



No. 11-160573- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº _____

54. TÍTULO MÉTODO PARA MEJORAR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN
DE UN MATERIAL BIOLÓGICAMENTE ACTIVO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/51

1. SOLICITANTE ICEUTICA PTY LTD

DOMICILIO Mount Hawthorn, Western Australia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

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

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I. *

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ICEUTICA PTY LTD

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

Nacionalidad o domicilio: Western, Australia

Lugar de Constitución: Australia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

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

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU2010/000465 **Fecha** 23 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121321 A1 **Fecha** 28 de octubre de 2010

6 TÍTULO (54) MÉTODO PARA MEJORAR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE UN MATERIAL BIOLÓGICAMENTE ACTIVO.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/51

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Australia

Estados Unidos de América

(32) Fecha

24 de abril de 2009

24 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

2009901741

61/172.301

9

Comprobante de pago No. 11-102354 // 11-102275 // 11-81159 // 11-97757

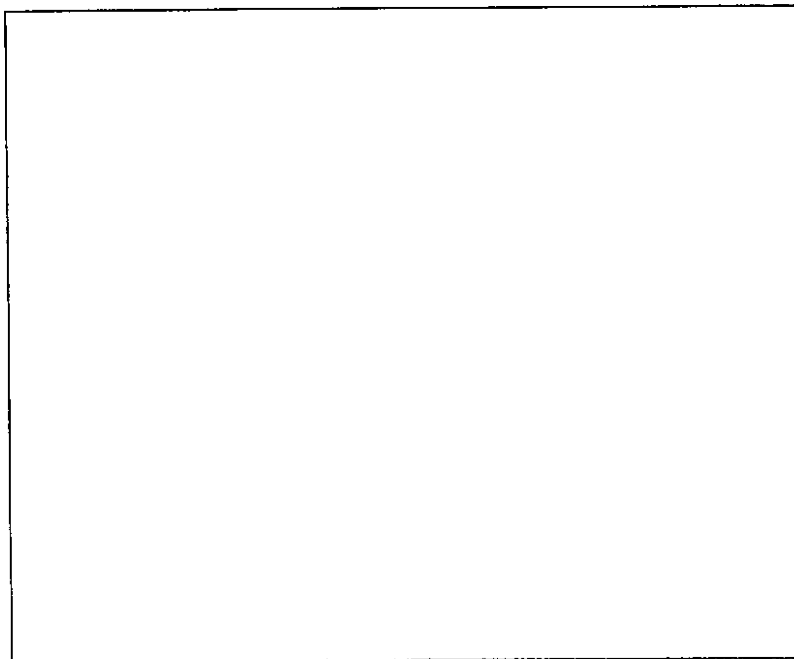
Fecha 19 de octubre de 2011 // 05 de octubre de 2011

10

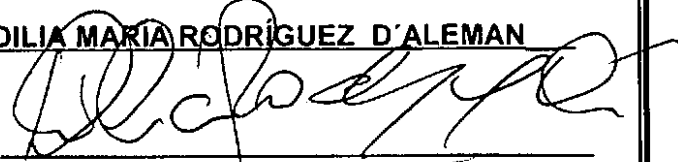
ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) DODD, Aaron

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

2.) MEISER, Felix

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

3.) RUSSELL, Adrian

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

4.) NORRET, Marck

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

5.) BOSCH, H. William

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

6.) CALLAHAN, Matt

(52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016, Australia).

000002

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102354

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

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-160573-00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

000003

P-3120

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102275

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	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00	1.000.000.00
				\$1.000.000.00

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

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160573- 00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

000004

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

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

Octubre 19 de 2011 - 16:52:50

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0081159
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

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	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr LINDITARIO	Vr CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
			\$86.000.00
=====			

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-160573- -00000-0000
Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

000005

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0097757

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 SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-160573- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

000006

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

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

Octubre 5 de 2011 - 16:45:10

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para mejorar el perfil de disolución de un material biológicamente activo que comprende las etapas de molienda en seco de un material biológicamente activo sólido y una matriz de molienda que se puede moler en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, por un periodo de tiempo suficiente para producir partículas del material biológicamente activo dispersado en al menos un material de molido parcialmente molido.

000007

**MÉTODO PARA MEJORAR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE UN MATERIAL
BIOLÓGICAMENTE ACTIVO**

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La pobre biodisponibilidad es un problema
significativo encontrado en el desarrollo de composiciones
20 terapéuticas, 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
25 después de la administración sistémica a través de, por

000003

ejemplo, medio oral o intravenoso. Muchos factores afectan la biodisponibilidad, incluyendo la forma farmacéutica y la solubilidad y velocidad de disolución del material activo.

Los materiales pobremente y lentamente solubles en
5 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
10 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
15 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
20 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
25 cámara de molienda y previene cualquier disminución adicional

000009

del tamaño de partícula. Alternativamente, la trituration húmeda se puede emplear para reducir el tamaño de partícula, pero la floculación restringe el límite inferior de tamaño de partícula a aproximadamente 10 micras (10,000 nm). El proceso de molienda húmeda, sin embargo, es propenso a la contaminación, conduciendo a una desviación en el arte farmacéutico contra la 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

000010

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
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 co-solventes y/o contaminantes tales como monómeros tóxicos

000011

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
5 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.

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

La Solicitud de Patente Internacional
15 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
20 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
25 promover una reacción química, una transformación de

000012

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
5 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
10 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 este método es un límite superior para el contenido de
15 fármaco que puede ser molido exitosamente para producir nanopartículas. Para algunos fármacos que requieren una dosis alta esta limitación puede restringir las opciones disponibles para la producción de una forma farmacéutica comercialmente viable.

20 La presente invención proporciona métodos para mejorar el perfil de disolución de un material biológicamente activo que aminora algunos de los problemas relacionados con las tecnologías previas, o proporciona una alternativa a las mismas.

25 Un ejemplo de un área terapéutica donde esta

000013

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
5 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
10 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
15 día. Usando un método tal como la presente invención, el cual proporciona absorción más rápida, un fármaco tal como meloxicam, podrá ser transformado de un fármaco para dolor crónico a un fármaco para dolor agudo. Para meloxicam esto podría proporcionar un medicamento que podrá proporcionar
20 alivio terapéutico para dolor agudo, con la ventaja de alivio de dolor sostenido durante 24 horas.

Meloxicam también tiene biodisponibilidad sub-
óptima a 89% para una cápsula oral, en comparación con una
forma farmacéutica IV. Un componente de esta
25 biodisponibilidad sub-óptima también es probable debido 000014

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
5 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,
10 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
15 la biodisponibilidad de los compuestos terapéuticos y 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
20 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.

25 Una aplicación adicional de la invención actual

000015

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

5 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

10 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

15 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

20 material sometido a esta invención se ingiere oralmente, el activo podría ser más biodisponible.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se dirige al

25 descubrimiento inesperado que el perfil de disolución de

000016

materiales biológicamente activos se pueden mejorar por molienda en seco del material biológicamente activo sólido a un tamaño de partícula mayor que 1 μm . En un aspecto sorprendente de la invención, el perfil de disolución de un

5 material biológicamente activo se puede mejorar sin reducir sustancialmente el tamaño de partícula del material o reduciendo el material a la forma nanoparticulada. En otro aspecto sorprendente de la invención, el material retiene su estructura cristalina y no es amorfo, pero el perfil de

10 disolución del material biológicamente activo es mejorado. En otro aspecto sorprendente de la invención, el perfil de disolución de un material biológicamente activo es mejorado sin la necesidad de un tensioactivo o estabilizador. En otro aspecto sorprendente de la invención, el perfil de disolución

15 de un material biológicamente activo es mejorado sin la necesidad de que un desintegrante esté presente durante el proceso de molienda.

Por consiguiente, en un primer aspecto la invención comprende un método para mejorar el perfil de disolución de

20 un material biológicamente activo, 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 periodo de tiempo suficiente para producir partículas del

25 material biológicamente activo dispersado en un material de

trituration al menos parcialmente molido.

En una modalidad preferida, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio igual o mayor que 1 μm determinado en una base de número de partículas. En forma más preferible, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo se puede reducir por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%. De manera aún más preferible, el tamaño de partícula promedio cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm y 1-2 μm .

En otra modalidad preferida, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano seleccionado del grupo que consiste de: igual o mayor que 1 μm ; e igual o mayor que 2 μm , en donde el tamaño de partícula mediano se determina en una base de volumen de partícula. En forma más preferible, el porcentaje de partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 1 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Alternativamente, el porcentaje de partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 2 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje

000018

seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

En otra modalidad preferida, el tamaño de partícula mediano se puede reducir por un factor seleccionado del grupo
5 que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%.

En otra modalidad preferida, el tamaño de partícula
10 mediano cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm , 1-2 μm , 2-1000 μm , 2-500 μm , 2-300 μm , 2-200 μm , 2-150 μm , 2-100 μm , 2-50 μm , 2-20 μm , 2-10 μm , 2-7.5 μm y 2-5
15 μm .

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%
20 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
25 es cristalino, al menos 95% del material biológicamente

000019

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 antes 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 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

000020

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
5 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
10 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
15 (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
20 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
25 y matriz de trituración en el molino en cualquier momento

000021

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
5 biológicamente activo y matriz de trituración es menor que 2000 kg.

En otra modalidad preferida, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, tratamientos de
10 semillas, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, aditivos, alimentos e ingredientes alimenticios y
15 análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos,
20 terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos,
25 antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos.

000022

agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes
5 bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de
10 diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas
15 sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantinas.

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

000023

En otra modalidad preferida, la matriz de trituración es una matriz única o es una mezcla de dos o más matrices en cualquier proporción. Preferiblemente, los componentes principales de la matriz de trituración se

5 seleccionan 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,

10 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

15 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

20 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

25 calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfat008024

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, 5 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 10 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, 15 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 20 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 25 ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de

000025

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 cetosteárico, macrogel 15
 5 hidroxistearato, 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
 10 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
 15 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
 20 Polioxietileno (15), alquil naftalen sulfonato de sodio,
 condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio,
 alquilbencen sulfonato de sodio, isopropil naftalen sulfonato
 de sodio, Metil Naftalen Formaldehído Sulfonato de Sodio, n-
 butil naftalen sulfonato de sodio, etoxilato de alcohol
 25 tridecílico (poe-18), isodecanol fosfato éster de

000026

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

Preferiblemente, la concentración del material
5 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
10 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,
15 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:

20 (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
25 málico; dihidrato de citrato de trisodio; ácido

000027

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

000028

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

000029

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

000030

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

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

000031

- condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
- 5 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
- 10 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 15 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 20 (d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido
- 25 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

000032

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

000033

tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; 5 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato 10 de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.

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

000034

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

000035

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

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

000036

- 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

000037

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

000038

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

000039

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

000040

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

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

000041

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

000042

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

000043

- 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

000044

cadena entre C5 a C18; polivinil pirrolidona;
 lauril sulfato de sodio y estearato de polietilen
 glicol 40; lauril sulfato de sodio y estearato de
 polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG
 5 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 10 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 15 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 20 tallowalquilaminas de Polioxietileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 25 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de

000045

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

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
10 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.
15 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
20 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
25 fosfolípidos, sales biliares, derivados de aceite de ricino

000046

- de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido
- 5 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
- 10 Alquilamina, condensados de Alquil-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico, Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen Sulfonatos, Di-alkil Sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, Ésteres de Etilen
- 15 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.
- 20 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,
- 25 diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,

000047

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,
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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,
 25 PEG8000, PEG10000, PEG20000, mezcla de condensado de alquil

000048

naftalen sulfonato/Lignosulfonato, Dodecilbencen Sulfonato de Calcio, Dodecilbencen Sulfonato de Sodio, Diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído, etoxilato de nonilfenol
 5 (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-
 10 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
 15 se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico, polímeros a base de ácido Acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

Preferiblemente, el auxiliar de molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 -
 20 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, el ingrediente biológicamente activo es molido con lactosa monohidrato; manitol; glucosa;
 25 celulosa microcristalina; ácido tartárico; o lactosa

000049

monohidrato y dodecil sulfato de sodio.

Preferiblemente, el diclofenaco es molido con lactosa mono-hidrato. Preferiblemente, Meloxicam es molido con manitol. Preferiblemente, Diclofenaco es molido con
5 manitol. Preferiblemente, Meloxicam es molido con glucosa. Preferiblemente, Diclofenaco es molido con glucosa. Preferiblemente, Meloxicam es molido con celulosa microcristalina. Preferiblemente, diclofenaco en celulosa microcristalina. Preferiblemente, Meloxicam es molido con
10 ácido tartárico. Preferiblemente, Meloxicam es molido con lactosa monohidrato. Preferiblemente, Meloxicam es molido con manitol. Preferiblemente, Diclofenaco es molido con lactosa mono-hidrato y dodecil sulfato de sodio. Preferiblemente, Meloxicam es molido con lactosa monohidrato y dodecil sulfato
15 de sodio.

En otra modalidad preferida de la invención, se usa una agente facilitador o combinación de agentes facilitadores. Preferiblemente, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: estabilizadores de
20 superficie, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores, amortiguadores, agentes humectantes, desintegradores, agentes efervescentes, agentes que pueden formar parte de un medicamento, incluyendo una forma
25 farmacéutica sólida y otro excipiente requerido para el

000050

suministro del fármaco específico. Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco. Preferiblemente, el agente facilitador es adicionado al material biológicamente activo molido y matriz de trituración y además es procesado en un proceso de mecanofusión. La molienda por mecanofusión causa que la energía mecánica sea aplicada a polvos o mezclas de partículas en el micrómetro y nanómetro. Las razones para incluir agentes facilitadores incluyen, 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 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

000051

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
5 la mezcla de material biológicamente activo y matriz de co-trituración como algún tiempo antes del final del proceso de molienda.

Preferiblemente, el agente facilitador se adiciona a la molienda en seco en un tiempo seleccionado del grupo que
10 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
15 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.

En otra modalidad preferida, un desintegrante se selecciona del grupo que consiste de: PVP reticulada,
20 carmelosa reticulada y glicolato de sodio de almidón.

En otra modalidad preferida, el perfil de disolución de la muestra de medición o formulación prototipo de ésta es mejorada por un factor seleccionado del grupo que consiste de: donde X es alcanzado en 10 minutos, donde X es
25 alcanzado dentro de 10-20 minutos, donde X es alcanzado

000052

dentro de 10-30 minutos, donde X es alcanzado dentro de 10-40 minutos, donde X es alcanzado dentro de 10-50 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-30 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-40 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-50 minutos, donde X es alcanzado dentro de 30-40 minutos, donde X es alcanzado dentro de 30-50 minutos y donde X es alcanzado dentro de 40-50 minutos, donde X es definido como la concentración igual a la concentración de disolución alcanzada por una muestra de control o formulación prototipo de esta del compuesto o material biológicamente activo después de 60 minutos.

En otra modalidad preferida, el perfil de disolución de la muestra de medición o formulación prototipo de ésta es mejorada por un factor seleccionado del grupo que consiste de: donde Y es alcanzado en 5 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-15 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-20 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-25 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 15-20 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 15-25 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 20-25 minutos, donde Y es definido como la concentración igual a la concentración de disolución alcanzada por una muestra de control (o formulación prototipo de esta) del compuesto o material biológicamente activo después de 30 minutos.

En un segundo aspecto, la invención comprende un

000053

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, las partículas tienen un tamaño de

5 partícula promedio igual o mayor que 1 μm determinado en una base promedio de número de partículas. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%,

10 menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%. De manera aún más preferible, el tamaño de partícula promedio cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200

15 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm y 1-2 μm . Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano seleccionado del grupo que consiste de: igual o mayor que 1 μm ; e igual o mayor que 2 μm , en donde el tamaño de partícula mediano se determina en

20 una base de volumen de partícula. En forma más preferible, el porcentaje de partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 1 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Preferiblemente, el porcentaje de

25 partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 2 μm

000054

en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste

5 de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de:

10 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm 1-2 μm , 2-1000 μm , 2-500 μm , 2-300 μm , 2-200 μm , 2-150 μm , 2-100 μm , 2-50 μm , 2-20 μm , 2-10 μm , 2-7.5 μm y 2-5 μm . Preferiblemente, el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo

15 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,

20 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

25 perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es

000055

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

5 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

10 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 en el

15 contenido amorfo antes de someter el material al método como se describe en la presente. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fungicidas, plaguicidas, herbicidas, nutracéuticos, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos,

20 proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides,

25 corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos,

000056

terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas),
5 anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes
10 (hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos),
15 agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de
20 paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantinas. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que
25 consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam,

000057

metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, 5 tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

En una modalidad preferida, la invención comprende composiciones que comprenden el ingrediente biológicamente activo junto con una matriz de trituración, una mezcla de 10 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.

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

000058

la presente bajo los métodos de la invención. Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio igual o mayor que 1 μm determinado en una base de número de partículas. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%. De manera aún más preferible, el tamaño de partícula promedio cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm y 1-2 μm . Preferiblemente, las partículas tienen un tamaño de partícula mediano seleccionado del grupo que consiste de: igual o mayor que 1 μm ; e igual o mayor que 2 μm , en donde el tamaño de partícula mediano se determina en una base de volumen de partícula. En forma más preferible, el porcentaje de partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 1 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%. Preferiblemente, el porcentaje de partículas con un tamaño de partícula promedio mayor que 2 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

000059

Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 5 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%. Preferiblemente, el tamaño de partícula mediano cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm 1-2 μm , 2-1000 10 μm , 2-500 μm , 2-300 μm , 2-200 μm , 2-150 μm , 2-100 μm , 2-50 μm , 2-20 μm , 2-10 μm , 2-7.5 μm y 2-5 μm . 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% 15 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 20 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 25 biológicamente activo antes que el material sea sometido al

000060

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 en el contenido amorfo antes de someter el material al método como se describe en la presente. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: nuevas entidades químicas, activos farmacéuticos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. Preferiblemente, el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: fármacos anti-obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como

000001

NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-
arritmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas),
anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos,
antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos,
5 agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos,
agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes
antitiroides, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes
(hipnóticos y neuroléptico), astringentes, agentes
bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes
10 bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y
sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de
contraste, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos),
agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de
diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-
15 parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes
reguladores de lípidos, relajantes musculares,
parasimpatomiméticos, bifosfonatos y calcitonina de
paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, hormonas
sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos,
20 estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de
tiroides, vasodilatadores, y xantinas. Preferiblemente, el
material biológicamente activo se selecciona del grupo que
consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam,
metaxalona, ciclosporina A, progesterona, celecoxib,
25 cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético,

000052

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

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

000063

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

20 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.

25 En un quinto aspecto, la invención comprende un

000064

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, junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

En un sexto 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 junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso veterinario.

En un séptimo aspecto, la invención comprende un método para manufacturar un producto agrícola que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la presente junto con excipientes aceptables para producir una formulación tal como, pero no limitado a, gránulos dispersables en agua, gránulos humectables, gránulos fluibles secos o gránulos solubles que se usan para preparar una solución para uso en aplicaciones agrícolas. Preferiblemente, el producto se selecciona del grupo que consiste de: herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas,

000055

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

En un aspecto futuro, la invención comprende un método para manufacturar un producto agrícola que comprende la etapa de combinar una cantidad efectiva del material biológicamente activo preparado por un método descrito en la
15 presente junto con excipientes aceptables para producir una formulación tal como, pero no limitado a, gránulos dispersables en agua, gránulos humectables, polvo humectable o un polvo para tratamiento de semillas que se usa para preparar un polvo seco o suspensión particulada para uso en
20 aplicaciones agrícolas. Preferiblemente, el producto se selecciona del grupo que consiste de: herbicidas, plaguicidas, tratamientos de semillas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fungicidas. Otro aspecto preferido del método de la invención
25 sería producir polvos que tienen partículas activas con un

000056

área de superficie alta. Tales polvos podrían proporcionar mejor desempeño en áreas tales como tratamiento de semillas donde se aplican polvos secos a las semillas como fungicidas, protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y otros tratamientos. El área de superficie más alta podría proporcionar más actividad por masa de activo usado. En otro aspecto preferido, los activos tales como plaguicidas, fungicidas y tratamientos de semillas sometidos al método de la invención son formulados para producir suspensiones del activo cuando se agregan a agua u otros solventes. Ya que estas suspensiones tendrán partículas de tamaño muy pequeño y área de superficie alta poseerán al menos tres rasgos altamente deseables. El primero es que partículas pequeñas con área de superficie alta se adherirán mejor a superficies tales como hojas y otro follaje al que la suspensión se aplica. Esto resultará en mejor resistencia a la lluvia y un período más largo de actividad. El segundo aspecto es que las partículas menores con un área de superficie mayor suministran cobertura superior por unidad de masa de activo aplicado. Por ejemplo, si 100 partículas son necesarias en una hoja y si el diámetro de partícula se reduce a un tercio del diámetro anterior por los métodos de esta invención, luego la dosificación se puede reducir a aproximadamente 11% de la dosificación anterior, resultando en menor costo, menos residuos en los cultivos cosechados, y

000057

mitigación del impacto ambiental. En el tercer aspecto, las partículas menores suministrarán mejor biodisponibilidad. Con activos de solubilidad muy baja, tales como fungicidas y plaguicidas, las partículas que se adhieren a material de plantas lentamente se disuelven durante los días y semanas proporcionando protección continua contra enfermedades y plagas. Con este método de la invención capaz de suministrar mejor biodisponibilidad en muchas circunstancias será posible reducir la cantidad de activo que necesita ser aplicado. Como con el segundo aspecto, tal resultado podría disminuir costos, minimizar los residuos y mitigar el impacto ambiental. En un aspecto altamente preferido de la invención, el polvo producido en el proceso de molienda podría ser sometido a un proceso tal como granulación húmeda o en seco que vuelve al polvo fluyente y bajo en contenido de polvo aún fácilmente dispersable una vez en agua u otro solvente.

Preferiblemente, el material biológicamente activo es un herbicida, plaguicida, tratamiento para semillas, protector de herbicidas, regulador de crecimiento de plantas o fungicida seleccionado del grupo que consiste de: 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, acibenzolar, alcohol alílico, azoxistrobina, benomilo básico, cloruro de benzalconio, bifenilo, blasticidin-S, mezcla de Bordeaux, Boscalid, mezcla de Burgundy, butilamina, Cadendazim, polisulfuro de calcio, Captan, fungicidas de carbamato,

000058

carbendazim, carvona, cloropicrina, clorotalonil, ciclopirox,
 clotrimazol, fungicidas de conazol, hidróxido de cobre,
 oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, carbonato de
 cobre(II), sulfato de cobre(II), cresol, criprodinilo, óxido
 5 cuproso, cicloheximida, Cimoxanil, DBCP, ácido
 deshidroacético, fungicidas de dicarboximida, difenoconazol,
 dimetomorf, difenilamina, disulfiram, etoxiquin, famoxadona,
 fenamidona, Fludioxonil, formaldehído, fosetilo, Fosetil-
 aluminio, furfural, griseofulvina, hexaclorobenceno,
 10 hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, imazalilo,
 Imidacloprid, yodometana, Iprodiona, sulfuro de cal,
 mancozeb, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro
 mercurioso, Metalaxilo, metam, bromuro de metilo,
 isotiocianato metilo, metiram, natamicina, nistatina,
 15 fungicidas de organoestaño, oxitioquinox, pencicuron,
 pentaclorofenol, acetato de fenilmercurio, tiocianato de
 potasio, procimidona, propiconazol, propineb,
 piraclostrobina, fungicidas de pirazol, fungicidas de
 piridina, pirimetanilo, fungicidas de pirimidina, fungicidas
 20 de pirrol, fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona,
 azida de sodio, estreptomycin, azufre, Tebucanazol,
 tiabendazol, tiomersal, tolnaftato, Tolilfluanido,
 triadimorsol, óxido de tributilestaño, Trifloxistrobina,
 triflumuron, ácido undecilénico, fungicidas de urea,
 25 vinclozolina, Ziram, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-iliden-

000069

xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration metilo,
 Acetamiprid, aclonifeno, acrinatrin, alaclor, aletrin, alfa-
 cipermetrin, fosfuro de aluminio, amitraz, anilofos,
 azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo, benalaxilo,
 5 benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 benzoximato, benzoolprop-etilo, betaciflutrin, beta-
 cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacrilo, bioaletrin,
 bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,
 10 bupirimato, buprofezin, butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butoxicarboxina, butralin, butilato, sulfato de clacio,
 cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofeno,
 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 15 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilina, cletodim,
 clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 20 diclofop-metildietatilo, dicofol, difenoconazol, dimetaclor,
 dimetomof, diniconazol, dinitramina, dinobuton,
 dioxabenzafos, dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf,
 dodina, edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan,
 EPNetiofencarb, epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin,
 25 etofumesato, etoprofos, etoxietilo, etofenprox, etridiazol,

000070

etrimfos, Famoxadona, fenamifos, fenarimol, fenazaquin,
 fenitrothion, fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb,
 fenpropatrin, fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention,
 fenvalerato, fluazifop, fluazifop-P, flucloralin,
 5 flucitrinato, flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin,
 fluorodifen, fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir,
 flurecol butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-
 HCH, haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,
 10 isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres
 de MCPA, mecoprop-P ésteres, mefosfolan, Metaldehído,
 metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, metolaclor,
 mevinfos, monalida, miclobutanil, N-2, napropamida,
 nitrofenol, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxina, oxifluorfenol,
 15 penconazol, pendimetalin, permetrin, fenisofam, fenmedifam,
 fenotrin, fentoato, fosadona, fosfolan, fosmet, ésteres de
 picloram, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo,
 pretilaclor, procloraz, profenofos, profluralin, promecarb,
 propaclor, propanilo, propafos, propaquizafop, propargita,
 20 propetamfos, pimetrozina, piraclofos, piridato, pirifenox,
 quinalfos, quizalofop-P, resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram
 L, Spinosad A, Spinosad B, tau-fluvalinato, tebuconazol,
 Tebufenozida, teflutrin, temefos, terbufos, tetraclorinfos,
 tetraconazol, tetradifon, tetrametrin, Tiametoxam, tolclorfen-
 25 metilo, tralometrin, triadimefon, triadimenol, triazofos,

000071

ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol,
 trifluralin, xililcarb, 3-dihidro-3-metil-1, 3-tiazol-2-
 iliden-xilideno, ésteres de 4-D, ésteres de 4-DB, 4-paration
 metilo, Acetamiprid, acetoclor, aclonifeno, acrinatrin,
 5 alaclor, aletrin, alfa-cipermetrin, fosfuro de aluminio,
 amitraz, anilofos, azaconazol, azinfos-etilo, azinfos-metilo,
 benalaxilo, benfluralin, benfuracarb, benfuresato, bensulida,
 benzoximato, benzoilprop-etilo, betaciflutrin, beta-
 cipermetrin, bifenox, bifentrin, binapacrilo, bioaletrin,
 10 bioaletrin S, bioresmetrin, biteranol, Brodifacoum, bromofos,
 bromopropilato, bromoxinilo, ésteres de bromoxinilo,
 bupirimato, buprofezin, Butacarboxim, butaclor, butamifos,
 butoxicarboxin, butralin, butilato, sulfato de calcio,
 cambda-cihalotrin, carbetamida, carboxin, clordimeform,
 15 clorfenvinfos, clorflurazuron, clormefos, clornitrofen,
 clorobencilato, clorofoxim, cloropropilato, clorprofam,
 Clorpirifos, clorpirifos-metilo, cinmetilin, cletodim,
 clomazona, ésteres de clopiralid, ésteres de CMPP, cianofos,
 cicloato, cicloprotrin, cicloxidim, ciflutrin, cihalotrin,
 20 cipermetrin, cifenotrin, ciproconazol, deltametrin, demeton-
 S-metilo, desmedifam, ésteres de diclorprop, diclorvos,
 diclofop-metildietatilo, dicofol, dimetaclor, dimetomof,
 diniconazol, dinitramina, dinobuton, dioxabenzafos,
 dioxacarb, disulfoton, ditalimfos, dodemorf, dodina,
 25 edifenfos, emamectin, empentrin, endosulfan, EPNetiofencarb,

000072

epoxiconazol, esfenvalerato, etalfluralin, etofumesato,
 etoprofos, etoxietilo, etoxiquin, etofenprox, etridiazol,
 etrimfos, fenamifos, fenarimol, fenazaquin, fenitrotion,
 fenobucarb, fenoxapropetilo, fenoxicarb, fenpropatrin,
 5 fenpropidin, fenpropimorf, fentiocarb, fention, fenvalerato,
 fluazifop, fluazifop-P, flucloralin, flucitrinato,
 flufenoxim, flufenoxuron, flumetralin, fluorodifen,
 fluoroglicofen etilo, ésteres de fluoroxipir, flurecol
 butilo, flurocloralin, flusilazol, formotion, gamma-HCH,
 10 haloxifop, haloxifop-metilo, hexaflumuron, hidropreno,
 imibenconazol, indoxacarb, ésteres de ioxinilo, isofenfos,
 isoprocarb, isopropalin, isoxation, malation, maneb, ésteres
 de MCPA, ésteres de mecoprop-P, mefosfolan, Metaldehído,
 metidation, Metomilo, metopreno, metoxiclor, mevinfos,
 15 monalida, miclobutanilo, miclobutanilo, N-2, napropamida,
 nitrofen, nuarimol, oxadiazon, oxicarboxin, oxifluorfen,
 penconazol, permetrin, fenisofam, fenmedifam, fenotrin,
 fentoato, fosalona, fosfolan, fosmet, ésteres de picloram,
 pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, pretilaclor,
 20 procloraz, profenofos, profluralin, promecarb, propaclor,
 propanil, propafos, propaquizafop, propargita, propetamfos,
 pimetrozina, piridato, pirifenox, quinalfos, quizalofop-P,
 resmetrin, Spinetoram J, Spinetoram L, Spinosad A, Spinosad
 B, tau-fluvalinato, Tebufenozida, teflutrin, temefos,
 25 terbufos, tetraclorinfos, tetraconazol, tetradifon,

000073

tetrametrin, Tiametoxam, tolclofos-metilo, tralometrin, triadimenol, triazofos, ésteres de triclopir, tridemorf, tridifano, triflumizol, trifluralin, xililcarb y cualquier combinación de estos.

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

000074

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
5 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
10 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
15 a ser evidentes para aquellos expertos en el arte a partir de una revisión de la consiguiente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1 muestra la distribución de tamaño de
20 partícula de Meloxicam molido en Lactosa por 1 minuto (B) o 2 minutos (C), respectivamente, comparada con la distribución de tamaño de partícula de Meloxicam (A) comercialmente disponible.

Figura 2 muestra la disolución de Meloxicam molido
25 en Lactosa por 1 minuto (B) o 2 minutos (C), respectivamente. 000075

comparada con la disolución de Meloxicam (A) comercialmente disponible.

Figura 3 muestra la distribución de tamaño de partícula de Diclofenaco molido en Lactosa por 1 minuto (B) o 2 minutos (C), respectivamente, comparada con la distribución de tamaño de partícula de Diclofenaco (A) comercialmente obtenido.

Figura 4 muestra la disolución de Diclofenaco molido en Lactosa por 1 minuto (B) o 2 minutos (C), respectivamente, comparada con la disolución de Diclofenaco (A) comercialmente disponible.

Figura 5 muestra las trazas de manitol por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), 10% meloxicam molido en manitol por 2 minutos (ejemplo 3) y 20% meloxicam molido en manitol por 2 minutos (ejemplo 11).

Figura 6 muestra los espectros de XRD de Meloxicam (A), lactosa monohidrato molida (B), Meloxicam molido en lactosa a 20% por 2 minutos (ejemplo 10) (C) y Meloxicam molido en lactosa con 1% SDS a 50% por 10 minutos (ejemplo 17) (D).

Figura 7 muestra los espectros de XRD de Meloxicam (A), manitol (B), una mezcla física de 20% Meloxicam en lactosa (C) y Meloxicam molido en manitol a 20% por 2 minutos (ejemplo 11) (D).

Figura 8 muestra los espectros de XRD de

000076

Diclofenaco molido en lactosa con 1% SDS a 20% por 10 minutos (A), diclofenaco molido en lactosa con 1% SDS a 30% por 10 minutos (ejemplo 12) (B), Diclofenaco molido en lactosa con 1% SDS a 40% por 10 minutos (ejemplo 13) (C) y Diclofenaco molido en lactosa con 1% SDS a 50% por 10 minutos (ejemplo 14) (D).

Figura 9 muestra los espectros de XRD de una mezcla física de 20% Diclofenaco en lactosa con 1% SDS (A), 30% Diclofenaco en lactosa con 1% SDS (B), 40% diclofenaco en lactosa con 1% SDS (C) y 50% diclofenaco en lactosa con 1% SDS (D).

Figura 10 muestra los espectros XRD de un diclofenaco ácido (A), lactosa monohidrato (B) y lactosa monohidrato (C) molida.

Figura 11 muestra los espectros de XRD de un Meloxicam (A), una mezcla física de 50% Meloxicam en lactosa con 1% SDS (B) y lactosa monohidrato (C) molida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION*General*

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

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

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

000078

límite del intervalo.

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

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

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

000079

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

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

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

000080

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

5 Algunos compuestos pueden ser más complejos y tener una estructura química mezclada. Tales compuestos solamente pueden tener una fórmula empírica o ser identificados cualitativamente. Un compuesto podría ser generalmente un material puro, aunque se podría esperar que hasta 10%, 20%,

10 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de la sustancia podrá ser otras impurezas y similares. Los ejemplos de compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, activos farmacéuticos, fungicidas, plaguicidas, herbicidas, nutracéuticos, cosmecéuticos, cosméticos, medicinas

15 complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos. Una sustancia que contiene un compuesto biológicamente activo es cualquier sustancia la cual tiene como uno de sus componentes un compuesto

20 biológicamente activo. Los ejemplos de sustancias que contienen compuestos biológicamente activos son, pero no se limitan a, productos y formulaciones farmacéuticas, productos y formulaciones cosméticas, productos y formulaciones industriales, productos y formulaciones agrícolas, alimentos,

25 semillas, cacao y sólidos de cacao, café, hierbas, especias,

000081

otros materiales de plantas, minerales, productos animales, cáscaras y otro material esquelético.

Cualquiera de los términos "activo biológico(biológicamente)", "activo", "material activo" 5 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 10 "matriz de co-trituración" y "matriz" son intercambiables con "matriz de trituración".

Tamaño de Partícula

Existe un amplio intervalo de técnicas que se 15 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 20 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.

25 Entre estos diversos métodos, dos tipos de

000082

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. 5 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 10 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 15 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 20 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 25 diferentes de valores que se relacionan cada uno con estas

000383

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
5 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
10 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
15 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
20 partícula mediano'.

El término "Dx de la distribución de tamaño de partícula" se refiere al xº percentil de la distribución; por consiguiente, D90 se refiere al 90º percentil, D95 se refiere al 95º percentil, etcétera. Tomando D90 como un ejemplo este
25 se puede escribir frecuentemente como, D(0.90) o D[0.9] o

000084

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

000085

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 cuenta.

000086

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

000087

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

000088

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.

20

Específico

En una modalidad, la presente invención se dirige a un método para mejorar el perfil de disolución de un material biológicamente activo, el método comprende las etapas de:

25 molienda en seco de una mezcla de un material

000089

biológicamente activo sólido y una matriz de trituración molible en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos de molienda, para producir partículas de un material biológicamente activo dispersado en la matriz de trituración al menos parcialmente molida.

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 mejorar el perfil de disolución del material activo molido.

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.

5

Mejoramiento del perfil de disolución

La presente invención conduce al 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.

15

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.

20

25

000091

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 disolución mejorado. Preferiblemente, el perfil de disolución

000092

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
5 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
10 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
15 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
20 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

25 Los métodos para determinar el contenido amorfo del

000093

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.

5

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.

10

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.

15

20

25

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

000094

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 aspecto altamente ventajoso de la presente invención es que

000095

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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 composiciones químicas agrícolas.

000096

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 mejorar el perfil de disolución 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 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 para mejorar el perfil de disolución del material

000097

biológicamente activo molido. 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
5 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
10 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 perfiles de disolución
15 mejorada. 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
20 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
25 a un grado suficiente siempre que sea sometida a condiciones

000098

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, 5 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 10 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 15 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 20 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 25 tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible

000099

obtener una medida subjetiva observando el nivel de "apelmazado" de la matriz de trituración en los cuerpos de molienda y la cámara de molienda del molino medio cuando la molienda en seco está en progreso.

- 5 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, arabitól, 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

000100

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 5 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, 10 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 15 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 20 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 25 aceptables, tales como pero no limitados a, sodio, potasio,

000101

litio, calcio, y bario, sales de amonio (o sales de aminas volátiles), por ejemplo (pero no limitado a) cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, otros 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 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

000102

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
 5 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,
 10 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
 15 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,
 20 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
 25 Trietanolamina, tristirilfosfato éster de Trietanolamina,

000103

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
5 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
10 para proporcionar propiedades mejoradas tal como la reducción de apelmazamiento, y mejoramiento mayor de reducción del tamaño de partícula. Las matrices de combinación también pueden ser ventajosas cuando las matrices tienen diferentes solubilidades permitiendo la remoción o remoción parcial de
15 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
20 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
25 inorgánicos tal como sílice (incluyendo sílice coloidal),

000104

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

5 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

10 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

15 ácido graso de Sorbitán, ésteres de ácido graso de sacarosa, alquil glucopiranosidos, alquil maltopiranosidos, ésteres de ácido graso de glicerol, Ácido Alquil Bencen Sulfónicos, Ácidos Alquil Éter Carboxílicos, Ésteres de Alquil y aril Fosfato, ésteres de Alquil y aril Sulfato, ácidos Alquil y

20 aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfatos, ésteres de Alquil Fenol Sulfatos, Alquil y Aril Fosfatos, Polisacáridos de Alquilo, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de Alquilo-Naftalen Sulfonatos formaldehído, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Alcohol Ceto-Oleílico,

25 Naftalen Sulfonatos Condensados, Dialquil y Alquil Naftalen

000105

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
 5 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
 10 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,
 15 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407, polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil
 20 éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil
 25 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de

000106

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

000107

hidroxietil)tallowalquilaminas.

Preferiblemente, el polímero se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico, polímeros a base de ácido Acrílico y copolímeros de ácido
5 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 -
10 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
15 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
20 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,
25 superficies planas o curvadas, y carecen de bordes elevados y

000103

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 1065.

000109

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/cm³, preferiblemente desde aproximadamente 1 a 8 g/cm³. Las cerámicas preferidas se pueden seleccionar de esteatita, óxido de aluminio, óxido de circonio, circonia-sílice, itria-óxido de circonio estabilizado, magnesia-óxido de circonio estabilizado, nitruro de silicio, carburo de silicio, cobalto-carburo de tungsteno estabilizado, y similares, así como también mezclas de los mismos.

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,

000110

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
5 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
10 de partícula muy pequeño (como lo opuesto a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas típicamente pueden tener densidades que varían desde aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm³. Son preferidas las resinas
15 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
20 medios de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de circonia, óxido de circonio, acero inoxidable, y similares. Las sustancias de núcleo preferidas tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

En una modalidad de la invención, los medios de
25 molienda se forman de una sustancia ferromagnética,

000111

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
5 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
10 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.
15 Finalmente, las cerámicas son ventajosas desde el punto de vista de bajo desgaste y contaminación, fácil limpieza, y alta dureza.

Molienda en Seco

20 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
25 mecánicamente agitada (es decir, con o sin agitación) por un

000112

periodo 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 **Material biológicamente activo**

El material biológicamente activo incluye compuestos activos, incluyendo compuestos para uso veterinario y humano tal como, pero no limitado a, activos farmacéuticos, nutracéuticos, cosmecéuticos, cosméticos, 10 medicinas complementarias, productos naturales, vitaminas, nutrientes, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, y compuestos agrícolas tales como plaguicidas, herbicidas y fungicidas, agentes de germinación y similares.

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

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

25 En una forma preferida de la invención, el material

000115

biológicamente activo es un compuesto inorgánico.

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

5 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
10 empleado en formulaciones o agentes que ya tienen tamaño de partícula reducido en comparación con su forma convencional.

Los materiales biológicamente activos adecuados para uso en la invención incluyen activos, productos biológicos, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos,
15 ácidos nucleicos, y análogos, homólogos y derivados de primer orden de los mismos. El material biológicamente activo se puede seleccionar de una variedad de clases de fármacos conocidas, incluyendo, pero no limitado a: fármacos anti-
obesidad, estimulantes del sistema nervioso central,
20 carotenoides, corticoesteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, terapias de oncología, anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs e inhibidores de COX-2, antelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos
25 (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos,

000116

agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroides, agentes antivirales, 5 anxiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores del beta-adrenoceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de contraste, supresores de tos 10 (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de formación de imagen de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes anti-parkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, bifosfonatos y 15 calcitonina de paratiroides, prostaglandinas, radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes anti-alérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes de tiroides, vasodilatadores, y xantenos.

20 Una descripción de estas clases de agentes activos y un listado de especies dentro de cada clase se pueden encontrar en Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31ª Edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996), específicamente incorporada para referencia. Otra fuente de agentes activos 25 es la Physicians Desk Reference (60ª Ed., pub. 2005), familiar

para aquellos de experiencia en el arte. Los agentes activos están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar por técnicas conocidas en el arte.

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

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

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

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

Tales materiales incluyen, pero no se limitan a:
albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, acetil
10 digoxina, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina, beclobrato, beclometasona, belomicina, benzocaína y derivados, beta caroteno, beta endorfina, beta interferón, bezafibrato, binovum, biperideno, bromazepam, bromocriptina,
15 bucindolol, buflomedil, bupivacaína, busulfan, cadralazina, camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexina, cefalotin, cefamandol, cefazedona, cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucil, ácido
20 cromoglicínico, ciclonicato, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, cortisol, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina A y otras ciclosporinas, citarrabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de dexametasona tales como el acetato, dezocina, diazepam,
25 diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina,

digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem,
antagonistas de dopamina, doxorubicina, econazol,
endralazina, encefalina, enalapril, epoprostenol, estradiol,
estramustina, etofibrato, etopósido, factor ix, factor viii,
5 felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina,
flunarizin, flurbiprofeno, 5-fluorouracilo, flurazepam,
fosfomicina, fosmidomicina, furosemido, galopamil, gamma
interferón, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida,
griseofulvin, haptoglobulina, vacuna de hepatitis B,
10 hidralazina, hidroclorotiazida, hidrocortisona, ibuprofeno,
ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste de
rayos x aromáticos yodados tales como yodamida, bromuro de
ipratropio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de
cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacuna de
15 lactobacilos, lidocaína, lidoflazina, lisurido, maleato ácido
de lisurido, lorazepam, lovastatina, ácido mefenámico,
melfalan, memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato,
metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol,
metisoprenol, metipranolol, metcefamida, metolazona,
20 metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol, nitrato de
miconazol, minoxidilo, misonidazol, molsidomina, nadolol,
nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturales,
nesapidil, nicardipina, nicorandil, nifedipina, niludipina,
nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-
25 nitrocamptotesina, olanzapina, oxazepam, oxprenolol,

000120

oxitetraciclina, penicilinas tales como benetamina de penicilina G, penicilina O, fenilbutazona, picotamida, pindolol, pipsulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofeno, activador de plasminógeno, prednisolona, 5 prednisona, pregnenolona, procarbacin, procaterol, progesterona, proinsulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifeno, rifapentina, simvastatina, insulinas semi-sintéticas, sobrerol, somastotina y sus derivados, somatropina, 10 estilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofeno, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxótero, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracano HI, tiaramida HCl, tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina 15 HCl, urocinasa, valium, verapamil, vidarrabina, sal sódica de fosfato de vidarrabina, vinblastina, vinburrina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de vitamina E, y agentes de contraste de rayos x. Los fármacos pueden ser especies neutras o básicas o ácidas así como 20 también sales de un ácido o base. Específicamente, la composición química y los grupos funcionales, incluyendo un grupo ácido o base, generalmente no son el factor determinante, excepto una reacción química posible con una matriz específica, para la creación exitosa de una sustancia 25 biológicamente activa con una disolución mejorada. Esta

000121

invención no se limita a cualquier clase específica de fármaco, tipo de aplicación, tipo químico o agrupamiento de función. Más bien la adecuación de un material biológicamente activo para uso en esta invención principalmente se determina
5 por las propiedades mecánicas del material. Además, algunos materiales biológicamente activos pueden tener el beneficio de absorción a través de la piel si se presenta en una formulación de partículas. Tales materiales biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a, Voltaren
10 (diclofenaco), rofecoxib, e ibuprofeno.

De manera conveniente, el material biológicamente activo es capaz de resistir temperaturas que son típicas en la molienda en seco no enfriada, las cuales pueden exceder 80°C. Por lo tanto, los materiales con un punto de fusión
15 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
20 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
25 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 diámetro de tamaño de partícula promedio igual a o mayor que 1 μm , determinado en una base de número de partícula.

Preferiblemente, los materiales biológicamente

activos, los cuales se han sometido a los métodos de la invención, comprenden partículas de material biológicamente activo de diámetro de tamaño de partícula mediano igual a o mayor que 1 μm , determinado en una base de volumen de
5 partícula.

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

Aglomerados de material biológicamente activo después del procesamiento

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

20 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
25 anteriormente.

000124

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
5 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.

10 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
15 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.

20 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
25 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.

5 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,
10 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
15 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
20 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.

25 Un aspecto altamente ventajoso de la presente

000127

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 presente invención es que ciertas matrices de trituración

000128

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

5 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

10 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

15 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.

20 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

25 ventajosas porque proporcionan flexibilidad significativa al

000123

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
5 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
10 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
15 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 disolución mejorada del material
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 de un animal, incluyendo el hombre, por la administración de

0001.39

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
5 también está comprendido en la mezcla a ser molida. Tales agentes facilitadores apropiados para el uso en la invención incluyen diluyentes, tensioactivos, polímeros, agentes aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores,
10 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
15 posteriormente bajo el encabezado *Composiciones Medicinales y Farmacéuticas*, o cualquier combinación de los mismos.

Materiales biológicamente activos y composiciones

La presente invención abarca materiales
20 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 al menos una porción de la matriz de trituración o separados de
25 la matriz de trituración.

000132

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

5 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

10 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

15 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

20 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).

25 Las composiciones producidas de acuerdo con la

000133

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 5 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.

10

Medicamentos

Los medicamentos de la presente invención pueden incluir el material farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con la matriz de trituración o al menos 15 una porción de la matriz de trituración, 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 20 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 25 administración parenteral, administración intravenosa,

000.34

intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea
5 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
10 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:

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

000135

- acetato de vinilo; y/o
- (2) agentes aglutinantes tales como varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina; y/o
- 5 (3) agentes rellenos tales como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y varios almidones; y/o
- (4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan en la fluidez del polvo a ser comprimido, 10 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 15 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 20 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
- 25 (9) diluyentes tales como rellenos inertes

farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los anteriores; y/o

5 (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

10 (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 anhidridos 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

15

20

(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 estériles y estables bajo las condiciones de

25 manufactura y almacenamiento. Los medicamentos de la

000137

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
5 características de liberación - liberación temprana del material biológicamente activo, y liberación tardía de un material biológicamente activo de tamaño promedio grande.

Modos de administración de medicamentos que comprenden materiales biológicamente activos

10 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,
15 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
20 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.

25 Los medicamentos de la invención se pueden

000139

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
5 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
10 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
15 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,
20 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,
25 preferiblemente 0.25-5%. El resto de la composición es

000140

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
5 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,
10 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.

15 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
20 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
25 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 la minimización de la aglomeración de partículas.

5 **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.

10 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
15 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
20 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
25 puede beneficiarse de los materiales biológicamente activos

000142

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 5 cabello, disfunción sexual, o tratamiento dérmico de psoriasis.

La presente invención ahora será descrita con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. La 10 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.

15 **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 20 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 25 a partir de la descripción anterior y las reivindicaciones

000143

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.

5 Los siguientes materiales se usaron en los ejemplos: Meloxicam (Dayang, China), Diclofenaco (Unique, India), Lactose monohidrato (Capsulac 60, Meggle, Alemania), Manitol (Sigma-Aldrich, US), Tartaric Acid (BDH, UK), Sorbitol (Sigma-Aldrich, US), Glucose (Ajax Finechem, 10 Australia), Celulosa Microcristalina (Sigma-Aldrich, US).

Un molino de atrición Union Process (modelo 1HD, cámara de molienda de 110 ml), ajustado con un eje giratorio de 4 brazos, se utilizó para conducir los experimentos de molienda. Las bolas de acero (5/16" (0.79 cm, 300 g) se 15 utilizaron como medios de trituration en los experimentos de molienda. El molino se cargó a través del orificio de carga, con materiales secos y matrices agregados inicialmente, seguido por el medio de trituration. El proceso de molienda fue llevado a cabo a temperatura ambiente con el eje rotando 20 a 500 rpm. En la terminación de la molienda, el polvo molido se descargó del molino y se tamizó para remover el medio de trituration.

La distribución de tamaño de partícula (PSD) se determinó usando un Malvern Mastersizer 2000 equipado con una 25 unidad de bomba Malvern Hydro 2000S. Dispersante usado (0.01M

000144

HCl, RI: 1.33). Ajustes de medición usados: Tiempo de Medición: 12 segundos, Ciclos de medición: 3. Resultado generado promediando las 3 mediciones. Condiciones específicas de meloxicam: Índice de refracción (RI): 1.73, 5 absorción: 0.01. Condiciones específicas de diclofenaco: RI: 1.69, absorción: 0.01. Las muestras se prepararon agregando 200 mg de polvo molido a 5.0 mL de una solución de PVP al 1% en ácido clorhídrico 0.01M (HCl), sometiendo a vórtice por 1 min y luego sonicación con una bocina por 1 min hasta que las 10 muestras se dispersan. De esta solución se agregó bastante en el dispersante para lograr un nivel de oscurecimiento deseado del láser rojo de $\approx 2.0\%$.

El comportamiento de disolución de materiales molidos así como también controles no molidos se determinó 15 usando una unidad de disolución automatizada Varian 7025 equipada con un espectrómetro visible UV de Tableta Cary 50. Los ajustes de disolución usados fueron de acuerdo con USP 2 con una velocidad de agitación de 100 rpm. Condiciones específicas de meloxicam: longitud de onda $\lambda=362\text{nm}$, pH 6.1 20 (10mM Amortiguador de Fosfato), las cápsulas de gelatina dimensionadas estándar contuvieron 15 mg de Meloxicam, por ejemplo, una cápsula preparada de una molienda de 10% en peso de Meloxicam, requiere 150 mg de polvo molido. Condiciones específicas de diclofenaco: longitud de onda $\lambda=276\text{nm}$, pH 5.75 25 (Amortiguador de Citrato 10mM), cápsulas de gelatina

dimensionada estándar contenidas de 20 mg de diclofenaco, por ejemplo, una cápsula preparada de una molienda de 10% en peso de diclofenaco requiere 200 mg de polvo molido. Las cápsulas de materiales molidos fueron rellenas usando equipo

5 Profill®. Las muestras de control no molidas se prepararon llenando a mano en forma apropiada las cápsulas dimensionadas. Cada resultado de disolución se obtuvo promediando los resultados de 3 cápsulas. Los resultados cuantitativos se dan como el tiempo para alcanzar X y Y: X se

10 define como la concentración igual a la concentración de disolución lograda por una muestra de control (o formulación prototipo de la misma) del compuesto o material biológicamente activo después de 60 minutos. Y se define como la concentración igual a la concentración de disolución

15 lograda por una muestra de control (o formulación prototipo de la misma) del compuesto o material biológicamente activo después de 30 minutos.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRD) se midieron con un Difractómetro D 5000, Kristalloflex

20 (Siemens). El intervalo de medición fue desde 5-18 grados 2-Theta. La anchura de abertura se ajustó 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 subsecuentemente usando software Bruker EVA para

25 obtener el patrón de difracción.

000146

Las trazas de DSC se midieron usando un Instrumento TA DSC Q10. Los datos se obtuvieron usando una velocidad de calentamiento de 10°C/min bajo flujo de nitrógeno. Las bandejas abiertas de Aluminio Tzero se utilizaron para las mediciones.

Ejemplo 1. 10% Meloxicam en Lactosa monohidrato:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Lactosa monohidrato (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se muestran en la Figura 1. El comportamiento de disolución se muestra en la Figura 2. Los resultados se resumen en la Tabla 1 junto con los resultados obtenidos para un control no molido (A), preparado mezclando físicamente Meloxicam (0.40 g) y Lactosa monohidrato (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La Figura 1 muestra que después de 1 minuto de molienda, el tamaño de partícula se redujo por aproximadamente la mitad. Después de otro minuto de molienda, el tamaño de partícula se ha reducido adicionalmente pero aún está mayormente en el intervalo de 1-10 micras. En contraste con esto la disolución del material molido por 1 minuto solamente es ligeramente más rápida que la muestra de control no molida. La disolución en 2 minutos es dramáticamente mejorada tanto durante el 1 minuto como en el material no

molido. En la Tabla 1, se muestran el tamaño mediano y evaluación cuantitativa de la disolución. De acuerdo con las mediciones X y Y (descritas anteriormente), el material molido por 2 minutos tiene una disolución muy mejorada en comparación tanto con la muestra no molida como molida por 1 minuto.

Cuando el cambio de tamaño del material desde 1 a 2 min es del mismo orden como el cambio de tamaño de no molido a 1 minuto, la razón primaria para la disolución mejorada para la muestra de 2 minutos no puede ser la reducción de tamaño de partícula.

	Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
			Y (min)	X (min)
		D(0.50)		
	No molido (A)	8.79 μm	30	60
	1 min (B)	4.86 μm	23	45
	2 min (C)	2.53 μm	8	11

Tabla 1.

Ejemplo 2. 10% Diclofenaco en Lactosa monohidrato:

Una mezcla de Diclofenaco (0.60 g) y Lactosa monohidrato (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se muestran en la Figura 3. El comportamiento de disolución se muestra en la Figura 4. Los resultados se

. 000148

resumen en la Tabla 2 junto con los resultados obtenidos para un control no molido (A), preparado mezclando físicamente Diclofenaco (0.40 g) y Lactosa monohidrato (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

5 La Figura 3 muestra que después de 1 minuto de molienda, el tamaño de partícula se redujo por poco más de 50%. Después de otro minuto de molienda, el tamaño de partícula se ha reducido un poco más produciendo dos materiales molidos en el intervalo de 2-4 micras. De nuevo en
10 contraste con esto la disolución del material molido por 1 minuto solamente es ligeramente más rápida que la muestra de control no molida. La disolución en 2 minutos es dramáticamente mejorada tanto durante el 1 minuto como en el material no molido. En la Tabla 1, se muestran el tamaño
15 mediano y evaluación cuantitativa de la disolución. De acuerdo con las mediciones X y Y (descritas anteriormente), el material molido por 2 minutos tiene una disolución muy mejorada en comparación tanto con la muestra no molida como molida por 1 minuto.

20 Cuando el tamaño del material desde 1 a 2 min es bastante similar esta diferencia de tamaño no puede ser la razón primaria para la disolución mejorada para la muestra de 2 minutos.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 μm	30	60
1 min (B)	4.09 μm	18	29
2 min (C)	2.57 μm	8	10

Tabla 2.

Ejemplo 3. 10% Meloxicam en Manitol:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Manitol (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 3. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.40 g) y Manitol (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido, pero la reducción de tamaño no es dramática. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y ambos materiales tienen una velocidad de disolución muy mejorada en comparación con la muestra no molida. Estos datos también muestran que una vez que suficiente energía de molienda se ha ingresado para suministrar la disolución mejorada (molienda de 1 minuto), la reducción de tamaño

000150

adicional (2 minutos) tiene poco impacto en la velocidad de disolución.

En la Figura 5 una traza de DSC de material molido por 2 minutos se muestra en comparación con la traza de DSC de manitol. La traza solamente muestra una fusión diferente de manitol a aproximadamente 240°C siendo el punto de fusión normal de meloxicam. Esta traza de DSC no muestra indicación de que esté presente algún material amorfo u otras formas de meloxicam. Esto indica que el meloxicam ha retenido la cristalinidad durante el proceso de molienda.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
1 min (B)	3.80 μm	10	12
2 min (C)	2.19 μm	8	9

Tabla 3.

Ejemplo 4. 10% Diclofenaco en Manitol:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Manitol (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 4. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (0.40 g) y Manitol (3.60 g)

000151

en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido, pero el tamaño aún está en el intervalo de 1-10 micras. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y ambos materiales tienen una velocidad de disolución muy mejorada en comparación con la muestra no molida. Estos datos también muestran que una vez que suficiente energía de molienda se ha ingresado para suministrar la disolución mejorada (molienda de 1 minuto), la reducción de tamaño adicional (2 minutos) tiene poco impacto en la velocidad de disolución.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 µm	30	60
1 min (B)	2.20 µm	8	11
2 min (C)	1.23 µm	8	11

Tabla 4.

Ejemplo 5. 10% Meloxicam en Glucosa:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Glucosa (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados

se resumen en la Tabla 5. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.40 g) y Glucosa (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido. Hay aproximadamente una reducción de 50% del no molido a 1 minuto y aproximadamente otra reducción de 50% de 1 minuto a 2 minutos. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y ambos materiales molidos tienen una velocidad de disolución muy mejorada en comparación con la muestra no molida. Estos datos también muestran que la disolución mejorada es independiente del tamaño de partícula final, en su lugar más mejora ha llegado de la molienda del activo con la matriz de trituración.

15

20

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
1 min (B)	4.04 μm	9	10
2 min (C)	1.61 μm	7	8

Tabla 5.

Ejemplo 6. 10% Diclofenaco en Glucosa:

Una mezcla de Diclofenaco (0.60 g) y Glucosa (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los

000153

5 productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 6. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (0.40 g) y Glucosa (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

10 La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido. Hay aproximadamente una reducción de 60% del no molido a 1 minuto y aproximadamente otra reducción de 30% de 1 minuto a 2 minutos. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y el material molido por 1 minuto tiene una velocidad de disolución grandemente mejorada en comparación con la muestra no molida. El material molido por 2 minutos tiene una velocidad de disolución mucho más lenta en 15 comparación con la muestra B y solamente es ligeramente mejorada en comparación con el material no molido aún aunque el tamaño de partícula es más pequeño.

20

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 µm	30	60
1 min (B)	3.13 µm	15	24
2 min (C)	1.97 µm	25	55

Tabla 6.

Ejemplo 7. 10% Meloxicam en Celulosa microcristalina:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Celulosa microcristalina (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Ninguna PSD se midió debido a la interferencia del excipiente insoluble. El comportamiento de disolución de los productos molidos y material no molido (A) se midieron. Los resultados se resumen en la Tabla 7. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.40 g) y Celulosa microcristalina (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y ambos materiales molidos tienen una velocidad de disolución mejorada en comparación con la muestra no molida.

Tiempo de la Molienda	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
	Y (min)	X (min)
No molido (A)	30	60
1 min (B)	10	14
2 min (C)	9	10

Tabla 7.

Ejemplo 8. 10% Diclofenaco en Celulosa microcristalina:

Una mezcla de Diclofenaco (0.60 g) y Celulosa

microcristalina (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Ninguna PSD se midió debido a la interferencia del excipiente insoluble. El comportamiento de disolución de los productos molidos y material no molido (A) se midieron. Los
5 resultados se resumen en la Tabla 8. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (0.40 g) y Celulosa microcristalina (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y
10 ambos materiales molidos tienen una velocidad de disolución mejorada en comparación con la muestra no molida.

15

Tiempo de la Molienda	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
	Y (min)	X (min)
No molido (A)	30	60
1 min (B)	18	28
2 min (C)	24	31

Tabla 8.

20

Ejemplo 9. 10% Meloxicam en Ácido tartárico:

Una mezcla de Meloxicam (0.60 g) y Ácido tartárico (5.40 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución[#]. Los
25 resultados se resumen en la Tabla 9. El control no molido (A)

000156

se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.40 g) y Ácido tartárico (3.60 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido. Hay aproximadamente una reducción de 40% de no molido a 1 minuto y aproximadamente otra reducción de 40% de 1 minuto a 2 minutos. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y ambos materiales molidos tienen una velocidad de disolución muy mejorada en comparación con la muestra no molida. Los datos de disolución indican que ambos materiales molidos tienen disolución muy rápida aún aunque la reducción de tamaño en la molienda no es grande.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 µm	30	60
1 min (B)	5.10 µm	9	11
2 min (C)	3.03 µm	8	9

Tabla 9.

#Prueba de disolución medida en amortiguador de fosfato 100mM a pH 5.8.

Ejemplo 10. 20% Meloxicam en Lactosa monohidrato:

Una mezcla de Meloxicam (1.20 g) y Lactosa

monohidrato (4.80 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 10. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.80 g) y Lactosa monohidrato (3.20 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido. De acuerdo con las mediciones de disolución X y Y los materiales molidos tienen una velocidad de disolución mejorada en comparación con la muestra no molida.

En la Figura 6, se muestran los espectros de XRD del material molido por 2 minutos. Los espectros de meloxicam puro y lactosa molida pura también se muestran. Estos muestran que la mayoría de picos de meloxicam son oscurecidos por los espectros de lactosa. El pico de meloxicam más claro se ubica en 2θ 15°. Para el material molido por 2 min este pico es pequeño (debido a solamente 20% meloxicam) pero da evidencia de la presencia de meloxicam cristalino después de la molienda. Los espectros también indican que la lactosa aún también es cristalina después de la molienda.

5

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
1 min (B)	5.72 μm	14	26
2 min (C)	3.52 μm	17	20

Tabla 10.

Ejemplo 11. 20% Meloxicam en Manitol:

10

Una mezcla de Meloxicam (1.20 g) y Manitol (4.80 g) se molió ya sea por 1 (B) o 2 (C) minutos. Las PSDs de los productos molidos y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 11. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (0.80 g) y Manitol (3.20 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

15

20

25

La PSD muestra que el material molido por 1 y 2 minutos tiene un tamaño reducido en comparación con el material no molido. El nivel de reducción de tamaño en comparación con el material molido a 10% (ejemplo 3) es el mismo. La velocidad de disolución para el material molido a 20% es ligeramente más lenta que la velocidad para el material molido a 10% (ejemplo 3) pero la velocidad aún es un buen mejoramiento sobre aquel del material no molido.

nuevo estos datos podrían indicar que el mejoramiento en la disolución observada no es principalmente una función del tamaño de partícula.

En la Figura 5 una traza de DSC de material molido por 2 minutos se muestra en comparación con la traza de DSC de manitol. La traza solamente muestra una fusión diferente de manitol a aproximadamente 240°C siendo el punto de fusión normal de meloxicam. Esta traza de DSC no muestra indicación de que esté presente algún material amorfo u otras formas de meloxicam. Esto indica que el meloxicam ha retenido la cristalinidad durante el proceso de molienda.

En la Figura 7, se muestran los espectros de XRD del material molido por 2 minutos. También se muestran los espectros de meloxicam puro, manitol puro y una mezcla física al 20% de meloxicam en manitol. Estos muestran que la mayoría de los picos de meloxicam se obscurecen por los espectros de manitol. El pico de meloxicam más claro se ubica a 2 theta 13°. Los espectros indican que tanto el meloxicam como manitol aún son cristalinos después de la molienda.

20

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
1 min (B)	3.53 μm	14	22
2 min (C)	2.39 μm	18	21

25

000160

Tabla 11.

Ejemplo 12. 30% Diclofenaco en 69% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

5 Una mezcla de Diclofenaco (1.80 g), Lactosa monohidrato (4.14 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la
10 Tabla 12. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (1.20 g), Lactosa monohidrato (2.76 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

 Al mayor contenido de API, se ha utilizado 1% SDS
15 como un auxiliar de molienda para ayudar a proporcionar buen flujo durante la molienda. La misma concentración de SDS también se incluyó en la muestra de control no molida para las mediciones de disolución de modo que cualquier mejoramiento en la disolución debido a la SDS se suma. A esta
20 concentración de API, el tiempo de molienda también se ha extendido para proporcionar más energía de molienda. La PSD lograda aquí es similar a la muestra de 2 minutos del ejemplo 2 (10%) y las mediciones de disolución X y V también han
25 mostrado un nivel similar de disolución mejorada. Este ejemplo demuestra que la disolución mejorada a través de la

000161

molienda sinérgica del API y matriz de trituración se logra a niveles de API mayores.

En la Figura 8, se muestran los espectros de XRD del diclofenaco molido a varios porcentajes de peso desde 20-
5 50%. El 20 % de material se produjo de la misma manera como este ejemplo solamente con diferentes cantidades de diclofenaco y lactosa para lograr 20% p/p de diclofenaco total. En la Figura 9, se muestran los espectros de mezclas físicas no molidas de la misma composición como con una
10 comparación. En la Figura 10, también se muestran los espectros de las mismas composiciones como una comparación. En la Figura 10 también se muestran los espectros para diclofenaco puro, lactosa pura y lactosa molida pura. La Figura 10 indica que hay picos no oscurecidos ubicados en 2
15 theta 11°, 15° y un pico parcialmente oscurecido a 28°. Cuando estos picos se comparan entre la Figura 8 (molido) y Figura 9 (mezcla física) los espectros indican que el material producido por este ejemplo aún es cristalino después de la molienda.

20

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 µm	30	60
10 min (B)	2.75 µm	12	13

25

Tabla 12.

Ejemplo 13. 40% Diclofenaco en 59% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

Una mezcla de Diclofenaco (2.40 g), Lactosa monohidrato (3.54 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 13. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (1.60 g), Lactosa monohidrato (2.36 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

A esta concentración de API la PSD lograda es ligeramente más gruesa en comparación con el ejemplo 12 (30%).

Las mediciones de disolución X y Y muestran disolución mejorada.

En la Figura 8, se muestran los espectros de XRD del diclofenaco molido a varios porcentajes de peso desde 20-50%. El 20 % de material se produjo de la misma manera como el ejemplo 12 solamente con diferentes cantidades de diclofenaco y lactosa para lograr 20% p/p de diclofenaco total. En la Figura 9, se muestran los espectros de mezclas físicas no molidas de la misma composición como con una comparación. En la Figura 10, también se muestran espectros para diclofenaco puro, lactosa pura y lactosa molida pura. La

Figura 10 indica que hay picos no oscurecidos ubicados en 2 theta 11°, 15° y un pico parcialmente oscurecido a 28°. Cuando estos picos se comparan entre la Figura 8 (molido) y Figura 9 (mezcla física) los espectros indican que el material producido por este ejemplo aún es cristalino después de la molienda.

10

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 μm	30	60
10 min (B)	4.45 μm	18	25

Tabla 13.

15

Ejemplo 14. 50% Diclofenaco en 49% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

20

Una mezcla de Diclofenaco (3.00 g), Lactosa monohidrato (2.94 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 14. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Diclofenaco (2.00 g), Lactosa monohidrato (1.96 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

25

A esta concentración de API la PSD lograda es

000164

ligeramente más gruesa en comparación con el ejemplo 12 (30%) y ejemplo 13 (40%). Las mediciones de disolución X y Y claramente indican disolución mejorada. Este ejemplo demuestra que la disolución mejorada a través de la molienda sinérgica del API y matriz de trituración se logra a niveles de API hasta al menos 50%.

En la Figura 8, se muestran los espectros de XRD del diclofenaco molido a varios porcentajes de peso desde 20-50%. El 20 % de material se produjo de la misma manera como el ejemplo 12 solamente con diferentes cantidades de diclofenaco y lactosa para lograr 20% p/p de diclofenaco total. En la Figura 9, se muestran los espectros de mezclas físicas no molidas de la misma composición como con una comparación. En la Figura 10, también se muestran espectros para diclofenaco puro, lactosa pura y lactosa molida pura. La Figura 10 indica que hay picos no oscurecidos ubicados en 2θ 11°, 15° y un pico parcialmente oscurecido a 28°. Cuando estos picos se comparan entre la Figura 8 (molido) y Figura 9 (mezcla física) los espectros indican que el material producido por este ejemplo aún es cristalino después de la molienda.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
	D(0.50)	Y (min)	X (min)
No molido (A)	9.50 μ m	30	60
10 min (B)	5.65 μ m	23	33

000165

Tabla 14.

Ejemplo 15. 30% Meloxicam en 69% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

Una mezcla de Meloxicam (1.80 g), Lactosa monohidrato (4.14 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 15. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (1.20 g), Lactosa monohidrato (2.76 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

Como los ejemplos del Diclofenaco a mayor contenido de API, también se ha usado 1% SDS como un auxiliar de molienda con las moliendas de alto contenido de Meloxicam para ayudar a proporcionar buen flujo durante la molienda. La misma concentración de SDS también se incluyó en la muestra de control no molida para mediciones de disolución de modo que cualquier mejoramiento en la disolución debido a SDS se cuenta. A esta concentración de API, el tiempo de molienda también se ha extendido para proporcionar más energía de molienda. La PSD lograda aquí es ligeramente más grande que la muestra de 2 minutos del ejemplo 1 (10%). Las mediciones

000166

de disolución X y Y muestran ligeramente más mejoramiento en la disolución en comparación con la muestra de 2 minutos del ejemplo 1.

5

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
10 min (B)	3.69 μm	6	7

Tabla 15.

10

Ejemplo 16. 40% Meloxicam en 59% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

Una mezcla de Meloxicam (2.40 g), Lactosa monohidrato (3.54 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 16. El control no molido (A) se preparó mezclando físicamente Meloxicam (1.60 g), Lactosa monohidrato (2.36 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD lograda aquí es ligeramente más grande que la muestra de 30% (ejemplo 15) pero las mediciones de disolución X y Y son virtualmente las mismas, de nuevo indicando disolución fuertemente mejorada.

000167

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
		Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
10 min (B)	4.91 μm	7	8

5 Tabla 16.

Ejemplo 17. 50% Meloxicam en 49% Lactosa monohidrato y 1% Dodecil sulfato de sodio:

Una mezcla de Meloxicam (3.00 g), Lactosa
 10 monohidrato (2.94 g) y Dodecil sulfato de sodio (SDS) (0.06 g) se molió por 10 minutos (B). Las PSDs del producto molido y material no molido (A) se midieron así como también el comportamiento de disolución. Los resultados se resumen en la Tabla 17. El control no molido (A) se preparó mezclando
 15 físicamente Meloxicam (2.00 g), Lactosa monohidrato (1.96 g) y SDS (0.04 g) en un vial hasta que la apariencia fue homogénea.

La PSD lograda aquí es ligeramente más grande que la muestra de 40% (ejemplo 16) y solamente es ligeramente
 20 menor que el material no molido. Las mediciones de disolución X y Y son muy similares al 30 y 40%, de nuevo indicando disolución fuertemente mejorada. Esta serie de moliendas a alto contenido de Meloxicam (ejemplo 15, 16, 17) claramente demuestra que la disolución mejorada por la molienda
 25 sinérgica del API con una matriz de trituración es posible

a al menos 50%. Las distribuciones de PSD para esta serie también indican que la disolución mejorada observada de este proceso es independiente del tamaño de partícula. Desde 30% a 50% la PSD casi es doble, aún si la disolución ha permanecido relativamente constante indicando poca o nada influencia del tamaño de partícula.

En la Figura 6, se muestran los espectros de XRD del material (Espectro D). También se muestran los espectros de meloxicam puro y lactosa molida pura. Estos muestran que la mayoría de los picos de meloxicam son oscurecidos por los espectros de lactosa. El pico de meloxicam más claro se ubica en 2θ 15°. En la Figura 11, también se muestran los espectros de una mezcla física del material molido. Los espectros indican la presencia de meloxicam cristalino después de la molienda. Los espectros también indican que la lactosa aún también es cristalina después de la molienda.

Tiempo de la Molienda	Tamaño	Tiempo para Alcanzar la Concentración	
	D(0.50)	Y (min)	X (min)
No molido (A)	8.79 μm	30	60
10 min (B)	6.22 μm	10	13

Tabla 17.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar el perfil de disolución de un material biológicamente activo, caracterizado porque
5 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
10 del material biológicamente activo dispersado en un material de trituración al menos parcialmente molido,

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de partícula promedio igual o mayor que 1 μm determinado en una
15 base de número de partículas.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor
20 que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizado porque el tamaño de
25 partícula promedio cae dentro del intervalo seleccionado del

000170

grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm y 1-2 μm .

5 5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano seleccionado del grupo que consiste de: igual o mayor que 1 μm ; e igual o mayor que 2 μm , en donde el tamaño de partícula mediano se determina en una base de volumen de partícula.

10 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el porcentaje de partículas mayor que 1 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

15 7. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el porcentaje de partículas mayor que 2 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

20 8. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque el tamaño de partícula mediano se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor

que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque el tamaño de partícula mediano cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm , 1-2 μm , 2-1000 μm , 2-500 μm , 2-300 μm , 2-200 μm , 2-150 μm , 2-100 μm , 2-50 μm , 2-20 μm , 2-10 μm , 2-7.5 μm y 2-5 μm .

10. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque 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.

11. El método de conformidad con cualquier

000172

reivindicación precedente, caracterizado porque 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
5 método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

12. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el contenido amorfo del material biológicamente activo se selecciona del
10 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
15 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.

13. El método de conformidad con cualquier
20 reivindicación precedente, caracterizado porque el material biológicamente activo no tiene incremento significativo en contenido amorfo antes de someter el material al método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

25 14. El método de conformidad con cualquier

000173

reivindicación precedente, caracterizado porque el periodo de tiempo de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste de: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 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.

15. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la molienda en seco es realizada en un molino de atrición (horizontal o vertical), molino vibratorio o molino nutante, 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.

16. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque 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.

17. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste

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

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

19. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la matriz de trituración es una mezcla única o es una mezcla de dos o más matrices en cualquier proporción.

20. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la matriz de trituración es un material único o es una mezcla de dos o más

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

amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de
 potasio, cloruro de potasio, sulfato ácido de sodio,
 hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de
 hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina,
 5 bromuro de amonio, sílice, sílice térmico, alúmina, dióxido
 de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita,
 trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o
 silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil
 sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil
 10 sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio,
 sal de N-lauroilsarcosina sódica, monoestearato de glicerilo,
 diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo,
 behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de
 glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida,
 15 cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro
 de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100,
 poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2
 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20
 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil
 20 éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60,
 polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de
 ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de
 ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de
 ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil
 25 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de

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

hidroxietil)tallowalquilaminas.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la concentración del material único o el componente principal en una mezcla de dos o más
5 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 %
10 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 -
15 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.

22. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la matriz de trituración se selecciona del grupo que consiste de:

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

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

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

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

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

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

- condensado de sulfonato de alquil naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato de Calcio (Ramificado); Naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
- 5 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
- 10 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de
- 15 sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxi-etil)tallowalquilaminas.
- 20 d. Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido
- 25 málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato de

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

- 5 tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxi-etil)tallowalquilaminas.
- 10 e. Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste de: lactosa monohidrato; lactosa anhidra; manitol, celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín, carbonato de calcio; ácido 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
- 15
- 20
- 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

000195

- etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre; tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio; Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de sodio; etoxilato de alcohol tridecílico; POE-18; isodecanol fosfato éster de Trietanolamina; tristirilfosfato éster de Trietanolamina; Sulfato de Etoxilato de Tristirilfenol; Bis(2-hidroxietil)tallowalquilaminas.
- 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
 5 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril
 sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de
 sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y
 Brij700, lauril sulfato de sodio y Poloxámero 407,
 lauril sulfato de sodio y Poloxámero 338, lauril
 10 sulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407,
 Poloxámero 338, Poloxámero 188, mezcla de
 condensado de sulfonato de alquil
 naftaleno/Lignosulfonato; Dodecilbencen Sulfonato
 de Calcio (Ramificado); naftalensulfonato de
 15 Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos
 dodecilbencen sulfónicos lineales y ramificados;
 Condensado de Naftalen Sulfonato Formaldehído;
 etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de
 Fosfato, Etoxilato de Tristirilfenol, Ácido Libre;
 20 tallowalquilaminas de Polioxi-etileno (15); alquil
 naftalen sulfonato de sodio; condensado de alquil
 naftalen sulfonato de sodio; alquilbencen sulfonato
 de sodio; isopropil naftalen sulfonato de sodio;
 Metil Naftaleno de Sodio; Sulfonato de
 25 Formaldehído; sal de n-butil naftalen sulfonato de

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

23. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el auxiliar de molienda o combinación de auxiliares de molienda se usan y donde el auxiliar de molienda se selecciona del grupo que
 10 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.

24. El método de conformidad con la reivindicación
 15 23, caracterizado porque el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de: polioxietilen alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alquil sulfatos y otros tensioactivos de sulfato, aceite de ricino etoxilado,
 20 polivinilpirrolidonas, tensioactivos a base de desoxicolato, tensioactivos a base de trimetil amonio, lecitina y otros fosfolípidos y sales biliares.

25. El método de conformidad con las reivindicaciones 23 o 24, caracterizado porque el
 25 tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de:

000192

lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de N-lauroilsarcosina sódica, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, 5 estearato de PEG 100, poloxámero 188, Brji 72, Brji 700, Brji 78, Brji 76, Cremophor EL, Cremophor RH-40, Dehscofix920, Kollidon 25, Kraftsperser 1251, Lecitina, Poloxámero 407, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 8000, polivinilpirrolidona, ácido dodecilbencensulfónico de sodio, 10 octadecil sulfato de sodio, pentan sulfonato de sodio, soluplus HS15, Teric305, Tersperse 2700, Terwet 1221, Terwet 3785, Tween 80 y polisorbato 61.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizado porque el auxiliar de 15 molienda tiene una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0.1 - 10 % p/p, 0.1 - 5 % p/p, 0.1 - 2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 - 1 %, 0.5 - 5% p/p, 0.5 - 3% p/p, 0.5 - 2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 - 1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 - 1% y 1% p/p.

20 27. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque un agente facilitador se usa o la combinación de agentes facilitadores se usa donde el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: tensioactivos, polímeros, agentes 25 aglutinantes, agentes rellenos, agentes lubricantes,

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

5 28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el agente facilitador se adiciona durante la molienda en seco a un tiempo seleccionado del grupo que consiste de: con 100% del remanente de tiempo de molienda total, con 1-5% del remanente de tiempo de molienda total,
10 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
15 de molienda total y con 5-20% del remanente de tiempo de molienda total.

 29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 28, caracterizado porque el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste de: PVP
20 reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada (croscarmelosa), glicolato de sodio de almidón, Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30.

 30. El método de conformidad con cualquier
25 reivindicación precedente, caracterizado porque el perfil de

disolución de la muestra de medición o formulación prototipo de la misma es mejorada por un factor seleccionado del grupo que consiste de: donde X es alcanzado en 10 minutos, donde X es alcanzado dentro de 10-20 minutos, donde X es alcanzado
5 dentro de 10-30 minutos, donde X es alcanzado dentro de 10-40 minutos, donde X es alcanzado dentro de 10-50 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-30 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-40 minutos, donde X es alcanzado dentro de 20-50 minutos, donde X es alcanzado dentro de 30-40 minutos, donde
10 X es alcanzado dentro de 30-50 minutos y donde X es alcanzado dentro de 40-50 minutos, donde X es definido como la concentración igual a la concentración de disolución alcanzada por una muestra de control o formulación prototipo de esta del compuesto o material biológicamente activo
15 después de 60 minutos.

31. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el perfil de disolución de la muestra de medición o formulación prototipo de ésta es mejorada por un factor seleccionado del grupo que
20 consiste de: donde Y es alcanzado en 5 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-15 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-20 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 10-25 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 15-20 minutos, donde Y es alcanzado
25 dentro de 15-25 minutos, donde Y es alcanzado dentro de 20-25

minutos, donde Y es definido como la concentración igual a la concentración de disolución alcanzada por una muestra de control (o formulación prototipo de esta) del compuesto o material biológicamente activo después de 30 minutos.

5 32. Una composición que comprende un material biológicamente activo, caracterizada porque es producida por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

10 33. Una composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula promedio igual o mayor que 1 μm determinado en una base promedio de número de partículas.

15 34. Una composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio del material biológicamente activo se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 20 99%.

 35. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 33 a 34, caracterizada porque el tamaño de partícula promedio cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm , 1-300 μm , 1-200 25 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm , 1-10 μm , 1-7.5

000202

μm , 1-5 μm y 1-2 μm .

36. Una composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño de partícula mediano seleccionado del grupo que
5 consiste de: igual o mayor que 1 μm ; e igual o mayor que 2 μm , en donde el tamaño de partícula mediano se determina en una base de volumen de partícula.

37. Una composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque el porcentaje de
10 partículas mayor que 1 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

38. Una composición de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque el porcentaje de
15 partículas mayor que 2 μm en una base de volumen de partícula es un porcentaje seleccionado del grupo que consiste de: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

39. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36, caracterizada porque el
20 tamaño de partícula mediano se ha reducido por un factor seleccionado del grupo que consiste de: menor que 5%, menor que 10%, menor que 20%, menor que 30%, menor que 40%, menor que 50%, menor que 60%, menor que 70%, menor que 80%, menor que 90%, menor que 95% y menor que 99%.

000203

40. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36, caracterizada porque el tamaño de partícula mediano cae dentro del intervalo seleccionado del grupo que consiste de: 1-1000 μm , 1-500 μm ,
 5 1-300 μm , 1-200 μm , 1-150 μm , 1-100 μm , 1-50 μm , 1-20 μm ,
 1-10 μm , 1-7.5 μm , 1-5 μm , 1-2 μm , 2-1000 μm , 2-500 μm , 2-300
 μm , 2-200 μm , 2-150 μm , 2-100 μm , 2-50 μm , 2-20 μm , 2-10
 μm , 2-7.5 μm y 2-5 μm .

41. Una composición de conformidad con cualquiera
 10 de las reivindicaciones 32 a 40, caracterizada porque 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
 15 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
 20 activo es cristalino y al menos 98% del material
 biológicamente activo es cristalino.

42. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41, caracterizada porque el perfil de cristalinidad del material biológicamente activo es

000204

sustancialmente igual al perfil de cristalinidad del material biológicamente activo antes que el material sea sometido al método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 31.

- 5 43. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42, caracterizada porque 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
10 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
15 material biológicamente activo es amorfo y menos de 2% del material biológicamente activo es amorfo.

44. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 43, caracterizada porque el material biológicamente activo no tiene incremento
20 significativo en contenido amorfo después de someter el material al método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

45. Una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 44, caracterizada porque el
25 material biológicamente activo se selecciona del grupo que

. 000205

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

46. Una composición de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 32 a 45, caracterizada porque el material biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de: indometacina, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, metaxalona, ciclosporina A, progesterona celecoxib, cilostazol, ciprofloxacina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético,
15 antraquinona, monohidrato de creatina, glifosato, halusulfuron, mancozeb, metsulfuron, salbutamol, azufre, tribenuran y estradiol o cualquier sal o derivado de los mismos.

47. Una composición farmacéutica que comprende un
20 material biológicamente activo, caracterizada porque es producida por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

48. Un método para tratar un humano con necesidad
25 de tal tratamiento, caracterizado porque comprende la etapa

000206

de administrar al humano una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 47.

49. Uso de una composición farmacéutica de
5 conformidad con la reivindicación 47, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un humano con necesidad de tal tratamiento.

50. Un método de manufactura de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 47,
10 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 31, junto con un portador farmacéuticamente aceptable para producir una forma
15 farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

51. Un método para manufacturar un producto veterinario, caracterizado porque comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente efectiva del material biológicamente activo preparado por un método de conformidad
20 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, junto con un excipiente aceptable para producir una forma farmacéutica aceptable para uso veterinario.

52. Un método para manufacturar un producto agrícola caracterizado porque comprende la etapa de combinar
25 una cantidad efectiva del material biológicamente activo

. 000207

preparado por un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, junto con un excipiente aceptable.

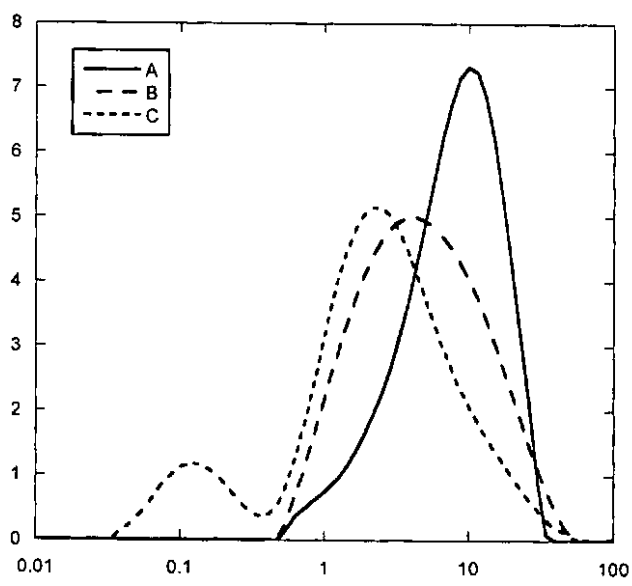


FIGURA 1

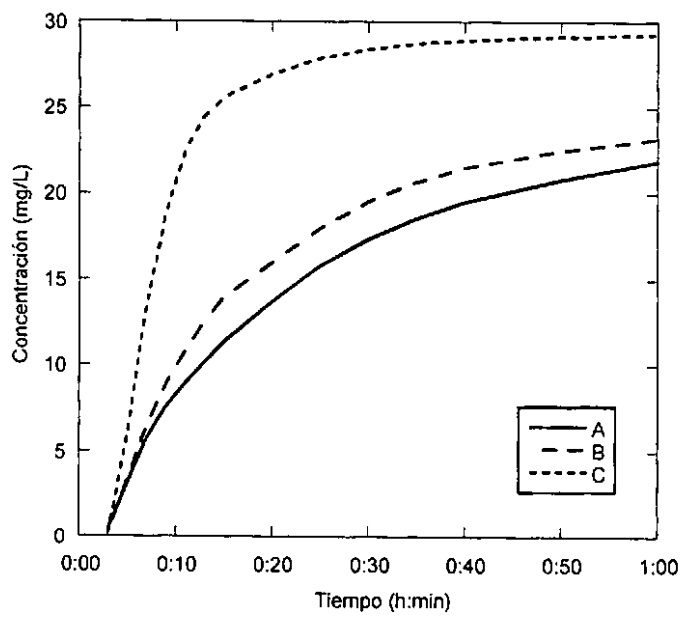


FIGURA 2

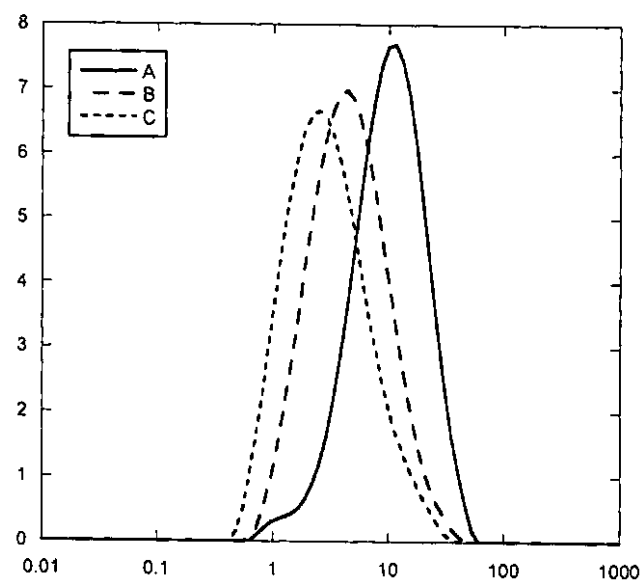


FIGURA 3

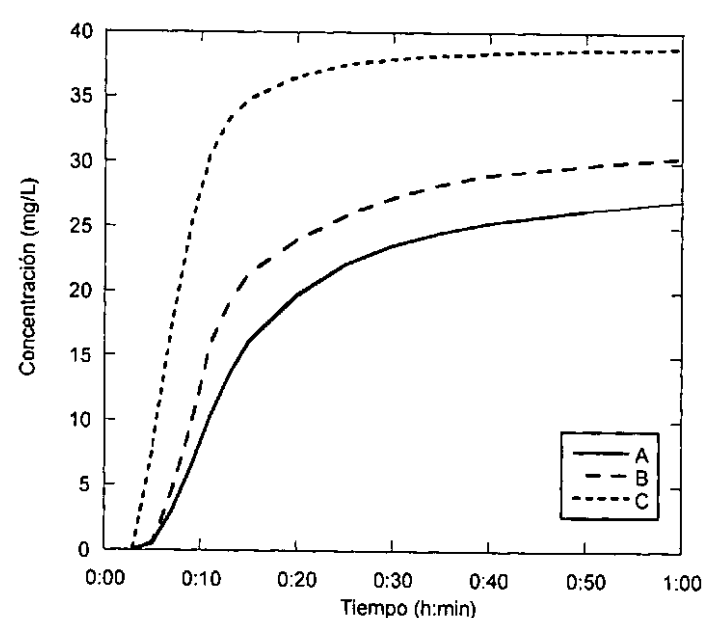


FIGURA 4

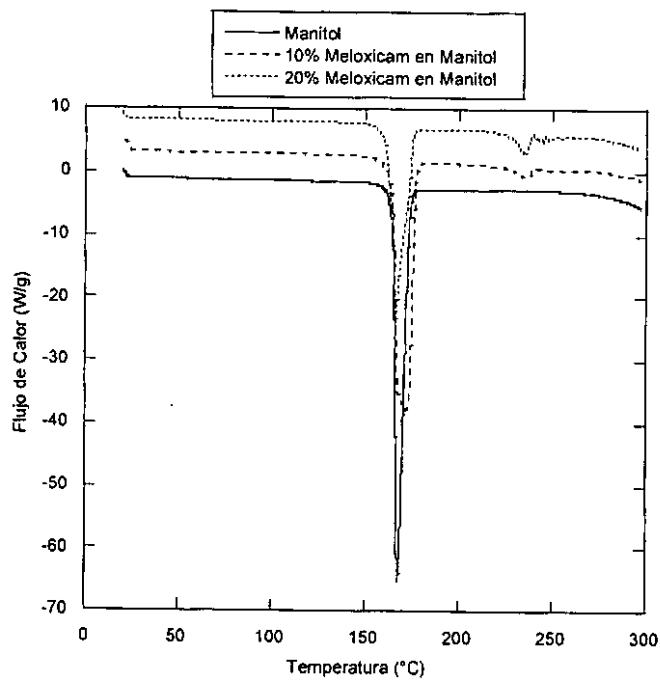


FIGURA 5

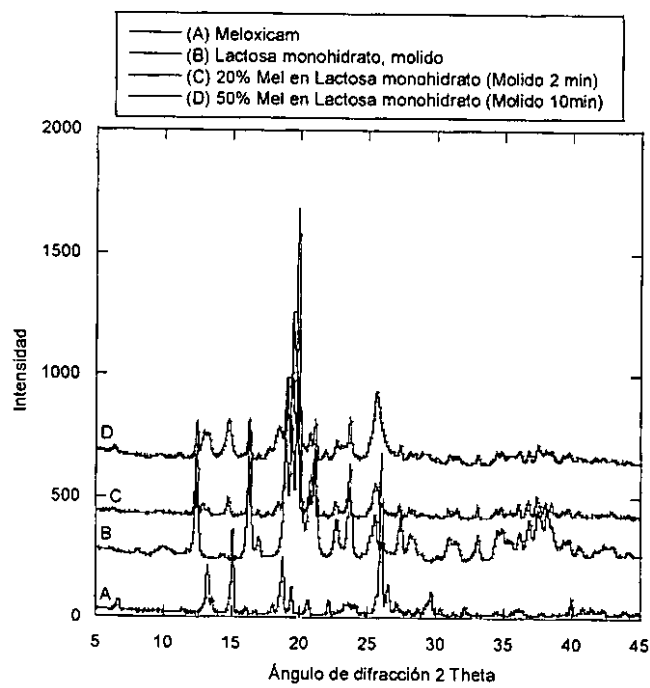


FIGURA 6

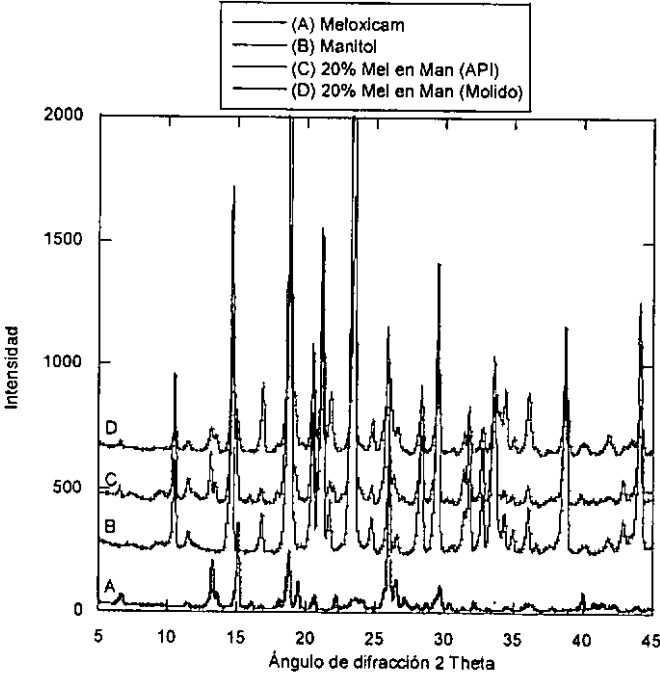


FIGURA 7

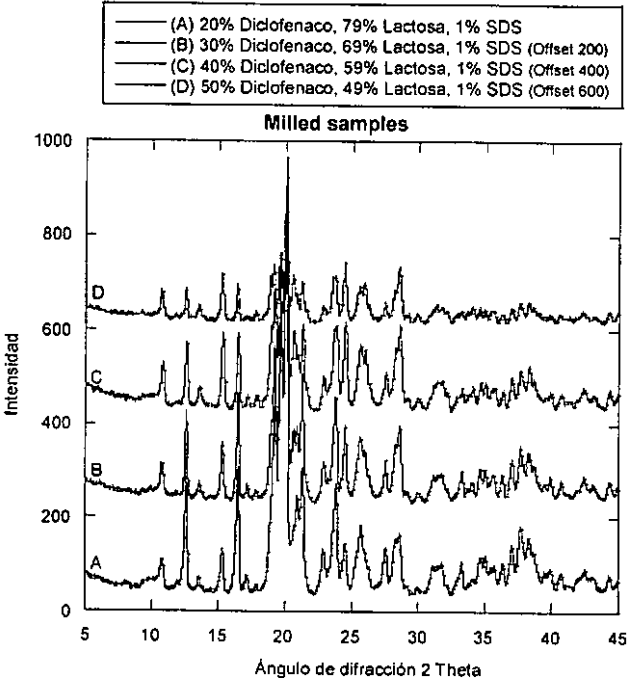


FIGURA 8

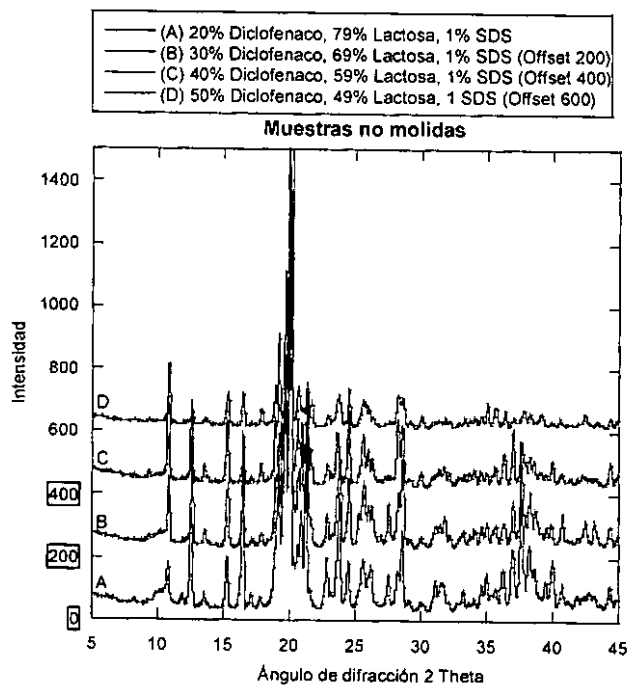


FIGURA 9

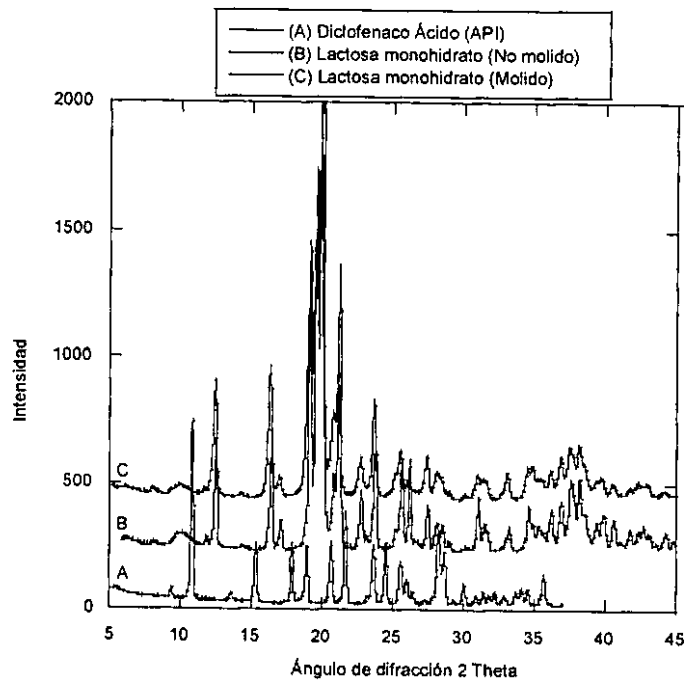


FIGURA 10

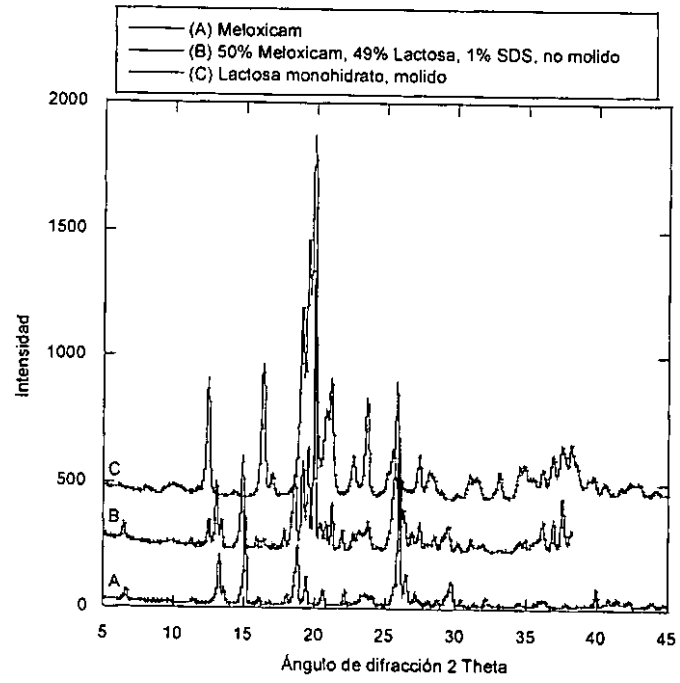


FIGURA 11

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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



(10) International Publication Number
WO 2010/121321 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) B01J 2/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A01N 57/00 (2006.01)
A01N 29/04 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A01N 55/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/AU2010/000465

(22) International Filing Date:

23 April 2010 (23.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2009901741 24 April 2009 (24.04.2009) AU
61/172,301 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). RUSSELL, Adrian [AU/AU]; 139 Gladstone Road, Rivervale, Western Australia 6103 (AU). NORRET, Marek [DK/AU]; 26 Stone Crescent, Darlington,

Western Australia 6070 (AU). BOSCH, William, H. [US/US]; 237 Rodney Circle, Bryn Mawr, Pennsylvania 19010 (US). CALLAHAN, Matt [AU/AU]; 52 Fairfield Street, Mount Hawthorn, Western Australia 6016 (AU).

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

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

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

Published:

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

(54) Title: METHOD FOR IMPROVING THE DISSOLUTION PROFILE OF A BIOLOGICALLY ACTIVE MATERIAL

(57) Abstract: The present invention relates to a method for improving the dissolution profile of a biologically active material 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.

WO 2010/121321 A1

- 000215



No. 11-160573- -00000-0000

Fecha: 2011-11-23 15:44:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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