas, convencionales, o se pueden filtrar estériles. Las soluciones acuosas resultantes se pueden envasar para uso como están, o liofilizar, la preparación liofilizada se combina con una solución estéril antes de la administración.

Para administración en aerosol, los medicamentos de la invención preferiblemente se suministran junto con un tensioactivo o polímero y propulsor. El tensioactivo o polímero debe, desde luego, ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propulsor. Representativo de tales agentes son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico,

linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear los ésteres mezclados, tales como glicéridos mezclados o naturales. El tensioactivo o polímero puede constituir 0.1%-20% en peso de la composición, preferiblemente 0.25-5%. El resto de la composición es ordinariamente propulsor. También se puede incluir un portador, como se desee, como con, por ejemplo, lecitina para suministro intranasal.

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

Como se describió anteriormente, el material biológicamente activo se puede formular en una forma farmacéutica sólida (por ejemplo, para administración oral o supositorio), junto con la matriz de trituración o al menos una porción de esta. En este caso, puede haber poca o ninguna

necesidad de agregar agentes estabilizadores puesto que la matriz de trituración puede actuar efectivamente como un estabilizador de estado sólido.

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

Usos terapéuticos

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

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

Los medicamentos de la invención también se pueden usar para tratamiento de trastornos de los ojos. Es decir, el material biológicamente activo se puede formular para administración en el ojo como una suspensión acuosa en

solución salina fisiológica, o un gel. Además, el material biológicamente activo se puede preparar en una forma de polvo para administración vía la nariz para rápida penetración del sistema nervioso central.

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

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

La presente invención ahora será descrita con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. La descripción de los ejemplos no es en ninguna manera limitante de los párrafos precedentes de esta especificación, pero se proporciona para ejemplificación de los métodos y composiciones de la invención.

Ejemplos

Será evidente para las personas expertas en las artes de molienda y farmacéutica que numerosos mejoramientos y modificaciones se pueden hacer a los procesos descritos anteriormente sin apartarse de los conceptos inventivos

básicos. Por ejemplo, en algunas aplicaciones el material biológicamente activo se puede pre-tratar y suministrar al proceso en la forma pre-tratada. Se considera que todas las modificaciones y mejoramientos están dentro del alcance de la presente invención, la naturaleza de lo cual será determinada a partir de la descripción anterior y las reivindicaciones anexas. Además, los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos ilustrativos solamente, y no se proponen para limitar el alcance de los procesos o composiciones de la invención.

Los siguientes materiales se usaron en los ejemplos.

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

Los siguientes molinos se usaron para los experimentos de trituración.

Molino tipo Spex:

Los experimentos de molienda a escala pequeña se llevaron a cabo usando una mezcladora/molino vibratorio Spex 8000D. Se utilizaron doce bolas de acero inoxidable de 3/8"

(0.95 cm) como el medio de trituración. La carga de polvo y medio de trituración se cargaron en un vial de acero endurecido con un volumen interno de aproximadamente 75 mL. Después de la molienda, el material molido se descargó del vial y se tamizó para remover el medio de trituración.

Molino tipo Atrición:

Los experimentos de molienda por atrición de escala pequeña se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de trituración de 110 mL. El medio de trituración consistió de 330 g de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm). El molino se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de trituración. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C y el eje rotando a 500 rpm. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

Los experimentos de molienda por atrición a media escala se realizaron usando un molino de atrición 1HD Union Process con una cámara de trituración de 1 L o un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 750 mL. El medio de trituración consistió de 3 kg de bolas de acero inoxidable de 5/16" (0.79 cm) o 1.5 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm) para el attritor 1S. El

molino 1HD se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos agregados inicialmente, seguido por el medio de trituración, mientras el medio de trituración se agregó inicialmente, seguido por los materiales secos en el molino de atrición 1S. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10-20°C con el eje rotando a 350 rpm en el attritor 1HD o 550 rpm en el attritor 1S. En la terminación de la molienda, el material molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituración.

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

Los experimentos de molienda por atrición a gran escala se realizaron usando un molino de atrición 1S Union Process con una cámara de trituración de 1 1/2 galón (5.67 L). El medio de trituración consistió de 20 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a

través del orificio de carga, con el medio de trituración agregado inicialmente, luego seguido por los polvos secos. El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a temperatura ambiente y el eje rotando a 300 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

Las moliendas por atrición a escala más grande se hicieron en un molino de atrición 30S Union Process con una cámara de trituración de 25 galones (94.63 L) (Union Process, Akron OH, USA). El medio de trituración consistió de 454 kg de bolas de acero inoxidable de 3/8" (0.95 cm). El molino se cargó a través de su tapa superior dividida, con el medio de trituración agregado inicialmente, luego seguido por los polvos secos (25 kg). El proceso de molienda fue llevado a cabo con la camisa enfriada a 10°C y el eje rotando a 130 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino a través del orificio de descarga inferior a 77 rpm por 5 min.

Molino Siebtechnik

Los experimentos de molienda a escala media también se realizaron en un Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik, GmbH, Alemania) con dos cámaras de molienda de 1 L. Cada cámara se llenó con 2.7 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro

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

Molino Simoloyer

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

Los experimentos de molienda a gran escala se realizaron en un Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, Alemania) con una cámara de molienda de 100 L. El medio de trituración consistió de 100 kg de medio de acero inoxidable con un diámetro de 3/16" (0.47 cm). La carga de polvo (11 kg) se agregó a la cámara de molienda, la cual ya contenía el medio

de trituración, a través de un orificio de carga. La cámara de molienda se enfrió a 18°C y el polvo se molió por un total de 20 minutos usando un modo de ciclos equivalente a una velocidad de punta a 1330/500 rpm por 2/0.5 min en el molino tipo CM-01. En la terminación de la molienda el molino se descargó succionando el polvo en un ciclón.

Molino Hicom

Las moliendas realizadas en un molino Hicom nutante utilizaron 14 kg de medio de trituración de acero inoxidable de 0.25" (0.63 cm) junto con una carga de polvo de 480 g. El molino se cargó pre-mezclando el medio y polvo, luego agregando la mezcla a la cámara de trituración a través del orificio de carga en la parte superior del molino. La molienda se hizo a 1000 rpm y el molino se descargó invirtiendo el molino y vaciando a través del orificio de carga. El material recuperado se tamizó para separar el medio de trituración del polvo.

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

Medición de tamaño de partícula:

La distribución de tamaño de partícula (PSD) se

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

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

Análisis de XRD:

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

Variación #	Tipo de molino	Velocidad de molienda (rpm)	Tamaño medio (pulgadas)(cm)	Masa Media (kg)	Velocidad de descarga (rpm)
A	1HD 1L		0.25 (0.63 cm)		
B	1S 0.5gal (1.89 L)			5	
C	1S 0.5gal (1.89 L)			4	
D	1S 0.5gal (1.89 L)	500			
E	1S 0.5gal (1.89 L)	550-555			
F	1S 1.5gal (5.67 L)	316-318		21	
G	1S 1.5gal (5.67 L)	500		21	
H	1S 1.5gal (5.67 L)	355		21	
I	1S 1.5gal (5.67 L)	355		18	
J	1S 1.5gal (5.67 L)			21	
K	1S 1.5gal (5.67 L)			18.4	
L	1S 1.5gal (5.67 L)	400			
M	1S 1.5gal (5.67 L)			21	57
N	1S 1.5gal (5.67 L)				57
O	1S 0.5gal (1.89 L)	400			400
P	1S 0.5gal (1.89 L)	500			350
Q	HICOM		1/8 (0.31)		
R	HICOM			11.7	

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

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

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

Abreviaturas:

HCl: Ácido clorhídrico

Nap: Naproxeno ácido

PSD: Distribución de tamaño de partículas

PVP: Polivinil pirrolidona

RI: Índice de refracción

Rpm: Revoluciones por minuto

SLS: Lauril sulfato de sodio

SSB: Bolsas de Acero Inoxidable

XRD: Difracción de Rayos X

Otras observaciones usadas en las tablas de datos se listan posteriormente en la Tabla C (para activos), Tabla

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

Nombre del API	**Abreviatura**
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético	2,4D
Antraquinona	ANT
Celecoxib	CEL
Cilostazol	CIL
Ciprofloxacina	CIP
Monohidrato de Creatina	CRM
Ciclosporina A	CYA
Diclofenaco Ácido	DIC
Glifosato	GLY
Halusulfuron	HAL
Meloxicam	IND
Mancozeb	MAN
Meloxicam	MEL
Metaxalona	MTX
Metsulfuron	MET
Naproxeno Ácido	NAA
Naproxeno Sódico	NAS
Progesterona	PRO

Salbutamol	SAL
Azufre	SUL
Tribenuran	TRI

Tabla C. Abreviaturas usadas para ingredientes farmacéuticos activos.

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

Tabla D. Abreviaturas usadas para excipientes.

Nombre del Tensioactivo	Abreviatura
Sílice Aerosil R972	AS
Cloruro de Benzalconio	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
Cremofor EL	CEL
Cremofor RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
Docusato Sódico	DS
Kollidon 25	K25
Kraftsperse 1251	K1251
Lecitina	LEC
Poloxámero 188	P188
Celulosa Microcristalina	MCC
Poloxámero 407	P407
Polietilen Glicol 3000	P3000
Polietilen Glicol 8000	P8000
Estearato de Polioxietileno 40	P40S
Polivinil Pirrolidona (Kollidon 30)	PVP
Primelosa	PML
Primojel	PRI
Desoxicolato de Sodio	SDC
Dodecil Sulfato de Sodio	SDS
Ácido Dodecilbencensulfónico Sódico	SDA
N-Lauroil Sarcosina Sódica	SNS
Octadecil Sulfato de Sodio	SOS
Pentan Sulfonato de Sodio	SPS
Soluplus HS15	SOL

Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
Tween 80	T80

Tabla E. Abreviaturas usadas para tensioactivos

Ejemplo 1: Molienda Spex

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

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

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

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

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

También es digno de mencionar que las muestras DS y DT se podrán dimensionar usando una solución saturada del

activo (salbutamol) demostrando que los activos con alta solubilidad en agua se pueden medir siempre que se tenga cuidado cuando se mide el tamaño.

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

Ejemplo 2: Attritor de 110 mL

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

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

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

Ejemplo 3: Segunda Matriz

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

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

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

Ejemplo 4: Attritor de 1L

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

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

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

Estos resultados muestran que la adición de una pequeña cantidad de tensioactivo mejora el desempeño de la molienda.

Ejemplo 5: Attritor de 750 mL

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

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

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

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

Ejemplo 6: 1S de 1/2 Galón (1.89 L)

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

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

Los siguientes ejemplos ilustran que la molienda de un activo en un molino de atrición 1S de 1/2 galón (1.89 L) con un tensioactivo en comparación sin tensioactivo y todos

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

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

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

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

Ejemplo 7: Metaxalona

La metaxalona se molió con varias combinaciones de matrices y tensioactivos usando una variedad de molinos. Los

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

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

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

Ejemplo 8: Hicom

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

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

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

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

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

Los siguientes ejemplos demuestran el rendimiento

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

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

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

Otras muestras tales como A-E muestran ejemplos donde tensioactivos adecuados para uso con formulaciones IV

se pueden usar para manufacturar partículas muy pequeñas.

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

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

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

Ejemplo 10: Gran escala 25/11 kg

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

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

Los datos muestran que la invención descrita en la

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

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

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

Ejemplo 11: Naproxeno

El naproxeno se molió en manitol con un intervalo de tensioactivos usando el molino 1S de 1/2 Galón (1.89 L). Los detalles de estas moliendas se muestran en las Figuras 11A junto con las distribuciones de tamaño de partícula de activos que se molieron.

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

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

Ejemplo 12: Filtración

Algunas matrices, auxiliares de molienda o agentes facilitadores que se usan por esta invención no son solubles en agua. Los ejemplos de estos son celulosa microcristalina y desintegrantes tales como croscarmelosa y glicolato de almidón de sodio. Para caracterizar más fácilmente el tamaño de partícula del activo después de la molienda con estos materiales, se pueden usar métodos de filtración para removerlos permitiendo una caracterización del activo. En los siguientes ejemplos, el naproxeno se molió con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (MCC). El tamaño de partícula se caracterizó antes y después de la filtración y la capacidad de los rellenadores para dejar pasar el naproxeno se demostró usando ensayos de HPLC. Los detalles de la molienda y el tamaño de partícula se muestran en la Figura 12A. Nótese que en esta tabla el tamaño de partícula con los detalles de molienda está sin filtrar. El tamaño de partícula en las hileras sin detalles de molienda está después de la filtración. La muestra que se filtró se indica en la Sección

de material activo. Los ensayos de HPLC se realizaron tomando las muestras antes y después de la filtración a través de filtros de poroplast de 10 micras. Las muestras tomadas se diluyeron para producir una concentración nominal de 100 µg/ml. Los datos del ensayo de HPLC se muestran en la Tabla 12.

La muestra A se molió con 5% MCC. Antes de la filtración la D50 fue 2µm, después de la filtración (muestra B) la D50 fue 183 nm. Cuando la muestra B se sometió a ensayo, la concentración fue 9µg/ml indicando que el proceso de filtración retuvo poco naproxeno. Una segunda molienda (muestra C) se emprendió sin MCC. La D50 fue 160 nm como se podría esperar. Después de la filtración (muestra D) el tamaño de partícula estuvo sin cambio indicando que si el proceso de filtración removió algo de naproxeno entonces se removió en una manera uniforme. Algo de la muestra C luego se molió con MCC por 1 minuto. Esto es bastante largo para incorporar la MCC en el polvo pero no bastante largo para afectar la distribución de tamaño de partícula. Se emprendieron dos moliendas. La muestra E incorporó 5% p/p de MCC en el polvo y la muestra F 9% p/p. Después de la incorporación de la MCC el tamaño de partícula incrementó dramáticamente. Estas muestras luego se filtraron (muestras E y F) y el tamaño se volvió a medir. Después de la filtración, el tamaño de partícula es el mismo como la muestra C la cual

fue el material de partida. El ensayo de las muestras E-H indica que la filtración no remueve algo de naproxeno de cualquier importancia. La combinación de tamaño de partícula y datos de ensayo claramente muestra que el material tal como MCC puede ser fácilmente y exitosamente removido permitiendo que sea medido el tamaño de partícula verdadero del activo.

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

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

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

J	89
K	91
L	84

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

Ejemplo 13: Manufactura de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam (7.5 mg)

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

Ejemplo 14: Velocidad de disolución de Nanoformulación de Meloxicam

En este ejemplo, la velocidad de disolución se comparó entre una nanoformulación de 7.5 mg de esta invención (Ejemplo 13), y dos productos de referencia comercial Tabletas de Mobicox® de 7.5 mg y Cápsulas de Mobic® de 7.5 mg

(Ambos de Boehringer Ingelheim). La disolución se realizó usando el Aparato II USP (álabes) de acuerdo con USP <711>. El medio de disolución fue amortiguador de fosfato 10 mM (pH 6.1) con 0.1% p/p de lauril sulfato de sodio (500 ml a 37°C). El aparato se agitó a 50 rpm. Se tomaron muestras en varios puntos temporales desde 5 a 60 minutos. Para cada muestra se tomó 1 mL, se filtró a través de un filtro de 0.45 µm y se analizó por HPLC usando una longitud de onda de detección de 362 nm. Los datos en la Tabla 14a posterior reportan el porcentaje disuelto de la cantidad de activo en cada artículo de prueba, para los puntos temporales especificados.

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

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

Los resultados demuestran que las cápsulas de meloxicam molido se disuelven más rápidamente y más completamente que el meloxicam de referencia comercial. Aquellos de experiencia en el arte fácilmente apreciarán las ventajas conferidas por la disolución más rápida -- más agente activo está disponible en cualquier punto temporal. Dicho de otra manera, una cantidad igual de meloxicam disuelto se puede obtener con una cantidad de dosificación inicialmente menor de meloxicam molido, como lo opuesto a la dosis inicial grande requerida para que el meloxicam de referencia alcance la misma cantidad de meloxicam disuelto. Adicionalmente, como los resultados lo hacen claro, el meloxicam de referencia no logra disolución completa aún por el punto temporal final, mientras que el meloxicam molido logra más de 82% de disolución dentro de 20 minutos, y alcanza alrededor de 90% por el punto temporal de 60 minutos. De nuevo, una dosis menor de meloxicam molido produce una cantidad de meloxicam disuelto para la cual una dosis más grande de meloxicam de referencia podría ser requerida igual.

Ejemplo 15: Biodisponibilidad del meloxicam molido

Este ejemplo describe un Estudio de Biodisponibilidad Relativa, Cruzado de Cinco Vías, de Dosis Única de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg en Sujetos Saludables bajo Condiciones de Ayuno y con

Alimento.

El estudio farmacocinético descrito en este Ejemplo utilizó Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam manufacturadas como se describe en el Ejemplo 13 y Cápsulas de Mobic® de 7.5 mg como una referencia.

Objetivos:

1) Determinar la velocidad y grado de absorción de una formulación de cápsula de prueba de 7.5 mg de meloxicam en comparación con una cápsula de referencia de 7.5 mg después de la administración de una dosis única a sujetos saludables bajo condiciones de ayuno.

2) Determinar la velocidad y grado de absorción de una formulación de cápsula de prueba de 7.5 mg de meloxicam en comparación con una cápsula de referencia de 7.5 mg después de la administración de una dosis única a sujetos saludables bajo condiciones con alimento.

3) Determinar el efecto del alimento en la velocidad y grado de absorción de una dosis única de las formulaciones de prueba y referencia de 7.5 mg de meloxicam administradas a sujetos saludables.

Metodología:

El estudio clínico fue un estudio de biodisponibilidad relativa, cruzado, de 4 tratamientos, de 4

períodos, abierto, aleatorizado, de dosis única, de centro único de formulaciones de meloxicam bajo condiciones con alimento y en ayuno en sujetos saludables. Cada sujeto recibió dos diferentes formulaciones de meloxicam, en el estado tanto con alimento como en ayuno (es decir, cuatro dosis cada una separada por al menos 7 días). El estudio analítico utilizó un método de HPLC/UV validado para la determinación de meloxicam en muestras de plasma.

Número de sujetos (Planificados y Analizados):

Se planeó reclutar a 16 sujetos para inscribir 14 sujetos en el estudio. Se seleccionaron diecisiete sujetos y 14 sujetos se inscribieron en el estudio. Trece sujetos cumplieron todos los cuatro períodos del estudio después un sujeto se retiró durante el Período 3. Las muestras de plasma de 14 sujetos se analizaron para meloxicam.

Diagnóstico y Criterios Principales para la Inclusión:

Los sujetos fueron voluntarios hombres y mujeres saludables, edades de 18 a 55 años, con un BMI en el intervalo de 18-30 kg/m^2, quiénes cumplieron todos los criterios de inclusión.

Producto de Prueba, Dosis y Modo de Administración:

El producto de Prueba fue una cápsula que contiene

7.5 mg de nanoformulación de meloxicam. Una cápsula se administró oralmente a cada sujeto en dos ocasiones - una con sujetos en ayuno y una después que los sujetos consumieron una comida alta en grasa.

Duración del Tratamiento:

Una dosis única del producto de Prueba y Referencia se administró a cada sujeto en cuatro ocasiones separadas por al menos 7 días.

Producto de Referencia, Dosis, Modo de Administración, y Número de Lote:

El producto de Referencia fue una cápsula que contiene 7.5 mg de meloxicam (Mobic®, número de lote 0882268), vendido en Australia por Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Una cápsula se administró oralmente a cada sujeto en dos ocasiones - una con sujetos en ayuno y una después que los sujetos consumieron una comida alta en grasa.

Criterios de Evaluación:

Parámetros farmacocinéticos:

C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-t)}$, y $AUC_{(0-\infty)}$ de meloxicam.

Seguridad:

Eventos adversos reportados.

Métodos Estadísticos: El análisis primario para este estudio fue la construcción del intervalo de confidencia de 90% para las relaciones de áreas de prueba a referencia de media geométrica de meloxicam ($AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$) y C_{max}. Los procedimientos de Modal Lineal General (GLM) se usaron para analizar los valores de $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, y C_{max} transformados por logaritmo natural usando SAS versión 9.1. El modelo incluyó efectos principales para secuencia, sujeto anidado dentro de la secuencia, ayuno, formulación anidada dentro del ayuno, y período anidado dentro del ayuno. Los valores de las medias de mínimos cuadrados y error estándar medio de los análisis GLM se usaron para construir los intervalos de confidencia de 90% para las evaluaciones de biodisponibilidad relativa. La herramienta de Diseño Cruzado de WinNonlin se utilizó para probar las diferencias entre las formulaciones con respecto al T_{max} (Prueba de Wilcoxon).

Resultados de farmacocinética: Se muestra en las figuras 13A y 13B un resumen de los parámetros de la farmacocinética y un análisis estadístico del meloxicam en alimentación y ayuno.

Resultados de Seguridad:

Del total de 18 eventos adversos reportados en el

estudio, ninguno fue valorado como definitivamente o probablemente relacionado con el fármaco de estudio. Seis fueron evaluados como posiblemente relacionados con el fármaco de estudio y uno fue evaluado como remotamente relacionado con el fármaco de estudio. De los 6 que fueron evaluados como posiblemente relacionados con el fármaco de estudio, 3 ocurrieron después de tomar la formulación de Prueba y 3 ocurrieron después de tomar la formulación de Referencia. No pareció haber alguna diferencia entre la incidencia de eventos adversos experimentados con dos formulaciones.

Conclusión:

El producto de Prueba (cápsula de meloxicam de 7.5 mg manufacturada por iCeutica Pty Ltd) y el producto de Referencia (cápsula de meloxicam de 7.5 mg [Mobic®] vendido en Australia por Boehringer Ingelheim Pty Ltd) mostraron ser bioequivalentes en términos de la cantidad de meloxicam absorbido tanto bajo condiciones en ayuno como con alimento. Sin embargo, bajo condiciones en ayuno, la velocidad de absorción del Producto de Prueba fue mayor que aquella del Producto de Referencia. No pareció haber diferencias sustantivas entre los eventos adversos experimentados con las dos formulaciones.

Ejemplo 16: Eficacia y seguridad del meloxicam molido

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

El estudio de eficacia fase II descrito en este ejemplo usa Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg, manufacturadas como se describe en el Ejemplo 14, y se conduce de conformidad con el siguiente protocolo.

OBJETIVOS:

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

NÚMERO DE SUJETOS:

Inscripción planificada (y/o terminación):

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

POBLACIÓN DE SUJETOS:

Criterios de Inclusión:

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

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

reproductivo (definido como postmenopausia por al menos 1 año o quirúrgicamente estéril [ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral, o histerectomía]) o que práctica 1 de los siguientes métodos médicamente aceptables de control de natalidad:

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

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

c. Dispositivo intrauterino (DIU).

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

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

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

requerimientos del estudio.

9. Debe firmar y fechar voluntariamente un formato de consentimiento informado (ICF) que es aprobado por un Consejo de Revisión Institucional (IRB) previo a la conducción de cualquier procedimiento del estudio.

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

Criterios de Exclusión:

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

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

cuidadosamente); o hipersensibilidad, alergia, o reacción significativa a medicinas sulfamida (incluyendo sulfonamida), ingredientes del fármaco de estudio, o cualquiera de otros fármacos usados en el estudio incluyendo anestésicos y antibióticos que se pueden requerir en el día de la cirugía.

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

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

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

5. Tiene una enfermedad cardiaca, respiratoria,

neurológica, inmunológica, hematológica, o renal inestable clínicamente significativa o cualquier otra afección que, en la opinión del investigador, podrá comprometer el bienestar del sujeto, capacidad de comunicarse con el personal del estudio, o de otra manera contraindicar la participación en el estudio.

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

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

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

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

sustancia farmacológica.

10. Es considerado por el investigador, por cualquier razón (incluyendo, pero no limitado a, los riesgos descritos como precauciones, advertencias, y contraindicaciones en la versión actual del Manual del Investigador [IB] para Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam), que es un candidato inadecuado para recibir el fármaco de estudio.

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

12. Tiene una enfermedad renal o hepática significativa, como se indica por la evaluación de laboratorio clínico (resultados ≥ 3 veces el límite superior de lo normal [ULN] para cualquier prueba de función hepática, incluyendo aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa

[ALT], y lactato deshidrogenasa, o creatinina≥1.5 veces el ULN) o tiene cualquiera de los hallazgos de laboratorio clínicamente significativos en la selección que en la opinión del investigador contraindican la participación en el estudio.

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

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

DISEÑO:

Este es un estudio controlado por activo y placebo, de grupo paralelo, de dosis única, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam a las dosis de 7.5 mg y 15 mg (1 x cápsula de 75 mg y 2 x cápsula de 7.5 mg) en sujetos con dolor dental post-operatorio. Los sujetos elegibles completarán todos los procedimientos de selección dentro de 28 días antes de la cirugía.

En la selección, los sujetos proporcionarán consentimiento informado por escrito para participar en el

estudio antes de que se complete cualquiera de las evaluaciones o procedimientos específicos del protocolo. En el Día 1, los sujetos quiénes continúan siendo elegibles para la participación en el estudio después de completar las evaluaciones y procedimientos de selección se someterán a la extracción de 2 o más terceros molares. Al menos 1 de los terceros molares debe ser un molar mandibular completamente o parcialmente impactado al hueso. Si solamente son removidos 2 molares, entonces deben ser ipsilaterales. Todos los sujetos recibirán anestesia local (2% lidocaína con 1:100,000 epinefrina). Se permitirá óxido nitroso a la discreción del investigador. Los sujetos quiénes experimentan intensidad de dolor moderado a severo (un registro de ≥50 mm en un VAS d e 100 mm) dentro de 6 horas después de la cirugía y quiénes continúan cumpliendo todos los criterios de entrada en el estudio serán aleatorizados en una relación 1:1:1:1 para recibir 1 dosis oral de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam (7.5 mg o 15 mg), cápsulas de celexocib (400 mg), o placebo. El fármaco de estudio será administrado por una tercera persona dosificadora, al descubierto quién no conducirá algunas evaluaciones de eficacia o seguridad.

Los sujetos evaluarán su intensidad de dolor de valor basal (VAS) antes de recibir el fármaco de estudio (predosis, Tiempo 0) y su intensidad de dolor (VAS) y alivio de dolor (escala categórica de 5 puntos) en los siguientes

puntos temporales: 15, 30, y 45 minutos y 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 12 horas después del Tiempo 0; e inmediatamente antes de la primera dosis de medicación de rescate. Se utilizará el método de 2 cronómetros para registrar el tiempo de alivio de dolor perceptible y tiempo de alivio de dolor significativo, respectivamente. Los sujetos completarán una evaluación global de fármaco de estudio 12 horas después del Tiempo 0 o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate (cualquiera que ocurra primero). Los signos vitales serán registrados después que el sujeto ha estado en posición sentada por 5 minutos en los siguientes tiempos: antes de la cirugía, antes del Tiempo 0, 12 horas después del Tiempo 0, y/o inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate. Los eventos adversos (AEs) serán monitoreados y registrados desde el momento de la firma del ICF hasta la Visita de Seguimiento (o Visita de Terminación Temprana). Durante las 12 horas después del Tiempo 0, los sujetos completarán las evaluaciones de eficacia y seguridad. Los sujetos permanecerán en el lugar del estudio durante la noche y serán dados de alta en la mañana del Día 2. En el alta del lugar del estudio, a los sujetos se les dará un diario para registrar los medicamentos concomitantes tomados y AEs experimentados después del alta.

El acetaminofeno (1000 mg) será permitido como el medicamento de rescate inicial. Los sujetos serán alentados a

esperar al menos 60 minutos después de recibir el fármaco de estudio antes de tomar el medicamento de rescate. El medicamento de rescate analgésico adicional se puede administrar a la discreción del investigador si el medicamento de rescate especificado por el protocolo se considera inadecuado. A los sujetos no se les permite tomar medicamento (excepto anticonceptivos hormonales, vitaminas, suplementos nutricionales, y fármaco de estudio) dentro de 5 vidas medias (o, si la vida media es desconocida, dentro de 48 horas) antes de la dosificación con fármaco de estudio hasta el alta del estudio (Día 2). Otras restricciones incluyen las siguientes: está prohibido tomar alcohol desde 24 horas antes de la cirugía hasta la dada de alta en el Día 2; nada por vía oral (NPO) desde la media noche antes de la cirugía hasta 1 hora después de la cirugía; solamente se permiten líquidos claros partiendo 1 hora después de la cirugía hasta 1 hora después de la dosificación; y adelanto de la dieta 1 hora después de la dosificación de acuerdo con la práctica estándar.

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

FÁRMACO DE ESTUDIO:

Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg para administración oral a las dosis de 7.5 mg (1 x cápsula de 7.5 mg) y 15 mg (2 x cápsula de 7.5 mg).

PRODUCTOS DE REFERENCIA:

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

Placebo

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

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

Una Cápsula de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5mg y 1 cápsula de placebo

Dos Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5mg

Dos cápsulas de celecoxib de 200 mg

Dos cápsulas de placebo

DURACIÓN DEL ESTUDIO:

Hasta aproximadamente 5 semanas para cada sujeto, incluyendo un período de selección de 4 semanas y una Visita

de Seguimiento posterior al tratamiento aproximadamente 1 semana después de la dosificación con el fármaco de estudio.

LUGARES O PAÍSES DE INVESTIGACIÓN:

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

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO:

Criterios de valoración de Eficacia:

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

Los criterios de valoración secundarios son los siguientes:

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

0 a 8 horas (VASSPID-8), y durante 0 a 12 horas (VASSPID-12) después del Tiempo 0.

- Diferencia de intensidad y alivio de dolor sumada (suma de TOTPAR y VASSPID [SPRID]) durante 0 a 4 horas (SPRID-4), durante 0 a 8 horas (SPRID-8), y durante 0 a 12 horas (SPRID-12) después del Tiempo 0.
- Registro de alivio de dolor en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Alivio de dolor pico.
- Tiempo al alivio de dolor pico.
- Tiempo al primer alivio de dolor perceptible.
- Tiempo al alivio de dolor significativo.
- Proporción de sujetos que usan medicamento de rescate.
- Tiempo al primer uso de medicamento de rescate (duración de analgesia).
- Evaluación global del paciente del fármaco de estudio.

Criterios de Valoración de Seguridad:

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

RESUMEN DE MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Poblaciones de Análisis:

Las poblaciones de análisis incluyen las siguientes:

- La población de intención de tratar (ITT) consistirá de todos los sujetos quiénes son tratados con el fármaco de estudio y quiénes tienen al menos 1 evaluación de alivio de dolor después del Tiempo 0. La población de ITT es la población primaria para el análisis de eficacia.
- La población según el protocolo (PP) consistirá de todos los sujetos de ITT quiénes permanecen en el estudio por al menos 12 horas de tratamiento y quiénes no incurren en una violación de protocolo mayor que podría desafiar la validez de sus datos. Esta población será utilizada para evaluar la sensibilidad del análisis de eficacia primaria.
- La población de seguridad incluirá todos los sujetos quiénes son tratados con el fármaco de estudio. La población de seguridad es la población para todas las evaluaciones de seguridad.

Características del Sujeto:

Las características demográficas y de valor basal (incluyendo edad, sexo, raza, peso, altura, BMI, historial médico, duración de la cirugía, y valores basales de

variables de eficacia) serán resumidas para cada grupo de tratamiento y para la población en general por estadísticas descriptivas. No se realizarán análisis estadísticos formales.

Análisis de Eficacia:

La hipótesis nula en este estudio es que TOTPAR-12 para placebo es igual a TOTPAR-12 para las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 15 mg (2 x cápsulas de 7.5 mg). Se analizará usando modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), los cuales incluyen el efecto del tratamiento y covariantes significativas. El efecto de las covariantes potenciales, tales como sexo, intensidad de dolor de valor basal, y clasificación de trauma quirúrgico, se evaluarán usando modelos de ANCOVA apropiados. El análisis se basará en una prueba de 2 lados como el nivel de significancia de 0.05.

Otras comparaciones entre los regímenes de tratamiento, incluyendo las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg contra placebo y cápsulas de celecoxib de 400 mg contra placebo serán consideradas secundarias. Ningún ajuste de valor P se hará para múltiples criterios de valoración o múltiples comparaciones. Cada criterio de valoración de eficacia será resumido descriptivamente por grupo de tratamiento.

Para criterios de valoración secundarios continuos

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

Para los criterios de valoración secundarios ordinales tal como alivio de dolor en cada punto temporal programado, alivio de dolor pico, y evaluación global del fármaco de estudio, se proporcionarán resúmenes descriptivos para incluir el número y porcentaje de sujetos con cada categoría para cada grupo de tratamiento. Se proporcionarán valores *P* nominales de las pruebas exactas de Fisher (o pruebas chi-cuadrado, como sea apropiado) que comparan el grupo de placebo con otros grupos de tratamiento, pero no se extraerán inferencias estadísticas formales sobre la base de estas pruebas.

Para cada criterio de valoración de tiempo para el evento, se utilizará el método de Kaplan-Meier para evaluar el efecto del tratamiento. El tiempo al comienzo de analgesia (medido como el tiempo al alivio de dolor perceptible

confirmado por el alivio de dolor significativo) se basará en los datos colectados usando el método de 2 cronómetros. El tiempo al comienzo de analgesia se censuró por la derecha a 12 horas para sujetos quiénes no experimentaron tanto alivio de dolor perceptible como alivio de dolor significativo durante el intervalo de 12 horas después del Tiempo 0. La tabla de resumen proporcionará el número de sujetos analizados, el número de sujetos censurados, estimaciones para los cuartiles, e intervalos de confidencia de 95% (CIs) para la mediana estimada y las estimaciones medias restringidas. Los valores *P* de las pruebas de rango logarítmico o Wilcoxon (como sea apropiado) también se usarán para examinar el efecto del tratamiento. Los modelos de riesgo proporcional a Cox se usarán para explorar tales covariantes potenciales como sexo, intensidad de dolor de valor basal, y clasificación de trauma quirúrgico, si es apropiado.

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

un fármaco del estudio.

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

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

Para sujetos quiénes toman alguna dosis de medicamento de rescate, se ignorarán las mediciones subsecuentes después de la primera dosis de medicamento de rescate. En su lugar, todas las evaluaciones programadas después de la primera dosis de medicamento de rescate se imputarán usando BOCF, usando la observación de valor basal

tomada antes del Tiempo 0. Los puntos de datos ausentes únicos serán imputados usando interpolación lineal, si no ocurren al final del estudio. Para otras condiciones antes de la terminación temprana o medicamento de rescate, los datos ausentes serán imputados usando LOCF.

Análisis de Seguridad:

Los listados de datos serán proporcionados para datos de seguridad específicos del protocolo. El Diccionario Médico para las Actividades Regulatorias (MedDRA) (versión 9.1 o mayor) se utilizará para clasificar todos los AEs con respecto a la clase de órgano de sistema y término preferido. Los resúmenes de evento adverso incluirán solamente TEAEs, los cuales serán resumidos para cada grupo de tratamiento. La prueba exacta de 2 lados de Fisher se utilizará para comparar las velocidades de ocurrencia entre los grupos de Cápsula de Nanoformulación de Meloxicam y placebo para todos los TEAEs.

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

estadísticas formales.

Tamaño de la Muestra:

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

	A	B[a]						J	K
		C	D						
			E	F	G	H	I		
Consentimiento Informado por Escrito	X								
Asignar un número de selección	X								
Criterios de inclusión/exclusión	X	X							
Demografía	X								
Historial Médico	X	X[b]							
Examen Físico	X								X
Signos vitales	X	X	X				X		X
Altura, peso, y BMI	X								
Pruebas de laboratorio clínico (hematología, química, análisis de orina)	X								
Prueba de embarazo para sujetos femeninos de potencial reproductivo	X	X							
Análisis farmacológico en orina	X	X							
Prueba de analizador de aliento para alcohol		X							
Radiografía oral[f]	X								
Revisar restricciones del estudio con el sujeto	X								
Intensidad de dolor (VAS)[g]			X		X	X	X		
Aleatorización			X						
Dosificación con el fármaco de estudio				X					
Evaluación con cronómetro				X					
Alivio de dolor (escala categórica de 5 puntos)[g]					X	X	X		
Evaluación global del fármaco de estudio[i]							X		

000192

Medicamentos concomitantes		X[b]	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos[c]		X	X	X	X	X	X	X	X
Distribuir medicamento de rescate/medicamentos para el dolor								X	
Colectar medicamento de rescate/medicamentos para el dolor no usados									X
Distribuir/colectar diario al sujeto								X	X
Alta del lugar del estudio								X	

Tabla 16a. Programa de Eventos

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

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

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

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

[c] Un examen físico completo (excluyendo el examen

genitourinario) será realizado en la selección. Una evaluación física confirmatoria abreviada, que incluye un examen de la boca y cuello del sujeto, será realizada en la visita de Seguimiento (o visita de Terminación Temprana).

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

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

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

[g] Las evaluaciones de dolor serán llevadas a cabo a los 15, 30, y 45 minutos y 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 12 horas después del Tiempo 0 e inmediatamente antes de la primera dosis de medicamento de rescate. La intensidad de dolor también será evaluada predosis. En cada punto

temporal de evaluación, la evaluación de intensidad de dolor será completada primero y la evaluación de alivio de dolor será completada en segundo lugar. Los sujetos no serán capaces de comparar sus respuestas con sus respuestas previas.

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

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

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

Ejemplo 17: Eficacia y seguridad del meloxicam molido

Este Ejemplo describe un estudio aleatorizado, Fase II de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam contra cápsulas o tabletas de meloxicam comerciales para el

tratamiento de dolor e inflamación asociados con osteoartritis o artritis reumatoide.

El estudio de eficacia fase II descrito en este ejemplo usa Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg, manufacturadas como se describe en el Ejemplo 14, y se conduce de conformidad con el siguiente protocolo.

OBJETIVOS:

El objetivo primario de este estudio es evaluar el tiempo para el comienzo de analgesia para Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam en comparación con la formulación estándar de meloxicam en sujetos con dolor e inflamación asociados con osteoartritis o artritis reumatoide. El objetivo secundario de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad analgésica de las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam en comparación con las tabletas o cápsulas de meloxicam comerciales.

NÚMERO DE SUJETOS:

Inscripción planificada (y/o terminación): Aproximadamente 200 sujetos (100 en cada grupo de tratamiento) serán inscritos.

POBLACIÓN DE SUJETOS:

Criterios de Inclusión:

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

11. Es hombre o mujer ≥18 y ≤80 años de edad.
12. Actualmente está tomando tabletas o cápsulas de meloxicam comerciales o cápsulas para el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.
13. Tiene un peso corporal d≥45 kg y un índice de masa corporal (BMI) ≤35 kg/m^2.
14. Si es mujer y con potencial reproductivo, no está en lactancia materna y no embarazada (tiene resultados de prueba negativa de embarazo en la selección [suero] y en el día de la cirugía previo a la cirugía [orina]).
15. Si es mujer, ya sea no está con potencial reproductivo (definido como postmenopausia por al menos 1 año o quirúrgicamente estéril [ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral, o histerectomía]) o que práctica 1 de los siguientes métodos médicamente aceptables de control de natalidad:
    a. Métodos hormonales tales como anticonceptivos orales, implantables, inyectables o transdérmicos por un mínimo de 1 ciclo completo (con base en el período de ciclo menstrual usual del sujeto) antes

de la administración del fármaco de estudio.

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

c. Dispositivo intrauterino (DIU).

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

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

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

18. Debe firmar y fechar voluntariamente un formato de consentimiento informado (ICF) que es aprobado por un Consejo de Revisión Institucional (IRB) previo a la conducción de cualquier procedimiento del estudio.

19. Está dispuesto y es capaz de cumplir con los requerimientos del estudio, completar las evaluaciones de dolor, y volver para el seguimiento 7 ± 2 días después de la terminación del estudio.

Criterios de Exclusión:

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

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

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

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

000189

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

19. Tiene una enfermedad cardiaca, respiratoria, neurológica, inmunológica, hematológica, o renal inestable clínicamente significativa o cualquier otra afección que, en la opinión del investigador, podrá comprometer el bienestar del sujeto, capacidad de comunicarse con el personal del estudio, o de otra manera contraindicar la participación en el estudio.

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

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

22. Tiene un historial de evento gastrointestinal (GI)

000200

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

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

24. Es considerado por el investigador, por cualquier razón (incluyendo, pero no limitado a, los riesgos descritos como precauciones, advertencias, y contraindicaciones en la versión actual del Manual del Investigador [IB] para Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam), que es un candidato inadecuado para recibir el fármaco de estudio.

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

000201

problema médico relevante.

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

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

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

DISEÑO:

Este es un estudio fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam a las dosis de 7.5 mg y 15 mg (1 x cápsula de 75 mg y 2 x cápsula

000202

de 7.5 mg) en sujetos con dolor e inflamación asociados con osteoartritis o artritis reumatoide. Los sujetos elegibles completarán todos los procedimientos de selección dentro de 28 días antes del inicio de la dosificación.

Los sujetos evaluarán su intensidad de dolor de valor basal (VAS) antes de recibir el fármaco de estudio (predosis, Tiempo 0) y su intensidad de dolor (VAS) y alivio de dolor (escala categórica de 5 puntos) en puntos temporales apropiados después del Tiempo 0.

FÁRMACO DE ESTUDIO:

Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg para administración oral a las dosis de 7.5 mg (1 x cápsula de 7.5 mg) y 15 mg (2 x cápsula de 7.5 mg).

PRODUCTOS DE REFERENCIA:

Cápsulas o tabletas de meloxicam de 7.5 mg comercialmente disponibles.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

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

Una Cápsula de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5mg y 1 cápsula de placebo

Dos Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de

7.5mg

Una cápsula o tableta de meloxicam de 7.5 mg comercialmente disponible y una cápsula de placebo

Dos cápsulas o tabletas de meloxicam de 7.5 mg comercialmente disponibles

DURACIÓN DEL ESTUDIO:

Hasta aproximadamente 12 semanas para cada sujeto, incluyendo un período de selección de 4 semanas y una Visita de Seguimiento posterior al tratamiento aproximadamente 1 semana después de la dosificación con el fármaco de estudio.

LUGARES O PAÍSES DE INVESTIGACIÓN:

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

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO:

Criterios de valoración de Eficacia:

El criterio de valoración de eficacia primaria es el tiempo para el comienzo de analgesia (medido como el tiempo al alivio de dolor perceptible confirmado por el alivio de dolor significativo).

Los criterios de valoración secundarios son los siguientes:

- la suma del alivio de dolor total (TOTPAR) durante 0 a 12 horas (TOTPAR-12) después del Tiempo 0.

- TOTPAR durante 0 a 4 horas (TOTPAR-4) y durante 0 a 8 horas (TOTPAR-8) después del Tiempo 0.
- Diferencia de intensidad de dolor de VAS (VASPID) en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Registro de intensidad de dolor de VAS en cada punto temporal programado.
- Diferencia de intensidad de dolor sumada de VAS (VASSPID) durante 0 a 4 horas (VASSPID-4), durante 0 a 8 horas (VASSPID-8), y durante 0 a 12 horas (VASSPID-12) después del Tiempo 0.
- Diferencia de intensidad y alivio de dolor sumada (suma de TOTPAR y VASSPID [SPRID]) durante 0 a 4 horas (SPRID-4), durante 0 a 8 horas (SPRID-8), y durante 0 a 12 horas (SPRID-12) después del Tiempo 0.
- Registro de alivio de dolor en cada punto temporal programado después del Tiempo 0.
- Alivio de dolor pico.
- Tiempo al alivio de dolor pico.
- Tiempo al primer alivio de dolor perceptible.
- Tiempo al alivio de dolor significativo.
- Proporción de sujetos que usan medicamento de rescate.
- Tiempo al primer uso de medicamento de rescate

(duración de analgesia).

- Evaluación global del paciente del fármaco de estudio.

Criterios de Valoración de Seguridad:

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

RESUMEN DE MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Poblaciones de Análisis:

Las poblaciones de análisis incluyen las siguientes:

- La población de intención de tratar (ITT) consistirá de todos los sujetos quiénes son tratados con el fármaco de estudio y quiénes tienen al menos 1 evaluación de alivio de dolor después del Tiempo 0. La población de ITT es la población primaria para el análisis de eficacia.
- La población según el protocolo (PP) consistirá de todos los sujetos de ITT quiénes permanecen en el estudio por al menos 12 horas de tratamiento y quiénes no incurren en una violación de protocolo mayor que podría desafiar la validez de sus datos. Esta población será utilizada para evaluar la

000206

sensibilidad del análisis de eficacia primaria.

- La población de seguridad incluirá todos los sujetos quiénes son tratados con el fármaco de estudio. La población de seguridad es la población para todas las evaluaciones de seguridad.

Características del Sujeto:

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

Análisis de Eficacia:

La hipótesis nula en este estudio es que el tiempo para el comienzo de analgesia para meloxicam de 15 mg comercialmente disponible es igual al tiempo para el comienzo de analgesia para las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 15 mg (2 x cápsulas de 7.5 mg). Se analizará usando modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), los cuales incluyen el efecto del tratamiento y covariantes significativas. El efecto de las covariantes potenciales, tales como sexo e intensidad de dolor de valor basal, se evaluarán usando modelos de ANCOVA apropiados. El análisis se

basará en una prueba de 2 lados como el nivel de significancia de 0.05.

Otras comparaciones entre los regímenes de tratamiento, incluyendo las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam de 7.5 mg contra tabletas o cápsulas de meloxicam de 7.5 mg comercialmente disponibles serán consideradas secundarias. Ningún ajuste de valor P se hará para múltiples criterios de valoración o múltiples comparaciones. Cada criterio de valoración de eficacia será resumido descriptivamente por grupo de tratamiento.

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

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

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

Para cada criterio de valoración de tiempo para el evento, se utilizará el método de Kaplan-Meier para evaluar el efecto del tratamiento. El tiempo al comienzo de analgesia (medido como el tiempo al alivio de dolor perceptible confirmado por el alivio de dolor significativo) se basará en los datos colectados usando el método de 2 cronómetros. El tiempo al comienzo de analgesia se censuró por la derecha a 12 horas para sujetos quiénes no experimentaron tanto alivio de dolor perceptible como alivio de dolor significativo durante el intervalo de 12 horas después del Tiempo 0. La tabla de resumen proporcionará el número de sujetos analizados, el número de sujetos censurados, estimaciones para los cuartiles, e intervalos de confidencia de 95% (CIs) para la mediana estimada y las estimaciones medias restringidas. Los valores *P* de las pruebas de rango logarítmico o Wilcoxon (como sea apropiado) también se usarán para examinar el efecto del tratamiento. Los modelos de riesgo proporcional a Cox se usarán para explorar tales

covariantes potenciales como sexo E intensidad de dolor de valor basal, si es apropiado.

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

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

Para sujetos quiénes se retiran del estudio debido a razones diferentes de la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco de estudio, las observaciones ausentes para la intensidad de dolor y alivio de dolor se imputarán usando última observación llevada a cabo (LOCF). La

imputación de LOCF se aplicará en lugar de todas las evaluaciones programadas después del tiempo de terminación temprana debido a razones diferentes de la falta de eficacia o un AE/intolerancia al fármaco.

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

Análisis de Seguridad:

Los listados de datos serán proporcionados para datos de seguridad específicos del protocolo. El Diccionario Médico para las Actividades Regulatorias (MedDRA) (versión 9.1 o mayor) se utilizará para clasificar todos los AEs con respecto a la clase de órgano de sistema y término preferido. Los resúmenes de evento adverso incluirán solamente TEAEs, los cuales serán resumidos para cada grupo de tratamiento. La prueba exacta de 2 lados de Fisher se utilizará para comparar

las velocidades de ocurrencia entre los grupos de tabletas o cápsulas de meloxicam comercialmente disponibles y Cápsula de Nanoformulación de Meloxicam para todos los TEAEs.

Tamaño de la Muestra:

El tamaño de muestra será suficiente para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las Cápsulas de Nanoformulación de Meloxicam y tabletas o cápsulas de meloxicam comercialmente disponibles en el criterio de valoración de eficacia primaria.

REIVINDICACIONES

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

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

en donde el material biológicamente activo es meloxicam.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800

nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

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

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

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

c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

5. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el Dx de la distribución de tamaño partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el período de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos

y 90 minutos, entre 10 minutos y 1 hora, entre 10 minutos y 45 minutos, entre 10 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 20 minutos, entre 2 minutos y 10 minutos, entre 2 minutos y 5 minutos, entre 1 minuto y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, y entre 1 minuto y 5 minutos.

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

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cantidad total combinada de material biológicamente activo y matriz de trituración en el molino en cualquier tiempo proporcionado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o

más materiales en cualquier proporción, en donde el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de

amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de

ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-

hidroxietil)tallowalquilaminas.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p y la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

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

a. lactosa monohidrato o lactosa monohidrato combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido

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

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

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

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

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

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

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

d. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

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

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

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

Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencén sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

g. xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de

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

Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

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

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

Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

j. Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;

000234

cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

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

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

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alquil sulfatos y otros tensioactivos de sulfato, aceite de ricino etoxilado, polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos y sales biliares.

14. El método de conformidad con las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de:

000238

lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperse 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un agente facilitador se usa o la combinación de agentes facilitadores se usa donde el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenadores, agentes lubricantes,

000239

edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 100% del tiempo de molienda total remanente, con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

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

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

cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que

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

b. 1000 nm (% <1000 nm);

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

c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

23. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el Dx de la distribución de tamaño de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

24. Una composición, caracterizada porque comprende partículas de meloxicam dispersadas en al menos dos materiales de trituración parcialmente molidos, en donde las partículas tienen al menos uno de

a. un tamaño de partícula mediano, como se mide en una base de número de partículas, es menor o igual a un tamaño seleccionado del grupo que consiste de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm; y

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

tamaño seleccionado del grupo que consiste de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque el Dx de la distribución de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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

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

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

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

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

sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

000247

de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

d. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;

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

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

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

3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-

hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

g. xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan

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

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

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

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

de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas. I

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

Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

j. Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de

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

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

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

28. La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 3-18% meloxicam, 0.5-5% lauril sulfato de sodio, y 77-97% lactosa monohidrato.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 7% meloxicam, 3% lauril sulfato de sodio, y 90% lactosa monohidrato.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque los materiales de trituración son al menos poloxámero 188, lecitina y manitol.

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

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

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

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

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

misma dosis.

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

37. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque la composición de meloxicam tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

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

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

39. Un método para tratar un humano con necesidad de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38.

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

41. Un método para manufacturar de una composición

farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

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

Figura 1A

000267

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

Figura 1B

000268

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

Figura 1C

000269

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

Figura 1D

000270

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

Figura 1E

000271

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

Figura 1F

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

Figura 1G

000273

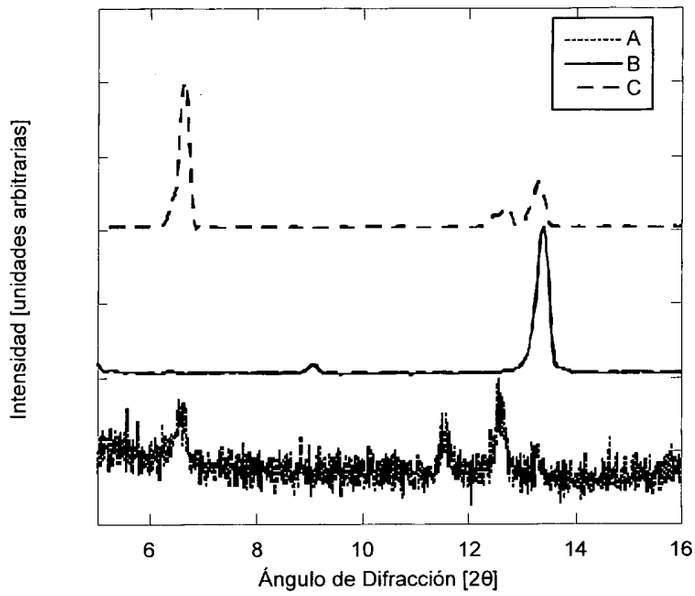

A
B
C
Intensidad [unidades arbitrarias]
6
8
10
12
14
16
Ángulo de Difracción [2θ]

Figura 1H

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

Figura 2A

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

Figura 3A

000275

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

Figura 4A

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

Figura 5A

000276

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

Figura 6A

000277

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

Figura 6B

12/22

000278

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

Figura 6C

000279

Muestra No.	Material activo				Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			2ª Matriz			Desintegrante			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	% v/v	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0										60	0.16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0													60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0				60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2							60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0										60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80													60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1							60	0.13	76	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PR	0.25	5	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.61	1				PR	8.04	5	2							97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5							20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E

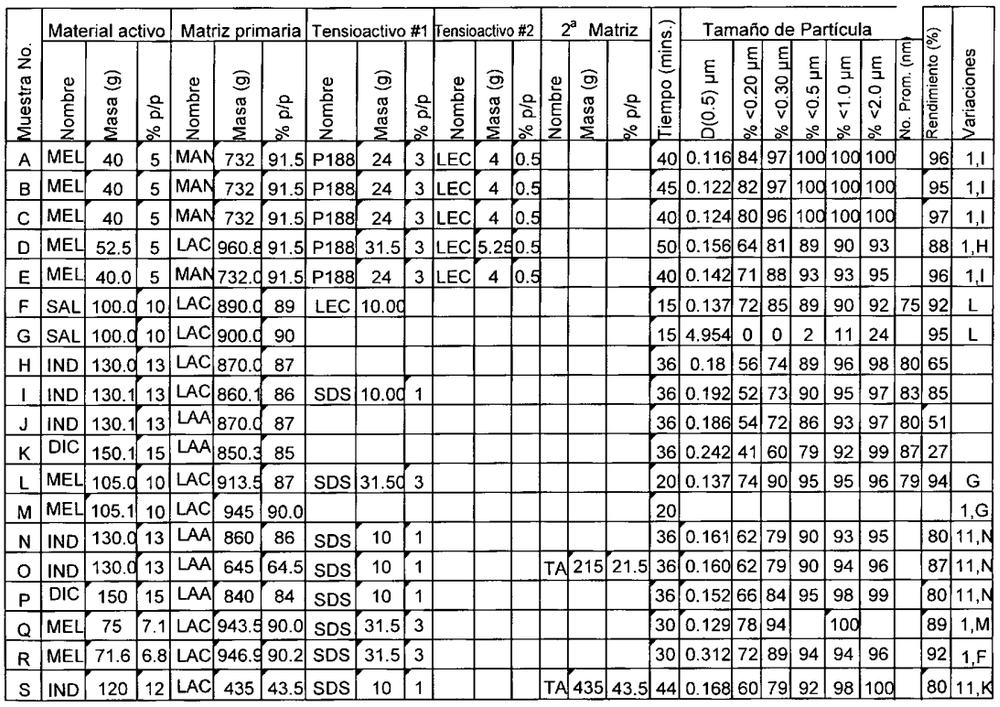
Figura 7A

000280

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

Figura 8A

000281



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

Figura 9A

000282

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

Figura 9B

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

Figura 10A

000284

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

Figura 11A

000285

Muestra No.	Material activo			Matriz primaria			Tensioactivo #1			Tensioactivo #2			Tiempo (mins.)	Tamaño de Partícula						Rendimiento (%)	Variaciones
	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p	Nombre	Masa (g)	% p/p		D(0.5) µm	% <0.20 µm	% <0.30 µm	% <0.5 µm	% <1.0 µm	% <2.0 µm		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	96	99	100		12
H	14F													0.2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

Figura 12A

000286

Producto de Prueba de 7.5 mg contra Producto de Referencia de 7.5 mg – Sujetos en Ayuno								
Parámetro Farmacocinético (Unidad)	Producto de Prueba 7.5 mg en Ayuno		Producto de Referencia 7.5 mg en Ayuno		Relación (Prueba/Referencia)		Intervalo de Confidencia de 90%	Diferencia de Formulación de valor p
	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica		
$AUC_{(0-t)}$ (hr · ng/mL)	19157 ± 6003	18397	17200 ± 4893	16608	1.114	1.108	1.065 to 1.152	0.0034
$AUC_{(0-\infty)}$ (hr · ng/mL)	24467 ± 12855	22399	25631 ± 16818	22654	0.955	0.989	0.925 to 1.057	0.8358
C_{max} (ng/mL)	1087 ± 222	1064	628 ± 149	612	1.731	1.739	1.598 to 1.890	<0.0001
T_{max} (hr)	2.00[a]	n/a	5.00[a]	n/a	n/a	n/a	n/a	0.002[b]
K_e (1/hr)	0.03999 ± 0.01412	n/a	0.03410 ± 0.01167	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
$T_{1/2}$ (hr)	19.49 ± 7.70	n/a	24.48 ± 15.46	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Figura 13A

000287

Producto de Prueba de 7.5 mg contra Producto de Referencia de 7.5 mg – Sujetos con Alimento								
Parámetro Farmacocinético (Unidad)	Producto de Prueba 7.5 mg con Alimento		Producto de Referencia 7.5 mg con Alimento		Relación (Prueba/Referencia)		Intervalo de Confidencia de 90%	Diferencia de Formulación de valor p
	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica	Media Aritmética ±SD	Media Geométrica		
$AUC_{(0-t)}$ (hr · ng/mL)	18591 ± 4615	18097	17902 ± 5088	17307	1.038	1.046	1.005 to 1.088	0.1960
$AUC_{(0-\infty)}$ (hr · ng/mL)	27707 ± 20402	24122	25441 ± 12881	23118	1.089	1.043	0.970 to 1.108	0.5320
C_{max} (ng/mL)	878 ± 203	859	736 ± 131	726	1.193	1.183	1.084 to 1.282	0.0282
T_{max} (hr)	5.00[a]	n/a	6.00[a]	n/a	n/a	n/a	n/a	0.053[b]
K_a (1/hr)	0.03406 ± 0.01045	n/a	0.03420 ± 0.01213	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
$T_{1/2}$ (hr)	24.89 ± 18.39	n/a	24.61 ± 15.93	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Figure 13B

000288

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 202229:TMS:CHS:ar	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/AU2010/000469	International filing date *(day/month/year)* 23 April 2010	Priority date *(day/month/year)* 24 April 2009

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

Int. Cl.

A61K 31/5415 (2006.01) ***A61K 9/14*** (2006.01) ***A61P 29/00*** (2006.01)

Applicant

ICEUTICA PTY LTD et al

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. [X] *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 22 sheets, as follows:
      - [X] sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      - [ ] sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

   b. [ ] *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:

[X]	Box No. I	Basis of the report
[ ]	Box No. II	Priority
[ ]	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
[ ]	Box No. IV	Lack of unity of invention
[X]	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
[ ]	Box No. VI	Certain documents cited
[ ]	Box No. VII	Certain defects in the international application
[X]	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 February 2011	Date of completion of this report 17 June 2011
Name and mailing address of the IPEA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized Officer **MAKIKO UMEHARA** AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 3142

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/AU2010/000469

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

[X] The international application in the language in which it was filed

[ ] A translation of the international application into ; which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- [ ] international search (under Rules 12.3(a) and 23.1 (b))
- [ ] publication of the international application (under Rule 12.4(a))
- [ ] international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

[ ] the international application as originally filed/furnished

[X] the description:

pages **1-84** as originally filed/furnished
pages* received by this Authority on with the letter of
pages* received by this Authority on with the letter of

[X] the claims:

pages as originally filed/furnished
pages* as amended (together with any statement) under Article 19
pages* **85-106** received by this Authority on **2 June 2011** with the letter of **2 June 2011**
pages* received by this Authority on with the letter of

[X] the drawings:

pages **1/22-22/22** as originally filed/furnished
pages* received by this Authority on with the letter of
pages* received by this Authority on with the letter of

[ ] a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. [ ] The amendments have resulted in the cancellation of:

- [ ] the description, pages
- [ ] the claims, Nos.
- [ ] the drawings, sheets/figs
- [ ] the sequence listing *(specify)*:

4. [ ] This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (*c-bis*)).

- [ ] the description, pages
- [ ] the claims, Nos.
- [ ] the drawings, sheets/figs
- [ ] the sequence listing *(specify)*:

5. [ ] This report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2(e)).

6. [ ] Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* *If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

000290

Box No. V **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	18, 27-30	YES
	Claims	1-17, 19-26, 31-41	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-41	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-41	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Following documents cited in the International Search Report have been considered:

D1: WO 2007/070851 A2
D2: WO 2004/060344 A2
D3: WO 2005/002542 A2
D4: WO 2006/041843 A2
D5: WO 2008/000042 A1

Full bibliographic details are given in the International Search Report.

The present application is directed to methods for producing particles of meloxicam using dry milling processes, compositions comprising meloxicam, compositions comprising meloxicam prepared by a dry milling processes and the use of these compositions in the treatment of subjects.

D1 discloses dry powder pharmaceutical formulations comprising milled blends of pharmaceutically active agents and excipients (abstract).

D2 discloses methods for making dry powder blend pharmaceutical formulations comprising deagglomerated microparticles (abstract).

D3 discloses nanoparticulate meloxicam formulation wherein the meloxicam particles of the composition have an effective average particle size of less than about 2000nm (abstract).

D4 discloses pharmaceutical dosage forms comprising meloxicam powder having a mean particle size of about 2 microns to about 25 microns and their use in the treatment of conditions such as inflammation, pain, fever and arthritis (abstract).

D5 discloses methods for the preparation of biologically active compounds in nanoparticulate form (abstract).

NOVELTY (N)

The subject matter of claims 19-23 is directed to a composition comprising meloxican, produced by the method of any one of claims 1-18 and the subject matter of claims 24-38 is directed to a composition comprising dry-milled particles of meloxicam dispersed in at least two partially dry-milled grinding materials. Where a claim defines a product in terms of the process by which the product is made, the claim is considered to be directed to the product *per se*. Such a claim lacks novelty if a prior art product, even if made by an undisclosed process, the

[continued in Supplemental Box I]

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 31-38 are not clear. They attempt to define the intended scope of the claims by desired results to be achieved, such as improved pharmacokinetics and/or dynamic properties. The claims should define what physical components contribute to achieving these desired results.

Supplemental Box I

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

appears to be inherently the same or indistinguishable from the claimed invention. In the present application, use of a plurality of milling bodies in a dry-milling process produces a product with a distinct physical characteristics from those prepared through wet-milling or jet-milling. The physical forces exerted on the particles and their mechanisms of separation vary according to the method of milling used. The microscopic nature of the produced particles would therefore differ.

The subject matter of claims 39-41 is directed to methods of treatment or manufacture of pharmaceutical compositions using the dry-milled compositions of claims 1-38.

D1 discloses dry powder pharmaceutical formulations comprising milled blends of pharmaceutically active agents and excipients (abstract). The formulation is prepared by providing particles which comprise a pharmaceutically active agent, blending the particles with particles of at least one first excipient, milling then further blending with particles of a second excipient to give a blended dry powder formulation (abstract, page 7 lines 13-20, page 12 line 18 – page 13 line 14, page 13 lines 19-25). The first excipients are selected from sugars, sugar alcohols, starches, amino acids and combinations thereof (page 2 lines 31-34). Other excipients and bulking agents, such as lactose, mannitol, sucrose and xylitol, are also disclosed (page 24 line 15 – page 16 line 2) as well as non-friable excipients such as surfactants (page 3 lines 29-30, page 24 lines 30-33). The process for producing the formulation is specifically intended for commercial scale production (page 1 lines 24-26) including continuous or semi-continuous processes (page 13 lines 15-17). The particles prepared by the process have a size between 1 and 10 microns (page 3 line 3). This document further discloses the bioavailability advantages achieved by dry-milling drug actives (page 1 lines 30-35, page 5 line 35 – page 6 line 3). Meloxicam is given as an example of hydrophobic active agent for use in the method (page 21 line 30). Therefore, the subject matter of claims 1-17, 19-26 and 31-41 is not new in light of D1.

Therefore, the subject matter of claims 1-17, 19-26 and 31-41 is not new and does not meet the requirements of Article 33(2) of the PCT with regard to novelty.

The subject matter of claims 18 and 27-30 meets the criteria set forth in PCT Article 33(2) for novelty. The prior art published before the priority date does not disclose a composition comprising particles of meloxicam in a combination of the grinding materials selected from sodium lauryl sulphate and lactose monohydrate or poloxamer 188, lecithin and mannitol or wherein the facilitating agent is selected from PVP, croscarmellose, crospovidone or sodium starch glycolate.

Documents D2-D5 do not disclose dry-milling meloxicam and are not relevant to the present claims.

D2 discloses methods for making dry powder blend pharmaceutical formulations comprising deagglomerated microparticles (abstract). The method comprises forming microparticles of a pharmaceutical agent, blending with excipients and jet milling the powder blend to deagglomerate at least a portion of any of the microparticles which have agglomerated (abstract, page 3 lines 13-21, page 20 lines 18-22). This document specifically describes the advantage of using dry processes over wet processes (page 1 lines 24-31). Suitable excipients for the blending is selected from lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, xylitol, crospovidone, croscarmelose, kaolin and combinations thereof (page 3 lines 26-28, page 18 line 29 – page 19 line 17). Meloxicam is given as an example of hydrophobic active agent for use in the method (page 5 line 27).

[*continued in Supplemental Box II*]

Supplemental Box II

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Supplemental Box I

D3 discloses nanoparticulate meloxicam formulation wherein the meloxicam particles of the composition have an effective average particle size of less than about 2000nm (abstract). The nanoparticulate meloxicam particles are disclosed as having superior T_{max} and C_{max} profiles as compared to conventional meloxicam formulations (page 9 lines 14-16, page 10 lines 1-2, page 12 lines 16-17, page 12 lines 27-28, page 14 line 28 – page 15 line 11). The compositions comprise nanoparticulate meloxicam particles, at least one surface stabiliser and excipients (page 14 lines 13-14). The excipients include microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, talc, xylitol, mannitol and sucrose (page 30 line 22 – page 31 line 22). The nanoparticulate meloxicam is useful for the treatment and/or prevention of a wide range of conditions and disorders medicated by COX-2 (page 16 line 12 – page 20 line 10).

D4 discloses pharmaceutical dosage forms comprising meloxicam powder having a mean particle size of about 2 microns to about 25 microns and their use in the treatment of conditions such as inflammation, pain, fever and arthritis (abstract). This document discloses the advantage of using nanoparticulate meloxicam in promoting dissolution rate and bioavailability of the agent (page 2 lines 29-33). The dosage forms are prepared by forming a mixture of the meloxicam particles and at least one pharmaceutically acceptable excipient and compressing the mixture (page 3 line 28 – page 4 line 2). This document suggests the particle size reduction of meloxicam by fluid energy mill, ball mill, colloid mill, roller mill, hammer mill and the like (page 4 lines 28-31), however, only jet milling is exemplified. This document further discloses the use of excipients to aid the formulation process and handling (page 6 lines 23-33). Such excipients include microcrystalline cellulose, lactose, sugar, kaolin, mannitol, sodium lauryl sulphate, lactose monohydrate, poloxamer, lecithin and the like (page 7 lines 1-5).

D5 discloses general methods for the preparation of biologically active compounds in nanoparticulate form (abstract). The methods comprises dry milling a mixture of a solid biologically active compound and a millable grinding compound, in a mill comprising a plurality of milling bodies, to produce a solid dispersion (page 6 lines 11-14, page 19 lines 27-30). The grinding compound is selected from inorganic or organic compounds such as sodium chloride (page 21 lines 24-36) and compounds generally regarded as safe by persons skilled in the art (page 22 lines 1-3).

INVENTIVE STEP (IS)

The subject matter of claims 1-17, 19-26 and 31-41 does not meet the requirements of Article 33(3) of the PCT with regard to inventive step for the reasons given above.

The subject matter of claim 18 does not involve an inventive step in light of D1. Claim 18 differs from D1 in the choice of "facilitating agents" selected from PVP, croscarmellose, crospovidone or sodium starch glycolate. Each of these agents are well known excipients generally regarded for use in pharmaceutical compositions to facilitate the handling, stability, wettability, release kinetics and pulmonary or nasal administration of the pharmaceutical agent (page 24 lines 18-19). The present application describes no surprising result or problem to be overcome which would act as a barrier in using these excipients. A person skilled in the art would be expected to make adjustments as a matter of routine to optimise the formulation including the selection of excipients and amounts thereof.

The subject matter of claims 27-30 does not involve an inventive step in light of D1. These claims differ from D1 in that they specify the grinding materials to be sodium lauryl sulphate and lactose monohydrate or poloxamer 188, lecithin and mannitol. Each of sodium lauryl sulphate, lactose monohydrate, poloxamer 188, lecithin and mannitol are well known excipients generally regarded as safe for use in pharmaceutical compositions. A person skilled in the art

[*continued in Supplemental Box III*]

Supplemental Box III

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Supplemental Box II

would consider these excipients, alone or in combination with one another, to be safe alternatives for the excipients disclosed in D1. The present application describes no surprising result or problem to be overcome which would act as a barrier in using these excipients. A person skilled in the art would be expected to make adjustments as a matter of routine to optimise the formulation including the selection of excipients and amounts thereof.

Therefore, the subject matter of claims 1-41 is obvious and does not meet the requirements of Article 33(3) of the PCT with regard to inventive step.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)

The subject matter of claims 1-41 is considered to meet the requirements of industrial applicability under Article 33(4) of the PCT because it can be made by or used in industry.

CLAIMS:

1. A method for producing a composition, comprising the steps of:

   dry milling a solid biologically active material and a millable grinding matrix in a mill comprising a plurality of milling bodies, for a time period sufficient to produce particles of the biologically active material dispersed in an at least partially milled grinding material,

   wherein the biologically active material is meloxicam.

2. The method of claim 1, wherein the average particle size, determined on a particle number basis, is equal to or less than a size selected from the group consisting of: 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm.

3. The method of claim 1, wherein the particles have a median particle size, determined on a particle volume basis, equal or less than a size selected from the group consisting of: 20000nm, 15000nm, 10000 nm, 7500nm, 5000nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm.

4. The method of claim 3, wherein the percentage of particles, on a particle volume basis, is selected from the group consisting of: 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% and 100 % less than:

   a. 2000nm (% < 2000 nm); or

   b. 1000nm (% < 1000 nm);

   or is selected from the group 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% and 100 % less than:

   c. 500nm (% < 500 nm);

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

   e. 200nm (% < 200 nm).

5. The method of claim 3, wherein the Dx of the particle size distribution, as measured on a particle volume basis, is selected from the group consisting of less than or equal to 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, and 100 nm; wherein x is greater than or equal to 90.

6. The method of any preceding claim, wherein the milling time period is a range selected from the group consisting of: between 10 minutes and 2 hours, between 10 minutes and 90 minutes, between 10 minutes and 1 hour, between 10 minutes and 45 minutes, between 10 minutes and 30 minutes, between 5 minutes and 30 minutes, between 5 minutes and 20 minutes, between 2 minutes and 10 minutes, between 2

minutes and 5 minutes, between 1 minutes and 20 minutes, between 1 minute and 10 minutes, and between 1 minute and 5 minutes.

7. The method of any preceding claim, wherein the dry milling is undertaken in a mechanically agitated attritor mill (horizontal or vertical), vibratory mill or nutating mill, wherein the milling medium is steel balls having a diameter selected from the group consisting of: between 1 and 20 mm, between 2 and 15 mm and between 3 and 10 mm.

8. The method of any preceding claim, wherein the total combined amount of biologically active material and grinding matrix in the mill at any given time is equal to or greater than a mass selected from the group consisting of: 200 grams, 500 grams, 1 kg, 2kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100kg, 150 kg, 200 kg.

9. The method of any preceding claim, wherein the grinding matrix is a single material or is a mixture of two or more materials in any proportion wherein the single material or a mixture of two or more materials is selected from the group consisting of: mannitol, sorbitol, isomalt, xylitol, maltitol, lactitol, erythritol, arabitol, ribitol, glucose, fructose, mannose, galactose, anhydrous lactose, lactose monohydrate, sucrose, maltose, trehalose, maltodextrins, dextrin, inulin, dextrates, polydextrose, starch, wheat flour, corn flour, rice flour, rice starch, tapioca flour, tapioca starch, potato flour, potato starch, other flours and starches, milk powder, skim milk powders, other milk solids and dreviatives, soy flour, soy meal or other soy products, cellulose, microcystalline cellulose, microcystalline cellulose based co blended materials, pregelatinized (or partially) starch, HPMC, CMC, HPC, citric acid, tartaric acid, malic acid, maleic acid fumaric acid , ascorbic acid, succinic acid, sodium citrate, sodium tartrate, sodium malate, sodium ascorbate, potassium citrate, potassium tartrate, potassium malate, potassium ascorbate, sodium carbonate, potassium carbonate, magnesium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium sulfate, sodium chloride, sodium metabisulphite, sodium thiosulfate, ammonium chloride, Glauber's salt, ammonium carbonate, sodium bisulfate, magnesium sulfate, potash alum, potassium chloride, sodium hydrogen sulfate, sodium hydroxide, crystalline hydroxides, hydrogen carbonates, ammonium chloride, methylamine hydrochloride, ammonium bromide, silica, thermal silica, alumina, titanium dioxide, talc, chalk, mica, kaolin, bentonite, hectorite, magnesium trisilicate, clay based materials or aluminium silicates, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl sulfate, sodium cetyl sulfate, sodium cetostearyl sulfate, sodium docusate, sodium deoxycholate, N-lauroylsarcosine sodium salt, glyceryl monostearate ., glycerol distearate glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, glyceryl caprylate, glyceryl oleate, benzalkonium chloride, CTAB, CTAC, Cetrimide, cetylpyridinium chloride, cetylpyridinium bromide, benzethonium

chloride, PEG 40 stearate, PEG 100 stearate, poloxamer 188, , poloxamer 338, poloxamer 407 polyoxyl 2 stearyl ether, polyoxyl 100 stearyl ether, polyoxyl 20 stearyl ether, polyoxyl 10 stearyl ether, polyoxyl 20 cetyl ether, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, polyoxyl 35 castor oil, polyoxyl 40 castor oil, polyoxyl 60 castor oil, polyoxyl 100 castor oil, polyoxyl 200 castor oil, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 60 hydrogenated castor oil, polyoxyl 100 hydrogenated castor oil, polyoxyl 200 hydrogenated castor oil, cetostearyl alcohol, macrogel 15 hydroxystearate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan trioleate, Sucrose Palmitate, Sucrose Stearate, Sucrose Distearate, Sucrose laurate, Glycocholic acid, sodium Glycholate, Cholic Acid, Soldum Cholate, Sodium Deoxycholate, Deoxycholic acid, Sodium taurocholate, taurocholic acid, Sodium taurodeoxycholate, taurodeoxycholic acid, soy lecithin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend,Calcium Dodecylbenzene Sulfonate, Sodium Dodecylbenzene Sulfonate,Diisopropyl naphthaenesulphonate, erythritol distearate, Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate, nonylphenol ethoxylate (poe-30), Tristyrylphenol Ethoxylate, Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines, sodium alkyl naphthalene sulfonate, sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate, sodium alkylbenzene sulfonate, sodium isopropyl naphthalene sulfonate, Sodium Methyl Naphthalene Formaldehyde Sulfonate, sodium n-butyl naphthalene sulfonate, tridecyl alcohol ethoxylate (poe-18), Triethanolamine Isodecanol phosphate ester, Triethanolamine tristyrylphosphate ester, Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate, Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

10. The method of claim 9, wherein the concentration of the single material or the major component in a mixture of two or more materials is selected from the group consisting of: 5 - 99 % w/w, 10 - 95 % w/w, 15 - 85 % w/w, of 20 – 80% w/w, 25 - 75 % w/w, 30 - 60% w/w, 40 -50% w/w and the concentration of the second or subsequent material is selected from the group consisting of: 5 - 50 % w/w, 5 - 40 % w/w, 5 - 30 % w/w, of 5 – 20% w/w, 10 - 40 % w/w, 10 -30% w/w, 10 -20% w/w, 20 - 40% w/w, or 20 - 30% w/w or if the second or subsequent material is a surfactant or water soluble polymer the concentration is selected from 0.1 -10 % w/w, 0.1 -5 % w/w, 0.1 -2.5 % w/w, of 0.1 – 2% w/w, 0.1 -1 %, 0.5 -5% w/w, 0.5 -3% w/w, 0.5 -2% w/w, 0.5 – 1.5%, 0.5 -1 % w/w, of 0.75 – 1.25 % w/w, 0.75 -1% and 1% w/w.

11. The method of any preceding claim, wherein the grinding matrix is selected from the group consisting of:

a. lactose monohydrate, or lactose monohydrate combined with at least one material selected from the group consisting of: xylitol; lactose anhydrous;

microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

b. lactose anhydrous or lactose anhydrous combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl

naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

c. mannitol or mannitol combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

000300

d. Sucrose or sucrose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

e. Glucose or glucose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and

000301

Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

f. Sodium chloride or sodium chloride combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester;

000302

Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

g. xylitol or xylitol combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine Isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

h. Tartaric acid or tartaric acid combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and

000303

PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine Isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines;

i. microcrystalline cellulose or microcrystalline cellulose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C6 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene;

Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

j. Kaolin combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

k. Talc combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and

000305

polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine Isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

12. The method of any preceding claim, wherein a milling aid or combination of milling aids is used where the milling aid is selected from the group consisting of: colloidal silica, a solid or semi solid surfactant, a liquid surfactant, a surfactant that can be manufactured into a solid or semisolid, a polymer, a stearic acid and derivatives thereof.

13. The method of claim 12, wherein the surfactant is selected from the group consisting of: polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene stearates, poloxamers, sarcosine based surfactants, polysorbates, alkyl sulfates and other sulfate surfactants, ethoxylated castor oil, polyvinylpyrrolidones, deoxycholate based surfactants, trimethyl ammonium based surfactants, lecithin and other phospholipids and bile salts

14. The method of claims 12 or 13, wherein the surfactant is selected from the group consisting of: sodium lauryl sulfate, sodium docusate, sodium deoxycholate, N-lauroylsarcosine sodium salt, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, cetylpyridinium bromide, benzethonium chloride, PEG 40 stearate, PEG 100 stearate, poloxamer 188, Brij 72, Brij 700, Brij 78, Brij 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperse 1261, Lecithin, Poloxamer 407, polyethyleneglycol 3000, polyethyleneglycol, 8000, polyvinylpyrrolidone, sodium dodecylbenzenesulphonic acid, sodium octadecyl sulphate, sodium pentane

000306

sulphonate, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 and polysorbate 61..

15. The method of any one of claims 12 to 14, wherein the milling aid has a concentration selected from the group consisting of: 0.1 -10 % w/w, 0.1 -5 % w/w, 0.1 -2.5 % w/w, of 0.1 – 2% w/w, 0.1 -1 %, 0.5 -5% w/w, 0.5 -3% w/w, 0.5 -2% w/w, 0.5 – 1.5%, 0.5 -1 % w/w, of 0.75 – 1.25 % w/w, 0.75 -1% and 1% w/w.

16. The method of any preceding claim, wherein a facilitating agent is used or combination of facilitating agents is used where the facilitating agent is selected from the group consisting of: surfactants, polymers, binding agents, filling agents, lubricating agents, sweeteners, flavouring agents, preservatives, buffers, wetting agents, disintegrants, effervescent agents, agents that may form part of a medicament, including a solid dosage form.

17. The method of claims 16, wherein the facilitating agent is added during dry milling at a time selected from the group consisting of: with 100% of the total milling time remaining, with 1-5 % of the total milling time remaining, with 1-10 % of the total milling time remaining, with 1-20 % of the total milling time remaining, with 1-30 % of the total milling time remaining, with 2-5% of the total milling time remaining, with 2-10% of the total milling time remaining, with 5-20% of the total milling time remaining and with 5-20% of the total milling time remaining.

18. The method of any one of claims 16 to 17, wherein a facilitating agent is selected from the group consisting of: crosslinked PVP (crospovidone), cross linked carmellose (croscarmellose), sodium starch glycolate, Povidone (PVP), Povidone K12, Povidone K17, Povidone K25, Povidone K29/32 and Povidone K30

19. A composition comprising meloxicam, produced by the method of any one of claims 1-18.

20. The composition of claim 19, wherein the average particle size, determined on a particle number basis, is equal to or less than a size selected from the group 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm.

21. The composition of claim 19 wherein the particles have a median particle size, determined on a particle volume basis, equal or less than a size selected from the group 2000 nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm.

22. The composition of claim 21, wherein the percentage of particles, on a particle volume basis, is selected from the group consisting of: 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% and 100 % less than:

000307

a. 2000nm (% < 2000 nm); or

b. 1000nm (% < 1000 nm);

or is selected from the group 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% and 100 % less than:

c. 500nm (% < 500 nm);

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

e. 200nm (% < 200 nm).

23. The composition of claim 21, wherein the Dx of the particle size distribution, as measured on a particle volume basis, is selected from the group consisting of less than or equal to 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, and 100 nm; wherein x is greater than or equal to 90.

24. A composition comprising dry-milled particles of meloxicam dispersed in at least two partially dry-milled grinding materials, wherein the particles have at least one of

a. a median particle size as measured on a particle volume basis is less than or equal to a size selected from the group consisting of 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm; and

b. an average particle size as measured on a particle number basis is less than or equal to a size selected from the group consisting of 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm and 100 nm.

25. The composition of claim 24, wherein the Dx of the particle size distribution, as measured on a particle volume basis, is selected from the group consisting of less than or equal to 3000nm, 2000nm, 1900 nm, 1800nm, 1700nm, 1600nm, 1500nm, 1400nm, 1300nm, 1200 nm, 1100nm, 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm, and 100 nm; wherein x is greater than or equal to 90.

26. The composition of claim 24, wherein the grinding materials are selected from the group consisting of:

a. lactose monohydrate or lactose monohydrate combined with at least one material selected from the group consisting of: xylitol; lactose anhydrous; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid;

000381

sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine Isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

b. lactose anhydrous or lactose anhydrous combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate;

erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

c. mannitol or mannitol combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C16; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

d. Sucrose or sucrose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol;

microcrystalline cellulose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine Isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

e. Glucose or glucose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl

naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

f. Sodium chloride or sodium chloride combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188; alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

000312

g. xylitol or xylitol combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

h. Tartaric acid or tartaric acid combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and

Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium Isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

l. microcrystalline cellulose or microcrystalline cellulose combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C6 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000, sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium Isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester;

Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

j. Kaolin combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; talc; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000; sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

k. Talc combined with at least one material selected from the group consisting of: lactose monohydrate; xylitol; lactose anhydrous; mannitol; microcrystalline cellulose; sucrose; glucose; sodium chloride; kaolin; calcium carbonate; malic acid; tartaric acid; trisodium citrate dihydrate; D,L-Malic acid; sodium pentane sulfate; sodium octadecyl sulfate; Brij700; Brij76; sodium n-lauroyl sacrosine; lecithin; docusate sodium; polyoxyl-40-stearate; Aerosil R972 fumed silica; sodium lauryl sulfate or other alkyl sulfate surfactants with a chain length between C5 to C18; polyvinyl pyrrolidone;; sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 40 stearate, sodium lauryl sulfate and polyethylene glycol 100 stearate, sodium lauryl sulfate and PEG 3000, sodium lauryl sulphate and

PEG 6000, sodium lauryl sulphate and PEG 8000, sodium lauryl sulphate and PEG 10000; sodium lauryl sulfate and Brij700, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 407, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 338, sodium lauryl sulfate and Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, alkyl naphthalene sulfonate condensate/Lignosulfonate blend; Calcium Dodecylbenzene Sulfonate (Branched); Diisopropyl naphthalenesulphonate; erythritol distearate; linear and branched dodecylbenzene sulfonic acids; Naphthalene Sulfonate Formaldehyde Condensate; nonylphenol ethoxylate, POE-30; Phosphate Esters, Tristyrylphenol Ethoxylate, Free Acid; Polyoxyethylene (15) tallowalkylamines; sodium alkyl naphthalene sulfonate; sodium alkyl naphthalene sulfonate condensate; sodium alkylbenzene sulfonate; sodium isopropyl naphthalene sulfonate; Sodium Methyl Naphthalene; Formaldehyde Sulfonate; sodium salt of n-butyl naphthalene sulfonate; tridecyl alcohol ethoxylate, POE-18; Triethanolamine isodecanol phosphate ester; Triethanolamine tristyrylphosphate ester; Tristyrylphenol Ethoxylate Sulfate; Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines.

27. The composition of claim 26, wherein the grinding materials are at least sodium lauryl sulfate and lactose monohydrate.

28. The composition of claim 27, wherein the composition comprises, w/w, meloxicam 3-18%, sodium lauryl sulfate 0.5-5%, and lactose monohydrate 77-97%.

29. The composition of claim 28, wherein the composition comprises, w/w, meloxicam 7%, sodium lauryl sulfate 3%, and lactose monohydrate 90%.

30. The composition of claim 26, wherein the grinding materials are at least poloxamer 188, lecithin and mannitol.

31. The composition of claim 24 which, upon administration to a subject, provides improved pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties compared with a standard reference meloxicam composition as measured by at least one of speed of absorption, dosage potency, efficacy, and safety.

32. A pharmaceutical composition comprising the composition of any of claims 20-31.

33. A pharmaceutical composition of claim 32, wherein the meloxicam composition has a T_{max} less than that of the equivalent conventional composition administered at the same dosage.

34. A pharmaceutical composition of claims 32 to 33, wherein the meloxicam composition of the invention exhibits in comparative pharmacokinetic testing with a standard conventional drug active composition, in oral suspension, capsule or tablet form, a T_{max} which is selected from the group consisting of: less than about 100%, less than about 90%, less than about 80%, less than about 70%, less than about 60%, less than about 50%, less than about 40%, less than about 30%, less than about 25%,

less than about 20%, less than about 15%, or less than about 10%, of the T_{max} exhibited by the standard conventional drug active composition.

35. A pharmaceutical composition of claims 32 to 34, wherein the meloxicam composition has a C_{max} greater than that of the equivalent conventional composition administered at the same dosage.

36. A pharmaceutical composition of claims 32 to 35, wherein the meloxicam composition of the invention exhibits in comparative pharmacokinetic testing with a standard conventional drug active composition, in oral suspension, capsule or tablet form, a C_{max} which is selected from the groupd consisting of: greater than about 5%, greater than about 10%, greater than about 15%, greater than about 20%, greater than about 30%, greater than about 40%, greater than about 50%, greater than about 60%, greater than about 70%, greater than about 80%, greater than about 90%, greater than about 100%, greater than about 110%, greater than about 120%, greater than about 130%, greater than about 140%, or greater than about 150% ,than the C_{max} exhibited by the standard conventional drug active composition.

37. A pharmaceutical composition of claims 32 to 36, wherein the meloxicam composition has a AUC greater than that of the equivalent conventional composition administered at the same dosage.

38. A pharmaceutical composition of claims 32 to 37, wherein the meloxicam composition of the invention exhibits in comparative pharmacokinetic testing with a standard conventional drug active composition, in oral suspension, capsule or tablet form, a AUC which is selected from the group consisting of: greater than about 5%, greater than about 10%, greater than about 15%, greater than about 20%, greater than about 30%, greater than about 40%, greater than about 50%, greater than about 60%, greater than about 70%, greater than about 80%, greater than about 90%, greater than about 100%, greater than about 110%, greater than about 120%, greater than about 130%, greater than about 140%, or greater than about 150%, than the AUC exhibited by the standard conventional drug active composition.

39. A method of treating a human in need of such treatment comprising the step of administering to the human an effective amount of a pharmaceutical composition of any one of claims 32 to 38.

40. Use of a pharmaceutical composition of any one of claims 32 to 38 in the manufacture of a medicament for the treatment of a human in need of such treatment.

41. A method for manufacturing a pharmaceutical composition of any one of claims 32 to 38 comprising the step of combining a therapeutically effective amount of a biologically active material prepared by a method according to any one of the claims 1 to 23 together with a pharmaceutically acceptable carrier to produce a pharmaceutically acceptable dosage form.

Hoja enmendada/IPE/AU

REIVINDICACIONES

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

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

en donde el material biológicamente activo es meloxicam.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste de: 20000 nm, 15000 nm, 10000 nm, 7500 nm, 5000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800

nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que:

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

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

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

c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

5. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el Dx de la distribución de tamaño partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el período de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos

y 90 minutos, entre 10 minutos y 1 hora, entre 10 minutos y 45 minutos, entre 10 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 20 minutos, entre 2 minutos y 10 minutos, entre 2 minutos y 5 minutos, entre 1 minuto y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, y entre 1 minuto y 5 minutos.

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

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cantidad total combinada de material biológicamente activo y matriz de trituración en el molino en cualquier tiempo proporcionado es igual a o mayor que una masa seleccionada del grupo que consiste de: 200 gramos, 500 gramos, 1 kg, 2 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 30 kg, 50 kg, 75 kg, 100 kg, 150 kg, 200 kg.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o

más materiales en cualquier proporción, en donde el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de: manitol, sorbitol, Isomalta, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrinas, dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papa, almidón de papa, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche en polvo descremada, otros sólidos y derivados de leche, harina de soya, sémola de soya u otros productos de soya, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales co-mezclados, almidón pregelatinizado (o parcialmente), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de

amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de

000322

ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetoestearílico, macrogel 15 hidroxiestearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de Sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soya, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), Etoxilato de Tristirilfenol, tallowalquilaminas de Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio, condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio, alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina, Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol, Bis(2-

hidroxietil)tallowalquilaminas.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste de 5 - 99 % p/p, 10 - 95 % p/p, 15 - 85 % p/p, de 20 - 80% p/p, 25 - 75 % p/p, 30 - 60% p/p, 40 - 50% p/p y la concentración del segundo material o material subsiguiente se selecciona del grupo que consiste de: 5 - 50 % p/p, 5 - 40 % p/p, 5 - 30 % p/p, de 5 - 20% p/p, 10 - 40 % p/p, 10 - 30% p/p, 10 - 20% p/p, 20 - 40% p/p, o 20 - 30% p/p o si el segundo material o material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua la concentración se selecciona de 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

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

a. lactosa monohidrato o lactosa monohidrato combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido

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

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

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

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

Hoja enmendada/IPE/AU

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

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

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

d. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

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

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

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

Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

g. xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de

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

Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18;

000337

Hoja enmendada/IPE/AU

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

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

000336

Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

j. Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa;

cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76; n-lauroil sarcosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice humeante Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;

etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

Hoja enmendada/IPE/AU

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

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

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alquil sulfatos y otros tensioactivos de sulfato, aceite de ricino etoxilado, polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos y sales biliares.

14. El método de conformidad con las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de:

lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperse 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un agente facilitador se usa o la combinación de agentes facilitadores se usa donde el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenadores, agentes lubricantes,

edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma farmacéutica sólida.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 100% del tiempo de molienda total remanente, con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-20% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-30% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-5% del remanente de tiempo de molienda total, con 2-10% del remanente de tiempo de molienda total, con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

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

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

cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio, determinado en una base de número de partículas, es igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano, determinado en una base de volumen de partículas, igual a o menor que un tamaño seleccionado del grupo 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el porcentaje de partículas, en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% y 100% menor que

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

b. 1000 nm (% <1000 nm);

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

Hoja enmendada/IPE/AU

c. 500 nm (% <500 nm);

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

e. 200 nm (% <200 nm).

23. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el Dx de la distribución de tamaño de partículas, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 10,000 nm, 5000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

24. Una composición, caracterizada porque comprende partículas *molidas en seco* de meloxicam dispersadas en al menos dos materiales de trituración parcialmente molidos, en donde las partículas tienen al menos uno de

a. un tamaño de partícula mediano, como se mide en una base de número de partículas, es menor o igual a un tamaño seleccionado del grupo que consiste de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm; y

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

tamaño seleccionado del grupo que consiste de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque el Dx de la distribución de partícula, como se mide en una base de volumen de partículas, se selecciona del grupo que consiste de menor que o igual a 3000 nm, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, 1600 nm, 1500 nm, 1400 nm, 1300 nm, 1200 nm, 1100 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, y 100 nm; en donde x es mayor que o igual a 90.

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

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

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

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

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

sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

Hoja enmendada/IPE/AU

de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

d. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan sulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij700; Brij76;

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

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

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

3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-

Hoja enmendada/IPE/AU

hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

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

g. xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido D,L-Málico; pentan

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

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

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

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

de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas. I

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

Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

j. Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de

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

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina;

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

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

28. La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 3-18% meloxicam, 0.5-5% lauril sulfato de sodio, y 77-97% lactosa monohidrato.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque la composición comprende, p/p, 7% meloxicam, 3% lauril sulfato de sodio, y 90% lactosa monohidrato.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque los materiales de trituración son al menos poloxámero 188, lecitina y manitol.

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

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

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

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

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

misma dosis.

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

37. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque la composición de meloxicam tiene un AUC mayor que aquella de la composición convencional equivalente administrada a la misma dosis.

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

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

39. Un método para tratar un humano con necesidad de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38.

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

41. Un método para manufacturar de una composición

farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un material biológicamente activo preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/121325 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/5415 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/AU2010/000469

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2009901742	24 April 2009 (24.04.2009)	AU
61/172,284	24 April 2009 (24.04.2009)	US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DODD, Aaron** [AU/AU]; 368/58 Cook Road, Centennial Park, New South Wales 2021 (AU). **MEISER, Felix** [DE/AU]; 7 Beecham Road, Mount Claremont, Western Australia 6010 (AU). **NORRET, Marck** [DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington, Western Australia 6070 (AU). **RUSSELL, Adrian** [AU/AU]; 139 Gladstone Road, Rivervale, Western Australia 6103 (AU). **BOSCH, H William** [US/US]; 237 Rodney Circle, Bryn Mawr, Pennsylvania 19010 (US).

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

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

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

Published:

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

000372

WO 2010/121325 A1

(54) Title: A NOVEL FORMULATION OF MELOXICAM

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160564- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:37:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE [illegible]

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

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

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐