

OK



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

-PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. EXPEDIENTE No. 07-7599

54. TÍTULO ELABORACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION RAPIDA DE DRO
GAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS OBTENIDAS POR EL
PROCESO DE LA INVENCION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00 (2006.01)
9/20
31/542

71. SOLICITANTE NYCOMED DANMARK APS

DOMICILIO Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, DINAMARCA

74. APODERADO DR. LUIS PATINO LEYVA

28 ENE 2007

22. BOGOTÁ, D. C.,

5.5

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007599-00000-0000

Rec: 2007-01-26 14:34:34 Dep. 2020 NUECREACIONES

SOLICITUD DE:

PA. 11 PATENTES

Eve: 373 PRESENTACION

Act 411 PRESENTACION

Folios: 181

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: NYCOMED DANMARK APS

Dirección: Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde
DINAMARCA

Nacionalidad o Domicilio: Roskilde
DINAMARCA

Lugar de Constitución: DINAMARCA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308

Teléfono: 818 1948 Fax: 818 3978

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.618

TPA

2898

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: POUL BERTELSEN

Dirección: Grandals Parkvej 64, DK-2720 Vanløse, DINAMARCA

Nacionalidad o Domicilio: DINAMARCA

⑤

PCT (68)

Solicitud Internacional No.

PCT/DK2006/000435

Fecha

28/06/2006

Publicación Internacional No.

WO 2006/000228 A2

Fecha

06/01/2006

⑥

Título (64)

ELABORACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION RAPIDA DE
DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS OBTENIDAS
POR EL PROCESO DE LA INVENCION

⑦

Clasificación Internacional (61)

A61K 9/00 (2006.01)

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

DK

29/08/2004

PA 2004 01021

⑨

Comprobante de pago No.

07-4.822

Fecha

Enero 16 de 2007

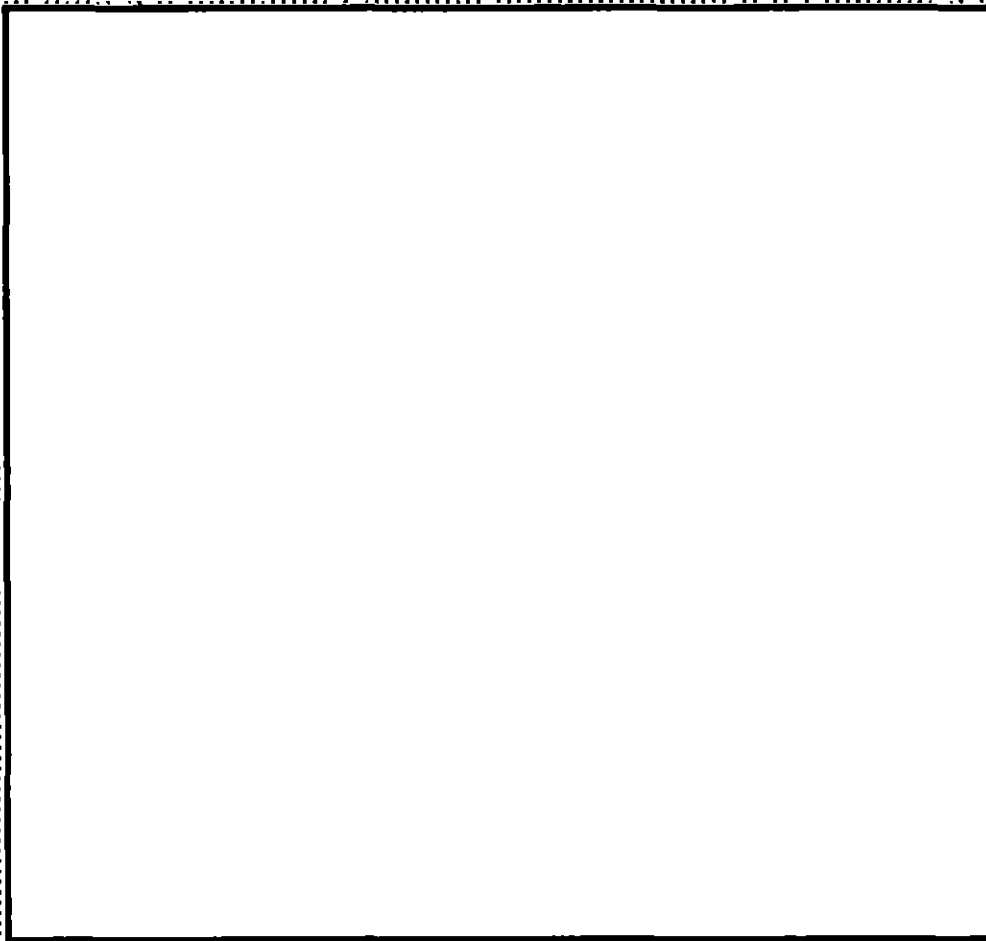
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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 del 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 12x12
- ☐ 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 Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación y Formato PCT/IB/304

11

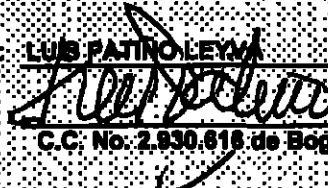
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA

FIRMA: 

C.C. No. 2.930.618 de Bogotá - T.P.A. 2698 28 J.

26 ENE. 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007599-00000-0000
ec: 2007-01-28 14:34:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
del 411 PRESENTACION Folios. 181

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4,622
FECHA : ENERO 16 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007599-00000-0000
Fee: 2007-01-28 14:34:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
tra. 11 PATENTES
Eve: 379 FABRICACION
del 411 PRESENTACION Folios. 181

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	950-00110-6	50107087	12/01/2007	1,928.000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/000228 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/DK2005/000435

(22) International Filing Date: 28 June 2005 (28.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2004 01021 29 June 2004 (29.06.2004) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): NY-COMED DANMARK APS [DK/DK]; Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BERTELSEN, Poul [DK/DK]; Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).

(74) Agent: FLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogs-
gade 9, Post Office Box 831, DK-2400 Copenhagen Ø
(DK).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MANUFACTURING OF QUICK RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF WATER INSOLUBLE DRUGS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OBTAINED BY THE PROCESS OF THE INVENTION

(57) Abstract: It has been found that pharmaceutical compositions comprising water insoluble drugs can be manufactured and formulated in a manner ensuring fast dissolution in gastric fluid. Advantageously, the manufacturing process provides a significantly improved stability, thus resulting in compositions that may have a longer shelf life than conventionally formulated and processed drugs.

WO 2006/000228 A2

**MANUFACTURING OF QUICK RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF
WATER INSOLUBLE DRUGS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OBTAINED
BY THE PROCESS OF THE INVENTION**

5 FIELD OF INVENTION

The present invention relates to the field of pharmaceutical formulation science, in particular with respect to methods of improving the solubility and dissolution of water-insoluble drugs. The present invention is especially focused on compositions comprising a drug substance belonging to the class of drug substances normally denoted NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drug). In particular NSAID's with low solubility in water and gastric fluid, and with stability problems are of interest. An example of such an NSAID is lornoxicam. However, other drug substances having a low solubility in acidic medium and/or a pK_a below about 5.5, may as well be suitable for being formulated in a composition according to the invention. The present invention provides oral dosage forms with a significantly improved stability.

BACKGROUND

Fast absorption of drugs into the circulating blood is generally required in managing pain relieves. Therefore, for oral dosage forms it is of utmost importance to have the drug dissolved, completely or partly, already when present in the gastric fluid. Thus, in the event where the drug is not absorbed from the gastric mucosa, it may be ready for being absorbed already when entering the upper intestinal tract, such as duodenum. Duodenum itself has a limited amount of liquid, thus resulting in slow dissolution of the drug in duodenum, although the weak acid may be more soluble in the intestinal fluid.

Several approaches have been reported for the manufacturing and the formulation of oral dosage forms of drugs that are substantially water-insoluble and are weak acids so as to achieve quick in vitro dissolution in gastric fluid.

Some references have taken the approach of improving the solubility of an NSAID by forming an inclusion complex with cyclodextrin. WO 9641646 relates to a parenteral formulation of lornoxicam formulated as an inclusion complex with cyclodextrin. The medicament is either present as a powder for reconstitution or as a solution. All examples imply a solvating step and the reference is silent of preparing the formulation without the use of water.

Likewise, WO 9532737 relates to an inclusion complex of an NSAID, such as lornoxicam and a cyclodextrin. The manufacturing process includes a wetting step so the reference does necessarily imply the use of water in the formulation process.

Other references have taken other approaches for improving the solubility of an NSAID. For example, it is steadily reported that such water insoluble drugs need to be formulated together with an alkaline substance. It is further reported that the manufacturing process should include contacting the drug-containing and alkaline containing powder with an aqueous medium to form a particulate composition.

EP 1109534 B1 discloses a formulation comprising a therapeutically and/or prophylactically active substance, which has a solubility of at the most about 0.1 % w/v in 0.1 N hydrochloric acid at room temperature, the composition being based on a powder that comprises the active substance and an alkaline substance and which are being contacted with an aqueous medium to form a particulate composition. Such compositions have a dissolution rate in 0.1 N hydrochloric acid such that at least 50% of the drug is present on dissolved form within the first 20 minutes of dissolution testing. Importantly, it is stated that the fast dissolution rate disclosed in this patent is not achieved if the active substance and the alkaline substance are processed under conditions where an aqueous contact between the two components does not take place (i.e. under anhydrous conditions).

WO 9912524 relates to a modified release multiple-unit formulation where the active substance is an NSAID. The formulation is characterised in having two fractions of multiple-units where one fraction is fast-releasing and the other is slow releasing. The fast releasing fraction corresponds to the fast release formulation of reference EP 1109534 (WO 15195) cited above.

JP 3240729 and EP 792147 also relate to formulations wherein the active compound is granulated together with an alkaline substance using an aqueous solution.

However, until now it is the understanding that the use of aqueous solutions during the manufacturing process impose separate problems for drugs that are unstable in the presence of water and an alkaline substance. On the other hand, the prior art clearly teaches that wet-granulation is needed to provide a fast *in vitro* dissolution. Therefore, there is a need for providing formulations, still possessing fast dissolution in hydrochloric acid, while at the same time exhibiting a good stability.

SUMMARY OF INVENTION

Now provided is a pharmaceutical composition, intended for oral administration, and manufactured by a process utilising a minimum of liquid, preferably without utilising liquid at all and utilising intensive mixing in the form of co-milling or the equivalent so as to
5 provide close physical contact between the active drug substance and a dissolution helper (alkaline substance).

Though the oral dosage form was manufactured without using any liquid, the resulting
10 batches had a water content on the same level as batches produced by means of wet-granulation.

Surprisingly, the batches produced according to the invention had a significantly improved stability irrespective of the water content.

15

Remarkably, the batches resulting from the co-milling process still processed a fast *in vitro* dissolution: The active drug substance has a fast *in vitro* dissolution rate at conditions simulating the gastric fluid, so that at least 50% of the active drug substance is dissolved within the first 20 minutes of *in vitro* dissolution testing.

20

Accordingly, in a first aspect the invention is directed to a process for manufacturing a pharmaceutical composition as well as pharmaceutical compositions obtainable therefrom:

The process comprises the steps of:

25

- a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5; and
- b) providing one or more alkaline substance(s); and
- c) mixing said active drug substance and said alkaline substance by co-milling without adding a liquid, and optionally

30

- d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients and optionally
- e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.

Thus, present invention is directed not only to methods for manufacturing of pharmaceutical compositions, but also to stable pharmaceutical compositions.

35

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has surprisingly been found that pharmaceutical compositions comprising water insoluble drugs can be manufactured and formulated in a manner ensuring fast dissolution of the active drug substance in the gastric fluid, while also providing conditions for
40 improving the stability with respect to the active drug substance. In the present invention the drug substance is not exposed, or at least only to a minimum extent, to any liquid or to any aqueous solution during the manufacturing process. The composition resulting from

a process excluding water was until now believed to result in compositions with a lower water content than seen after wet-granulation. A low water content was expected to provide compositions potentially having longer shelf life than conventionally formulated and processed drugs. The water content in compositions manufactured according to the
5 invention proved, however, to have a water content on the same level as compositions produced by means of wet-granulation which granulate was subsequently dried. Very surprisingly the present co-milling process provides a significantly improved stability despite of the water content. At the same instance the provided compositions display a fast *in vitro* dissolution, though the prior teaching emphasize that the active substance and
10 the alkaline excipient should be contacted with water for providing a fast *in vitro* dissolution. Thus, for active substances sensitive to water, the process is advantageous.

Advantageously, the described co-milling process is economically profitable as the process requires fewer production steps. Especially, is a laborious wetting step and the subsequent
15 expensive drying step of the prior manufacturing method are avoided. Furthermore, special requirements regarded dehumidification of the air at the production facilities may be avoided.

In a first aspect, the invention provides a process for manufacturing an oral dosage form
20 having a fast dissolution of the active drug substance in gastric fluid; the process comprises the steps of:

- a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5; and
- b) providing one or more alkaline substance(s); and
- 25 c) mixing said active drug substance and said alkaline substance by co-milling without adding a liquid, and optionally
- d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients and optionally
- e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.

30 In a second aspect, the invention provides a process for manufacturing an oral dosage form having a fast dissolution of the active drug substance in gastric fluid; the process comprises the steps of:

- a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5; and
- 35 b) providing one or more alkaline substance(s); and
- c) milling said alkaline substance without adding a liquid,
- d) admixing said alkaline substance(s) obtained in c) with said active drug substance, and optionally
- e) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients, and
- 40 f) compressing said mixture d) or e) into a tablet.

In a third aspect, the invention provides a process for manufacturing an oral dosage form having a fast dissolution of the active drug substance in gastric fluid; the process comprises the steps of:

- 5 a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5; and
- b) providing one or more alkaline substance(s); and
- c) mixing said active drug substance and said alkaline substance and optionally one or more excipients by co-milling without adding a liquid, and optionally
- 10 d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients, and optionally
- e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.

In a fourth aspect, the invention provides a process for manufacturing an oral dosage form having a fast dissolution of the active drug substance in gastric fluid; the process comprises the steps of:

- 15 a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5; and
- b) providing one or more alkaline substance(s) having a solubility in water of at least 40mg/ml and a mean particle size in the range of 1 to 400 μ m, such as 1 to 300 μ m, such as 5 to 200 μ m; and
- 20 c) admixing said alkaline substance(s) obtained in b) with said active drug substance, and optionally
- d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients, and
- e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.

- 25 That is to say that the process is undertaken under dry conditions excluding the use of liquid. Such oral dosage forms are preferably in the form of a solid or a semi-solid.

In another aspect, the invention provides, in general terms, an oral dosage form with quick release of the active ingredient in that the oral dosage form comprises the active drug
30 substance as defined herein in close physical contact with one or more alkaline substances. In a particular aspect thereof, the manufacturing process defined herein obtains the oral dosage form.

In a further aspect thereof, the oral dosage form may be further defined in terms of its
35 stability. Though an aqueous solution is avoided during the manufacturing of the oral dosage form the provided compositions still may have a water content on the same level as compositions produced by wet-granulation.

Very surprisingly, as demonstrated in example 10 that when batches produced by means
40 of co-milling were compared with batches produced by means of wet-granulation and where all batches had a water content on the same level irrespective of the manufacturing process, there was a significant improvement in stability of the batches manufactured by co-milling. The mechanism of the improvement in stability is not understood in detail but without being limited to a specific theory it is contemplated that the impact of the

granulation liquid in case of wet-granulation alters the crystal structure of the active drug substance. This alteration of crystal structure does not take place in the compositions produced by co-milling. By the present inventor it is therefore suggested, without being limited to this theory, that when contacting a drug substance, as demonstrated with
5 lornoxicam, with a granulation liquid the drug substance, in this case lornoxicam partly dissolves for subsequently to solidify into a less stable form. This less stable form is likely to be an amorphous form of the drug substance, e.g. of the active drug substance. From the promising stability results on lornoxicam it is concluded that this process will also be advantageous for other drug substances, such as other NSAID including
10 thiazinecarboxamides.

The improved stability was demonstrated in a stability study, as described in example 10, where co-milled compositions were compared to a batch produced by means of wet-granulation. In this study the degradation product of lornoxicam, HN-10004 was chosen as
15 the stability indicating parameter. In this instance the co-milling was performed by means of a ball mill with horizontally moving spheres. It is, however, firmly believed that the type of co-milling will not influence the stability as the decisive factor for the stability is whether or not the active drug substance is contacted with a granulation liquid. Other co-milling procedures as described herein are therefore also suitable.

20 At the starting point of the test period the water-content of the tablets were determined. The water-content of all compositions was on the same level, with a tendency of the batch produced by wet-granulation to be lower in water-content than the two other compositions. Until now it has been well-known that the stability of lornoxicam in
25 combination with an alkaline substance is closely related to a low water content in the tablet.

In the stability study the stability was tested at several test points over a period of 6 months as appears from example 10. As the stability indicating parameter was in example
30 10 chosen the decomposition product HN-10004. At all test points the amount of HN-10004 in the batch nos. 17110431 and 17110432 (co-milled) was lower than in batch no. 10225671 (wet-granulated).

At all the test points the stability of the two co-milled compositions are superior to a
35 significant extent over the wet-granulated batch, despite the fact that the wet-granulated batch has a lower water-content.

At the starting point, the amount of HN-10004 is also lower in the co-milled product showing that decomposition takes place even at the time of production in the wet-
40 granulated batches.

Very surprisingly the co-milling process thus leads to a product with a significantly improved stability irrespective of the higher water content.

11

The co-milling process was demonstrated with lornoxicam as a model substance, and it is most likely that this process will be suitable for other active drug substances. Such drug substances are typically weak acid where the alkaline substance will function as a dissolution aid, and the co-milling process is particularly suitable for active drug

5 substances with stability problems.

In suitable embodiments of the invention, the oral dosage form further comprises a binder, which unlike a number of conventional manufacturing processes, has not been presented to aqueous solution during the manufacturing process or pre-treated with aqueous solution

10 before use. Therefore, the binder is not present in swelled form, as may be determined under a microscope, e.g. a scanning electron microscope (SEM) with sufficient magnifying effect.

It is to be understood, that the manufacturing process and oral dosage forms of the

15 invention may be characterised in terms of

- type of therapeutically active substance
 - type of alkaline substance
 - mixing process and the resulting mixture of the active drug substance and alkaline substance
- 20 • quick dissolution of the active drug substance in acidic solution
- stability of the therapeutically active ingredient.;

These aspects will be discussed in the following.

25 In some embodiments the manufacturing process and the oral dosage form of the invention may further be characterised in terms of the process of compressing tablets. E.g. for a 10mm round standard concave tablet a force of minimum app. 4 kN is applied.

Results from the experiments

Different equipment for co-milling can be implied in the process. Below is presented an overview of type of co-milling equipment, parameters and examples enclosed herein.

Type of co-milling equipment	Specific type of co-milling equipment	Force applied by the equipment/parameters	Time of Impact	Ex.
Roller compaction	Minipactor [®] from Gertels Maschinen + Processengineering AG.	High force Compaction force: 8 - 12 kN/cm Rpm: 2 Sieve size: 1.0-1.5 mm Gap size: 2.5 mm	Short time such as less than 1 min.	6
Ball mill, vertically moving spheres	Struers ball mill	Low force 250 - 400 rpm sieve: 700µm mesh.	Long time: ½-24 hours	11
Ball mill with horizontally moving spheres	Fritsch Pulverisette type 06.002.00	Medium force	Medium time 5 to 30 min.	2 3 4 10
Mechano fusion	AMS-LAB mechano fusion unit from Hosokawa Alpine.	Medium force Time: 3-30 min Rotor speed: 1300 - 1500 Temp: 20-45 °C	Medium time 5 to 30 min.	5
Milling alkaline, admixture	-	-		7 8
Simple mixture	-	-		9

5

- Examples 2, 3, 4 and 10 relate to co-milling provided by ball milling with horizontally moving spheres. The alkaline substance used in example 2 is trisodium phosphate. Two types of binder is used; HPC and VA 64 both combinations providing a fast dissolution of the resulting tablets. The co-milling is in this instance provided by a medium force and medium impact time. In example 3 the alkaline substance is sodium carbonate and the milling process is again ball milling with horizontally moving spheres. Similarly to example 2, two types of binder is used; HPC and VA 64 both combinations providing a fast dissolution of the resulting tablets. Finally in example 4 arginine is used as the alkaline substance providing tablets with a fast release that is on the same level as that obtained with trisodium phosphate. The stability of tablets provided by the procedure described in examples 2 and 3 were tested in a stability study, example 10. The tablets displayed excellent stability compared to tablets provided by known manufacturing methods.

Another principle of co-milling also providing a medium force and a medium impact time was investigated, Mechano fusion milling. In example 5 tablets are provided after co-milling with a AMS-LAB mechano fusion unit from Hosokawa Alpine. The tablets either contained trisodium phosphate, sodium carbonate, arginine or lysine as the alkaline substance. All compositions had a fast dissolution, the batch with lysine showed outstandingly fast dissolution results. Two compositions are based on trisodium phosphate with different mean particle sizes of the alkaline substance; 203 μ m, 40 μ m respectively. Though both the batch with the large as well as the batch with the small particle size gave acceptable results, dissolution was significantly faster in the batch with the smaller particle size.

To demonstrate that a low force combined with a long impact time can provide the co-milling effect, tablets were produced with lysine or trisodium phosphate as the alkaline substance in example 5. Furthermore the batches produced with a molar ratio lornoxicam:alkaline substance of 1:20 was compared with batches produced with a molar ratio of 1:40. All batches displayed fast dissolution and the molar ratio had no impact on the dissolution rate.

Finally, a high force combined with a short impact time was provided by roller compaction. In example 6 tablets were provided by means of Minipactor[®] from Gertels Maschinen + Processengineering AG using the alkaline substances trisodium phosphate or lysine. Batches were produced, based on both a small and a large mean particle size of the alkaline substance. All batches showed fast dissolution and the particle size did not seem to have major impact with this co-milling method.

Alternatively the close contact provided by co-milling can be established by milling an alkaline substance in the equipment used for co-milling or other suitable equipment followed by a simple admixture or a blending and subsequent tableting, where the tableting provides a high force in a short impact time.

In example 7 lysine as the alkaline substance was milled in Hosokawa Alpine spiral jet mill to a mean particle size of 5 μ m followed by compression of the mixture of ingredients into tablets. Two batches were produced that both showed a fast dissolution.

From the examples it is concluded that either a co-milling of the active drug substance together with the alkaline substance or a milling procedure of the alkaline substance followed by compression into tablets or alternatively a wet-granulation, as is described in the prior art, is needed to provide tablets with a fast dissolution. To demonstrate this statement, tablets were produced according to the prior teaching (e.g. JP 3240729 or EP 1109534), namely the wet-granulation process but without the wetting step. This experiment is described in more detail in example 9 and as is seen in the example, the resulting tablets have an unacceptable slow dissolution.

Conclusively, the examples demonstrate that a fast dissolution is provided by co-milling of a therapeutically active drug substance having a solubility at room temperature of less than 0.1% w/v in 0.1N hydrochloric acid or which has a pKa of less than 5.5 together with an alkaline substance, optionally followed by admixture of other excipients and optionally followed by tableting of the mixture of ingredients.

Alternatively, the alkaline substance can be milled according to the methods described herein for subsequently to be mixed with the active drug substance, optionally followed by admixture of other excipients for subsequently to be compressed into tablets.

Finally the fast dissolution can be provided by co-milling of the active drug substance together with an alkaline substance and optionally together with other excipients followed by optional admixture of even further other excipients and subsequently followed by compressing the mixture of ingredients into tablets.

Therapeutically active ingredient

In principle any active ingredient characterised by having a poor solubility in acidic solution, may be processed by the above-mentioned manufacturing process in order to improve the dissolution in acidic solution and thus ensuring fast absorption of the drug in the upper gastrointestinal tract upon orally administering the resulting composition.

According to the present invention, the active ingredient is a therapeutically active compound with poor solubility in 0.1 N hydrochloric acid, such as a solubility in 0.1 N hydrochloric acid of less than 0.1% w/v. Alternatively defined, the therapeutically active compound has a pKa value of less than 5.5 in that such compounds are also known to dissolve poorly in the gastric fluid. Furthermore, the active ingredient may be defined as belonging to the group of NSAID's that are characterised by being weak acids. Examples on NSAID's are lornoxicam and naproxene.

A majority of the active drug substances mentioned are weak acids, i.e. substances which have a pKa value below about 5.5 such as, e.g., in a range of from about 3.0 to about 5.5 or in a range of from about 4.0 to about 5.0. In this connection it can be mentioned that the pKa value for lornoxicam is about 4.7, for naproxen about 4.2, for indometacin about 4.5, for ibuprofen about 5.2 and for acetylsalicylic acid about 3.5. Moreover, active drug substances like those mentioned above generally have a poor solubility in media having a pH below the pKa value. As an example the solubility of lornoxicam at a pH of 0.1 N HCl is less than about 1 mg/100 ml at room temperature. Active drug substances like acetylsalicylic acid, indometacin and naproxen are regarded as substances, which are practically insoluble in water and in 0.1 N HCl at room temperature.

The term "active drug substance" is in the present description and claims used synonymously with "therapeutically active substance", "therapeutically active ingredient" and "therapeutically active compound".

Likewise, the term "pharmaceutical composition" is in the present description and claims used synonymously with "pharmaceutical formulation", "formulation" and "dosage form".

5 Relevant examples of active drug substances suitable for use in compositions according to the invention are in general weak acidic substances such as, e.g., paracetamol and/or NSAID substances like

- aminoarylcarboxylic acid derivatives like e. g. enfenamic acid, flufenamic acid,
10 isonixin, meclofenamic acid, mefenamic acid, morniflumate, niflumic acid, and tolfenamic acid,
- arylacetic acid derivatives like e.g. aceclofenac, acemetacin, amfenac, bromfenac, cimmetacin, diclofenac, etodolac, fentiazac, glucametacin, indomethacin, ionazolac, metiavinic acid, oxametacine, pirazolac, proglumetacin, sullindac, tiaramide,
15 tolmetin, and zomepirac,
- arylcarboxylic acids like e.g. ketorolac and tinoridine,
- arylpropionic acid derivatives like e. g. alminoprofen, bempoprofen, carprofen, dexibuprofen, fenbufen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproxam, ketoprofen, loxoprofen, naproxen, oxaprozin, pranoprofen, protizinic
20 acid, and tiaprofenic acid,
- pyrazoles like e.g. eplirizole,
- pyrazolones like e.g. benzpiperylon, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone, and ramifenazone,
- salicylic acid derivatives like e.g. acetaminosalol, acetylsalicylic acid, benorylate, eterisalate, fendosal, imidazole salicylate, lysine acetylsalicylate, morpholine
25 salicylate, parsalmide, salamidacetic acid and salsalate,
- thiazinecarboxamides like a.o. amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, and tenoxicam,
- others like bucillamine, bucolome, bumadizon, diferenpiramide, ditazol, emorfazone,
30 nabumetone, nimesulide, proquazone, acrivastine and piroxicam (e.g. in the form of a betacyclodextrin complex), wherein the NSAID may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug.

From a market point of view especially the following NSAID's are interesting: lornoxicam,
35 diclofenac, nimesulide, ibuprofen, piroxicam, piroxicam (betacyclodextrin), naproxen, ketoprofen, tenoxicam, meloxicam, tolfenamic acid, bromazepam, aceclofenac, indometacin, nabumetone, acemetacin, morniflumate, meloxicam, flurbiprofen, tiaprofenic acid, proglumetacin, mefenamic acid, fenbufen, etodolac, tolfenamic acid, sullindac, phenylbutazone, fenoprofen, tolmetin, acetylsalicylic acid, dexibuprofen and
40 pharmaceutically acceptable salts, complexes and/or prodrugs and mixtures thereof.

In particular the following NSAID's are interesting: piroxicam, meloxicam, ibuprofen, tolfenamic acid and bromazepam.

Other relevant active drug substances are COX-2 (COX is an abbreviation for cyclooxygenase) inhibitors like e.g. celecoxib and flosulide.

At present, the most preferred drug substance is lornoxicam and pharmaceutically acceptable salts, complexes and/or prodrugs thereof, such as esters thereof. Lornoxicam may be present in a composition according to the invention as the sole drug substance or in combination with other drug substances such as opioids or triptans.

Relevant examples of opioid substances are morphine, hydromorphone, codeine, oxycodone, hydrocodone, methadone, levorphanol, fentanyl, buprenorphine, butorphanol tartrate, dezocine, nalbuphine hydrochloride and meperidine.

Relevant examples of triptan substances are metoclopramide, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, colmitriptan, eletriptan, almotriptan, zolmitriptan and frovatriptan.

In those cases where a quick release composition of the present invention includes an NSAID substance as the therapeutically active ingredient, the amount of the active drug substance corresponds to from 1 to about 1600 mg by weight. Alternatively, the dosage form may contain molar equivalent amounts of pharmaceutically acceptable salts thereof. The dosage form contains an appropriate amount to provide a substantially equivalent therapeutic effect.

In preferred embodiments of the invention, the active ingredient is lornoxicam. This drug is a weak acid (pKa less than 5.5) and has solubility in 0.1 N HCl less than 0.1% w/v and is prone to degradation in the presence of water. The tendency of degradation in presence of water is dependent of the presence of excipients, such as alkaline substances, and are in particular dependent on the manufacturing process as was demonstrated in the present specification.

The dissolution rate of an active drug substance may further be affected by the particle size of the drug substance. Accordingly, in interesting embodiments of the invention, the active drug substance may be further defined in terms of its particle size distribution. The particle size distribution can be determined by laser diffraction (e.g. using a Malvern Mastersizer 2000). The particle size distribution is calculated according to the Fraunhofer respective Mie theories. The sample is first dispersed in tenside solution as pre-treatment method. Then an aliquot of the pre-dispersion is transferred to a dispersion bath where further particle dispersion occurs while stirring and treating with ultrasound. This suspension is circulated through the measuring cell. During measurement the stirring remain active whereas the ultrasound is switched off.

Typically, the particle size distribution as determined by the above-mentioned laser diffraction of the active drug substance, is such that at least 90% by volume has a particle size below 100 μm , preferably below 75 μm , more preferably below 50 μm , such as about 40 μm . In some embodiments the particle size distribution is such that at least 95% by volume has a particle size below 32 μm , such as below 20 μm or most preferably below

10µm. In other embodiments the particle size distribution is such that at least 80% by volume has a particle size below 10µm.

However, as may be understood, the use of particle sizes in the lower range may not be practically acceptable. Thus, in still more interesting embodiments of the invention, the active drug substance has a particle size distribution, as determined by laser diffraction, wherein at least 90% by volume of the active drug substance has a particle size above 0.1 µm.

10 In some embodiments the mean particle size, $D(v;0.5)$ (µm), is used. Typically, the mean particle size relates to an excipient, such as the mean particle size of an alkaline substance. By the mean particle size is understood a particle distribution determined by laser diffraction as described above, wherein the distribution of the particles are such that 50% of the particles are above and 50% of the particles are below the mean particle size, and wherein the distribution is determined by volume.

Alkaline substance

As stated, the oral dosage form of the invention should further comprise an alkaline substance. It is considered important that the alkaline substance is in physical contact with the active drug substance, such as lornoxicam. It is thought that the alkaline substance enables a microenvironment around the active drug substance so as to aid the dissolution of the active drug substance in acidic solutions when the composition is being exposed to acidic solution or water.

25 Typically the molar ratio between the active drug substance and the alkaline substance ranges between 1:100 and 1:1, preferably, the said molar ratio is 1:80, 1:60, 1:40 or 1:30, most preferably 1:20. In still other embodiments the molar ratio of the active drug substance and the alkaline substance is 1:10. The ratio of 1:10 is especially interesting in the embodiment wherein the alkaline substance is an amino acid or a derivative thereof, e.g. lysine, histidine or arginine or a derivative thereof.

As used herein, the term an "alkaline substance" is meant to include substances that provide an alkaline pH in the range of 8-14, preferably 8-13, when being dissolved in water at room temperature in an amount of about 10mg/ml.

35

Accordingly, the term "alkaline substance" includes the corresponding base of an organic or an inorganic acid, such as provided in the form of a pharmaceutically acceptable salt of an organic or inorganic acid and mixtures thereof, organic amines and some amino acids or derivatives thereof. Typically, the organic or inorganic acid from where the corresponding base derives has a pKa in the range of 4 -14.

40

Relevant alkaline substances are listed in table 1.

5 Table 1: List of alkaline substances

Substance	Examples	Structure	pKa*
Salts of carbonic acid (carbonates and hydrogencarbonates) and phosphoric acid (phosphates and mono hydrogenphosphates). Soluble salts with pKa-values from 4 to 11	Di-sodium carbonate = Sodium carbonate	Na_2CO_3	10.3
	Sodium hydrogen-carbonate = Sodium bicarbonate	NaHCO_3	6.4
	Tri-sodium phosphate	Na_3PO_4	12.4
	Di-sodium hydrogen-phosphate	Na_2HPO_4	7.2
Salts of organic acids with pKa-values from 4 to 11	Sodium acetate	CH_3COONa	4.8
	Sodium citrate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3$	6.4
	Sodium maleate	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4\text{Na}_2$	6.2
	Sodium fumarate (trans)	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4\text{Na}_2$	4.4
Organic amines	Hydroxylamine	NH_2OH	6
	Diethyl amine	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	11
	Triethyl amine	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	10.8
	Hydrazine	NH_2NH_2	8
	Codeine	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	8.2 (pH in saturated solution $\approx$ 9.8)
Amino acids with pKa ₃ -values from 8 to 14	Lysine	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	pKa ₁ : 2.2 pKa ₂ : 8.9 pKa ₃ : 10.3
	Arginine	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	pKa ₁ : 2.2 pKa ₂ : 9.1 pKa ₃ : 13.2 pH $\approx$ 11.4 (100 g/L H ₂ O)
	Histidine	$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$	pKa ₁ : 1.8 pKa ₂ : 6.0 pKa ₃ : 9.0 pH $\approx$ 7.7 (10 g/L H ₂ O)

* The pKa-values in this table are approximate values and refer to the pKa of the acid.

In one embodiment of the present invention, the alkaline substance is a salt of an organic or inorganic acid or a mixture thereof, the organic or inorganic acid has a pKa in the range of 4-14, preferably in the range of 6 to 13.5, even more preferable in the range of 7-13,
 5 most preferably in the range of 8-13, such as 8.5-13, such as 9-13, such as 9-12.5.

In some embodiments of the present invention the alkaline substance is a salt of an inorganic acid selected from carbonic acid or phosphoric acid, such as hydrogencarbonic acid, dihydrogenic phosphoric acid and hydrogenic phosphoric acid.

10

That is to say that the salt has as the anion, an anion selected from carbonate, phosphate, and hydrogenphosphate group and as the cation, an earth metal selected from sodium, potassium, calcium, magnesium and the like, e.g. a salt containing an anion selected from CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} and a cation selected from Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

15

Typically, the salt of an inorganic acid is selected from di-sodium carbonate, di-sodium hydrogenphosphate and tri-sodium phosphate. Typically, hydrogencarbonate salts are not so feasible because of the effervescent effect unless this is an object.

20 In yet some embodiments of the present invention the alkaline substance is a salt of an organic acid, the organic acid being selected from citric acid, malic acid or acetic acid. That is to say wherein the salt has an anion selected from acetate, hydrogencitrate, citrate, hydrogenmaleate or maleate. Typically, the salt of an organic acid is sodium acetate, trisodium citrate, disodiumhydrogencitrate or disodium maleate, and preferably
 25 trisodium citrate.

In still another embodiment of the present invention, the alkaline substance is an organic amine selected from hydroxylamine, diethyl amine, triethyl amine or hydrazine.

30 In still another embodiment of the present invention the alkaline substance is an amino acid such as histidine, lysine or arginine.

It is further contemplated that the alkaline substance should be soluble in water, such as at least to comply with the category of being sparingly soluble in water: 1 part of alkaline
 35 substance can be dissolved in a maximum of 100 parts of water. Preferably, the alkaline substance should be soluble in water: 1 part of alkaline substance is dissolved in a maximum of 30 parts of water.

Furthermore, it should be understood that the alkaline substance should be provided in
 40 solid form, such as in the form of a powder, granulate or the like.

Process

As mentioned, the invented process includes a first step of mixing the active drug substance and the alkaline substance utilising intensive mixing by a mechanical process.

Importantly, the said mixing step has one object, namely to ensure the close physical contact between the active drug substance and the alkaline agent so as to achieve the desired microenvironment. To ensure the close physical contact, it may be appropriate not to add further excipients and to use the active drug substance and the alkaline substance
5 In molar ratios ranging between 1:100 and 1:1. Preferably, the said molar ratio is 1:80, 1:60, 1:40 or 1:30, most preferably 1:20.

Typically, it is not an object of the said mixing procedure to affect the particle size of the active drug substance. In some instances, it may be expected that the intensive mixing
10 may decrease the particle size of the alkaline substance, when being applied in particle sizes above 100 µm.

Importantly, the mixing should be undertaken under conditions excluding the addition of liquid such as aqueous liquids, water, mixtures of organic solvents and water, so as to
15 provide conditions potentially reducing the degradation of the active drug substance. Thus, any step of conventional wet-granulation is excluded from the process.

The mixing is carried out by a mechanical process, which transfers energy to the mixture of active drug substance and alkaline agent so as to bring the active drug substance and
20 the alkaline substance in close physical contact, much closer than expected with conventional mixing under formation of a particulate matter. The resulting particulate matter comprises the active drug substance and alkaline substance substantially homogeneously mixed within each other, but not molecularly dispersed within each other. Thus, it should be understood that the resulting particulate matter contains each of the
25 constituents (alkaline substance and drug substance) as separate particles.

In principle any mechanical process resulting in the particulate matter as defined herein can be applied. Generally, the mechanical process requires intensive mixing such as the one provided by co-milling. By the term "co-milling" is meant a highly intensive mechanical
30 mixing of two or more substances which bring these two substances in close physical contact with each other, closer than by using a conventional mixing procedure such as tumble mixing procedure.

The term "co-milling" as used herein is also meant to include any process achieving the
35 same particulate matter as that obtained by co-milling, for example the mixing provided under dry granulation e.g. roller compaction as discussed herein.

The co-milling process is preferably applied only to the active drug substance and the alkaline substance, but lower amounts of other ingredients may be added in the case that
40 the fast dissolution is achieved. In the embodiments where the alkaline substance has a tendency of sticking, which was observed in relation with using some amino acids as the alkaline substance, it is advantageous to add lower amounts of other ingredients such as calcium monohydrogen phosphate, anhydrous (CaHPO_3), trisodium phosphate (Na_3PO_4), magnesium aluminium silicate, magnesium oxide, calcium carbonate (CaCO_3), calcium

21
sulphate dihydrate ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sorbitol or talc. In a preferred embodiment, the co-milling is carried out on a mixture consisting essentially of the active drug substance and the alkaline substance.

- 5 In one embodiment the milling is performed only on the alkaline substance and the milling is provided by the same methods as the co-milling or other suitable equipment. The milling is typically resulting in a mean particle size of the alkaline substance in the range of 1 to 400 μm , such as 1 to 300 μm , such as 5 to 200 μm . Following the milling of the alkaline substance this substance is admixed with the active drug substance having a particle size distribution of at least 95% by volume has a particle size below 32 μm , such as below 20 μm or most preferably below 10 μm . In other embodiments the particle size distribution is such that at least 80% by volume has a particle size below 10 μm . By admixing is intended a mixing procedure where the procedure does not imply a significant force on the mixture but only has the aim of mixing the components. The admixing is followed by compression into tablets, which compression has the effect of bringing the active drug substance and the alkaline substance into such a close contact that is otherwise provided by co-milling.

- In an interesting embodiment of the invention, the mechanical process is co-milling. Co-milling can be achieved by using standard milling equipment, such as Hammer Mill (e.g. Fitz Mill, supplied by Fitz Patrick). The co-milling process may also be carried out using a Ball Mill (e.g. Fritz Pulverizette), which is a ball mill with horizontally moving spheres. Another principle is a ball mill having vertically moving spheres, such as a Struers ball mill also available at Hosokawa. A mechano fusion equipment (as supplied by Hosokawa) or a Micros Ring Mill. Finally, can a roller compactor provide co-milling, e.g. Minipactor[®] from Gertels Maschinen + Processengineering AG.

- By the term "co-milling" is thus understood a process that results in creating a close physical contact between lornoxicam and an alkaline substance. This contact can be created by use of a relatively high force combined with a relatively short period of impact as when using roller compaction. When using roller compaction the compaction force is typically in the range of 6-14 kN/cm with an impact time of less than 1 minute. Compaction of tablets also provides a relatively high force combined with a relatively short period of impact. Tableting typically provides a force of 4kN or more for a standard concave round 10mm tablet and an impact time of less than 1 minute. Alternatively using a relatively low force combined with a longer time of impact can provide the same degree of co-milling. As an example, ball mill with vertically moving spheres provides a low force, in the latter case a considerably longer time of impact is required. The use of an intermediate amount of time of impact is also possible when a medium force is provided by mechano fusion or ball milling with horizontally moving spheres. If the alkaline substance has a small particle size, the physical contact can be created by a simple mixing and subsequent compression into tablets. Said small particle size can be obtained by milling.

Ball milling

Co-milling performed by ball milling can be divided into ball milling performed with horizontally moving spheres or with vertically moving spheres. Utilising ball milling performed with horizontally moving spheres provides a medium force intensity and thus needs a medium time of impact, such as 5 to 30 minutes. An example of an equipment suitable for performing ball milling with horizontally moving spheres is Fritz Pulverizette. Ball milling with vertically moving spheres provides a low force and therefore requires a long impact time. An example of equipment suitable for performing ball milling with vertically moving spheres is Struers ball mill.

Mechano fusion

The basic operation principle is to circulate a powder by a rotor while receiving a strong force when meeting a press head. This procedure is repeated at high speed thereby forming the powder into a particulate matter. An example of equipment is AMS-LAB mechano fusion unit from Hosokawa Alpine.

Roller Compaction

The working principle of roller compaction is to press powder between 2 counter rotating rollers to make a solid sheet which is subsequently crushed in a sieve to form a particulate matter. In this particulate matter a close mechanical contact between the powder has been obtained. An example of equipment is Minipactor® from Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

By the term "micronised" as used herein is intended particles having a mean particle size below app. 5 µm resulting from a milling process.

By the term "rpm" is to be understood "rotations pr. minute". The term is typically used to describe the number of revolution of a moveable part of equipment such as the blade of a mixing equipment or the paddle of a dissolution equipment.

By the term "sieve size" is to be understood the diameter of the mesh of a sieve.

By the term "RH" is to be understood the "relative humidity", typically describing the amount of water vapour present in the air at a defined temperature.

In principle, the resulting mixture of the active drug substance and the alkaline substance (the co-milled mixture) of the invention can be used directly for making orally administrable dosage forms. That is to say, without the addition of further pharmaceutically acceptable excipients.

However, in some embodiments of the invention the process comprises a second step comprising admixing of one or more pharmaceutically acceptable excipients to said particulate matter using conventional mixing, such as by tumble mixing. Thus, an oral

dosage form of the invention may comprise one or more further pharmaceutically acceptable excipients, such as filler (diluent), binder, disintegrant, glidant, colours and so forth. Often the dosage form will comprise a filler, or a binder, or a disintegrant, or a glidant, or a colour or a combination of one or more of the excipients.

5

For example, the further pharmaceutically acceptable excipient may be selected with the object of providing an oral dosage form in the form of a tablet, a pill, a capsule, a sachet or the like.

10 Accordingly, in one preferred embodiment of the invention, the process further comprises the step of compressing the particulate matter under tableting conditions so as to achieve a tablet. Compressing a powder into a particulate matter improves the flowability by tableting, which may further improve the dissolution of the active substance.

15 In one embodiment the further pharmaceutically acceptable excipients is a binder, preferably a hydrophilic binder selected from cellulose derivatives, saccharine or povidone. Typically, any binder can be applied as long as the resulting tablet has a disintegration time in water at 37°C of less than 30 minutes, preferably less than 15 minutes, more preferably less than 5 minutes.

20

Thus, a further aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition for oral administration comprising:

- an active drug substance which has a solubility at room temperature less than 0.1% w/v in 0.1 M hydrochloric acid or has a pK_a value less than 5.5;
- 25 - one or more alkaline substances; and
- a binder in the form of a hydrophilic polymer such as cellulose derivatives, saccharine or povidone

Dissolution Properties

30 In contrast to what was previously known, it was shown evident that a fast dissolution of an active drug substance can be obtained by utilising a process excluding the addition of liquid, such as aqueous liquid, to a particulate matter that comprises the active drug substance and the alkaline substance.

35 Therefore, in one embodiment of the invention, the resulting particulate matter or the mixture of ingredients of the active drug substance and alkaline substance, optionally in admixture with further excipients, has an *in vitro* dissolution profile, when being subjected to a dissolution test method using 1300 ml of 0.1 N HCl or 0.07N HCl equilibrated at 37 °C as the dissolution medium and USP paddle dissolution apparatus II applied with a stirring
40 rate of 50 rpm, characterised in that at least 50% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

In another embodiment a dissolution test method was applied using a stirring rate of 150 rpm but otherwise maintaining the same parameters as described above is applied. The *in vitro* dissolution profile of the pharmaceutical composition is characterised in that at least 50% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

Preferably, the resulting particulate matter or the mixture of ingredients has an *in vitro* dissolution profile, characterised in that at least 55% w/w, such as at least 60% w/w, at least 65% w/w, at least 70% w/w, at least 75% w/w, or at least 80% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

As stated, further pharmaceutically acceptable excipients may be added to the particulate matter, for instance with the object to further improve the dissolution rate.

In preferred embodiments of the invention, the particulate matter is compressed into a tablet. The present inventor provides herein evidence that the further step of compressing the particulate matter provides an even faster dissolution of lornoxicam in 0.1 N HCl.

Thus, in a further embodiment, the resulting tablet has an *in vitro* dissolution profile, when being subjected to dissolution test method using 0.1 N HCl equilibrated at 37 °C as the dissolution medium and USP paddle dissolution apparatus applied with a stirring rate of 50 rpm as the equipment, characterised in that at least 75% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

Preferably the resulting tablet has an *in vitro* dissolution profile, characterised in that at least 80% w/w, such as at least 85% w/w, at least 90% w/w, at least 95% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

Stability

The oral dosage form of the invention has a shelf life at least as good as the one processed with the addition of aqueous liquids. During the development phase it has surprisingly become evident that the stability of the co-milled compositions are significantly better than conventionally produced compositions, despite the water content being on the same level.

Therefore, a particular embodiment of the invention relates to an oral dosage form comprising lornoxicam in physical contact with an alkaline substance, wherein the oral dosage form is chemically stable with respect to the lornoxicam, such that at least 85% by weight of the lornoxicam is present in the oral dosage after at least 3 months of storage at 25 °C and 60 % RH in darkness. The storage may be performed in closed containers, blister packaging material, or in open containers. Preferably, at least 85% w/w, more preferably 90% w/w, even more preferably at least 95% w/w, most preferably at least

98% w/w of the lornoxicam is present in said composition or dosage unit after at least 6 months, preferably more than 12 months, even more preferably more than 24 months and most preferably more than 36 months of storage at the above-mentioned conditions.

- 5 Another way to define the stability aspect of the invention relates to the concentration of degradation products or impurities in the said oral dosage form of lornoxicam. The concentration of degradation products present in the oral dosage is determined after at least 3 months, such as at 3 months, of storage at 25 °C and 60 % RH in darkness. The storage may be performed in closed containers, blister packaging material, or in open
10 containers. Preferably, the total sum of degradation products in the oral dosage form amounts to less than 15 % of the initial amount of lornoxicam, more preferably less than 10 %, even more preferably less than 5 %, most preferably less than 2 % w/w.

- This allows for a shelf life of more than 6 months, preferably more than 12 months, even
15 more preferably for more than 24 months and most preferably more than 36 months.

- There is reason to believe that when formulating a composition according to the invention using other active drug substances, such as NSAIDs, e.g. thiazinecarboxamides that these other active drug substances will also meet the above described stability requirements.
20

Further Excipients

- As noted above, the oral dosage form of the invention may comprise a number of additional pharmaceutically acceptable excipients other than the alkaline substance, such as solvents, surfactants, binders, fillers, disintegrants, coatings, diluents, glidants,
25 stabilisers, lubricants, artificial sweeteners, flavouring agents, buffering agents or colorants.

- Disintegrating agents may be incorporated such as e.g. alginic acid – alginates, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, crospovidone,
30 hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropylcellulose (e.g. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 available from Shin-Etsu Chemical Co.) and microcrystalline cellulose, polacrillin potassium or sodium, polyacrylic acid, polycarbofill, polyethylene glycol, polyvinylacetate, polyvinylpyrrolidone (e.g. Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, KolliDon® CL, Polyplasdone®
35 XL, Polyplasdone® XL-10); sodium carboxymethyl starch (e.g. Primogel® and Explotab®), sodium croscarmellose (i.e. cross-linked carboxymethylcellulose sodium salt; e.g. Ac-DI-Sol®), sodium starch glycolate, starches (e.g. potato starch, maize starch, rice starch), pre-gelatinised starch.

- 40 Those skilled in the art will appreciate that it is desirable for compressible tablets to disintegrate within 30 minutes, more desirable within 15 min, most desirable within 5 min; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 30 minutes, more preferable within 15 min, most preferable within 5 min.

- Fillers/diluents/binders may be incorporated such as e.g. dextrins, maltodextrins (e.g. Lodex® 5 and Lodex® 10), dextrose, fructose, glucose, inositol, erythritol, isomalt, lactitol, lactose (e.g., spray-dried lactose, α -lactose, β -lactose, Tabletose®, various grades of Pharmatose®, Microtose or Fast-Floc®), maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose,
- 5 tagatose, trehalose, xylitol, low-substituted hydroxypropylcellulose (e.g. LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 available from Shin-Etsu Chemical Co.), microcrystalline cellulose (e.g., various grades of Avicel®, such as Avicel® PH101, Avicel® PH102 or Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tal® and Solka-Floc®), starches or modified starches (e.g. potato starch, maize starch, rice starch, pre-gelatinised starch),
- 10 polyvinylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, agar (e.g. sodium alginate), calcium hydrogen phosphate, calcium phosphate (e.g. basic calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate), calcium sulphate, carboxyalkylcellulose, dextrans, dibasic calcium phosphate, gelatine, gummi arabicum, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium carbonate, magnesium chloride,
- 15 methylcellulose, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polysaccharides e.g. dextran, soy polysaccharide, sodium carbonate, sodium chloride, sodium phosphate.

- Glidants and lubricants may be incorporated such as stearic acid, metallic stearates, talc, waxes and glycerides with high melting temperatures, hydrogenated vegetable oils,
- 20 colloidal silica, sodium stearyl fumarate, polyethylenglycols and alkyl sulphates.

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate is used.

- 25 Surfactants may be incorporated such as non-ionic (e.g., polysorbate 20, polysorbate 21, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, polysorbate 81, polysorbate 85, polysorbate 120, sorbitane monoisostearate, sorbitanmonolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan monooleate, sorbitan sesquileate, sorbitan trioleate, glyceryl monooleate and
- 30 polyvinylalcohol), anionic (e.g., docusate sodium and sodium lauryl sulphate) and cationic (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride and cetrimide) or mixtures thereof. Other appropriate pharmaceutically acceptable excipients may include colorants, flavouring agents, and buffering agents.
- 35 A film coating may also be applied on a composition according to the invention provided that the coating does not substantially retard the release of the active drug substance from the composition, but only to increase the swallowability, appearance, stability or in order to minimize any dusty problems.
- 40 Film coatings may be applied such as e.g. as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (e.g. HPMC E5, HPMC E15), hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polydextrose and maltodextrin, Sepifilm™ and Sepifilm™ LP available from Seppic S.A., Pharmacoat® available from Shin-Etsu Chemical Co.

Film additives may be incorporated such as e.g. acetylated monoglyceride, acetyltributyl, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, benzyl benzoate, calcium stearate, castor oil, cetanol, chlorebutanol, colloidal silica dioxide, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl oxalate, diethyl malate, diethyl maleate, diethyl malonate, diethyl fumarate, diethyl
5 phthalate, diethyl sebacate, diethyl succinate, dimethylphthalate, dioctyl phthalate, glycerin, glyceroltributyrate, glyceroltriacetate, glyceryl behanate, glyceryl monostearate, hydrogenated vegetable oil, lecithin, leucine, magnesium silicate, magnesium stearate, polyethylene glycol, propylene glycol, polysorbate, silicone, stearic acid, talc, titanium dioxide, triacetin, tributyl citrate, triethyl citrate, zinc stearate, wax.

10

DEFINITIONS OF SELECTED TERMS USED HEREIN

The term "shelf-life" is intended to mean the period of time, wherein the therapeutically active substances in a composition is stable at ambient conditions, e.g. 25°C and 60% RH (relative humidity), such that at least 90%, preferably 95%, more preferably 98% of the
15 Initial amount of said substances is still present in the composition within the specified shelf-life.

The terms "quick release", "fast release" or "enhanced release" in the present context refer to a modified release composition of which the release of the active drug substance and its
20 subsequent absorption are fast. More specifically, the terms "quick release", "fast release" or "enhanced release" mean that for a composition – when subjected to a dissolution method as described above wherein at least about 50% w/w of the active substance is dissolved within the first 20 min of the test.

25 The term "formulated" is intended to relate to the selection of excipients, carriers, vehicles, solvents, co-solvents, preservatives, colouring agents, flavouring agents and so forth in the preparation of a medicament using said composition. The term "formulated" is furthermore intended to relate to the selection of the device for delivery of the composition or selection of containment device for administration or storing of the composition.

30

In the present context, the term "pharmaceutically acceptable excipient" is intended to denote any material, which is inert in the sense that it substantially does not have any therapeutic and/or prophylactic effect *per se*. A pharmaceutically acceptable excipient may be added to the active drug substance with the purpose of making it possible to obtain a
35 pharmaceutical formulation, which has acceptable technical properties.

The terms "NSAID's" or "NSAID substances" are used herein to designate a group of drugs that belongs to non-steroid anti-inflammatory drug substances and pharmaceutically
40 acceptable salts, prodrugs and/or complexes thereof as well as mixtures thereof.

The terms "opioids" or "opioid substances" are used herein to designate a group of substances, pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and/or complexes thereof as well

as mixtures thereof that are used in the management of moderate to severe pain because of their effectiveness, ease of titration, and favourable risk-to-benefit ratio. Opioids produce analgesia by binding to specific receptors both within and outside the CNS.

- 5 The terms "triptans" or triptane substances" are used herein to designate a group of drug substances and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and/or complexes thereof as well as mixtures thereof that act as agonists for 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. The triptans are often very effective in relieving migraine but do not prevent future attacks or lessen their frequency.

10

Further embodiments

In one aspect a pharmaceutical composition obtainable by the process as defined in the description, where the pharmaceutical composition in one embodiment comprises:

- an NSAID; and
- 15 - an amino acid or a derivative thereof.

In another embodiment

- the active drug substance is amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofen, tolfenamic acid or dexibuprofen or a pharmaceutically
- 20 acceptable salt or prodrug thereof;
- the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.

In another embodiment

- the active drug substance is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug
- 25 thereof;
- the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.

In another embodiment

- the active drug substance is lornoxicam;
- 30 - the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.

In a further aspect

The pharmaceutical composition for oral administration comprises:

- an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- 35 - one or more alkaline substances selected from a salt containing an anion selected from CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} and a cation selected from Na^+ and K^+ ;
- and a binder in the form of a hydrophilic polymer.

In a still further aspect

40 A pharmaceutical composition for oral administration comprises:

- an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- one or more amino acids or a derivative thereof.

In one embodiment of this aspect the amino acid is histidine, lysine or arginine.

In one embodiment of both latter aspects, the NSAID is amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen or dexibuprofen or a
5 pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In one embodiment of both latter aspects, the NSAID is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

10 In one embodiment of both latter aspects, the NSAID is lornoxicam.

In one embodiment of both latter aspects, the composition has an *in vitro* dissolution profile, when being subjected to dissolution test method using 0.1 N HCl equilibrated at 37 °C as the dissolution medium and USP paddle dissolution apparatus applied with a stirring
15 rate of 50 rpm as the equipment, characterised in that at least 50% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

20 Examples

The following non-limiting examples are meant to illustrate the present invention.

EXAMPLES

Example 1:

Dissolution of the resulting particulate matter and oral dosage form

5 *Dissolution method for testing the release of lornoxicam from a tablet*

Dissolution method

The following dissolution method aims at simulating the conditions in the stomach:

- 10 Apparatus: USP Dissolution Apparatus 2 equipped with paddles (as mentioned in USP 27 <711>)
- Filters: Whatman GF/F glasfiber filters
- Dissolution medium: 1300 ml of 0.1 N HCl with 2g/l of sodium chloride added (examples 2 and 3) or 1300 ml of 0.07 N HCl with 2g/l of sodium chloride added (examples 4 to 11)
- 15 Stirring rate: 50 rpm (examples 2 and 3) or 150 rpm (examples 4 to 11).
- Temperature: 37°C ± 0.5°C
- Sampling: Samples are taken every 5 minutes for a period of at least 60 minutes.
- 20 Quantification: The concentration of lornoxicam is determined in each sample using UV/Vis Spectrophotometer equipped with 10 mm cuvette and detection wavelength of 378nm. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$:587.0.
- Each sample was tested with n = 3.

25

Example 2:

The effect of co-milling of lornoxicam and trisodium phosphate on the dissolution of lornoxicam in acid solution.

In the present example the co-milling was performed with a ball-mill having horizontally

30 *moving spheres.*

Ingredients:

- | | | |
|---|-------|-----------|
| 1. Lornoxicam | 8 | mg/tablet |
| 2. Trisodium phosphate (Na ₃ PO ₄) | 78 | mg/tablet |
| 35 3. Cellulose, microcrystalline | 96 | mg/tablet |
| 4. Calcium monohydrogen phosphate, anhydrous | 110.4 | mg/tablet |
| 5. Low substituted hydroxypropylcellulose | 48 | mg/tablet |
| 6. Binder (either a or b) | 16 | mg tablet |
| a) Hydroxypropylcellulose (HPC-L-fine) | | |
| 40 b) Vinylpyrrolidone-Vinylacetate | | |
| 7. Calcium stearate | 1.6 | mg/tablet |
| Total core mass: | 358 | mg |

Batch size: approx. 750 g

The amount of lornoxicam and trisodium phosphate was in the molar relationship of 1:20.

5

Lornoxicam (1) and trisodium phosphate (2) were co-milled for 5 minutes using a Fritsch Pulverisette (type 06.002.00; a ball mill with horizontally moving spheres). To the co-milled mixture of 1 and 2 was admixed further Ingredients (3), (4), (5), (6) and (7) using an Erweka tumble mixer at 25 rpm for 5 min.

- 10 The resulting mixture ("mixture of Ingredients 1-7") was compressed into tablets using a Korsch 106 tableting machine and 10.0 mm round standard concave punches.

Dissolution testing according to the method of Example 1 were conducted on the "mixture of Ingredients 1-7" as well as on the resulting tablets.

15

Table 2

Dissolution results for both the "mixture of Ingredients 1-7" and corresponding tablets

Type of binder	Type of product	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 min (n=3)*	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 min (n=3); corrected values
HPC	Powder mixture "mixture of Ingredients 1-7"	81	51
	Tablet	96	88
VA 64	Powder mixture "mixture of Ingredients 1-7"	77	54
	Tablet	92	82

* At a later stage in the development process the dissolution method proved to be misleading by giving too high values. The corrected values are listed in the last column.

20

As can be derived from Table 2, fast dissolution of lornoxicam in an acidic solution is achieved upon applying co-milling of lornoxicam and trisodium phosphate in that more than 50% of the lornoxicam is dissolved from the "mixture of Ingredients 1-7" at the time point of 20 minutes after starting the dissolution testing. Furthermore, it can be concluded that the process of compressing the "mixture of Ingredients 1-7" into tablets results in even higher dissolution of lornoxicam at 20 minutes after starting the dissolution testing. It is our theory that the compacting process which may strengthen the contact between lornoxicam and trisodium phosphate causes this.

30

Example 3:

The effect of co-milling of lornoxicam and sodium carbonate on the dissolution of lornoxicam in an acidic solution.

In the present example the co-milling was performed with a ball-mill having horizontally 5 moving spheres.

Ingredients:

	1. Lornoxicam	8	mg/tablet
	2. Sodium carbonate decahydrate		
10	(Na ₂ CO ₃ , 10 H ₂ O))	136.2	mg/tablet
	3. Cellulose, microcrystalline	96	mg/tablet
	4. Calcium monohydrogen phosphate, anhydrous	110.4	mg/tablet
	5. Low substituted hydroxypropylcellulose	48	mg/tablet
	6. Binder (either a or b)	16	mg tablet
15	a. Hydroxypropylcellulose (HPC-L-fine)		
	b. Vinylpyrrolidone-Vinylacetate		
	7. Calcium stearate	1.6	mg/tablet
	Total core mass:	416.2	mg

20 Batch size was: Approx. 750 g

The amount of lornoxicam and sodium carbonate decahydrate is in a molar relationship of 1:20.

25 The "mixture of ingredients 1-7" as well as the corresponding tablets were made as described in example 2 and dissolution testing was carried out according to example 1.

The following dissolution results were obtained:

Table 3

Dissolution results for both the "mixture of ingredients 1-7" and the corresponding tablets

Type of binder	Type of product	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 min (n=3)*	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 min (n=3); corrected values
HPC	Powder mixture "mixture of Ingredients 1-7"	83	49
	Tablet	89	68
VA 64	Powder mixture "mixture of Ingredients 1-7"	75	51
	Tablet	91	73

- 5 * At a later stage in the development process the dissolution method proved to be misleading by giving too high values. The corrected values are listed in the last column.

The results are in accordance with the results obtained in example 2, thus showing that fast dissolution in an acidic solution is also achieved with co-milling of lornoxicam and

- 10 sodium carbonate.

Example 4:

The effect of co-milling of lornoxicam and arginine on the dissolution of lornoxicam in an acidic solution.

- 15 *In the present example the co-milling is performed by means of a ball mill with horizontally moving spheres.*

Ingredients:

	Ingredients	% (w/w)
1	Lornoxicam	2.0
2	Arginine	18.7
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8
4	Calcium monohydrogen phosphate, dihydrate CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4
6	Calcium Stearate	0.3
	Tablet weight (mg)	313
	Particle size of the alkaline substance D(v;0.5) (µm)	187µm

The amount of lornoxicam and arginine is in a molar relationship of 1:20.

Tablets were made as described in example 2 and dissolution testing was carried out according to example 1.

5

Table 4. Dissolution of the obtained tablets

Type of alkaline substance	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 minutes
Arginine	78.0

As can be seen from table 4 when comparing with example 9 (prior process without the wet-granulation step), a significant increase in the amount dissolved at 20 min. can be
10 achieved when co-milling lornoxicam and arginine by use of a ball mill with horizontally moving spheres.

Example 5:

The effect of mechano fusion as the co-milling method on the dissolution of lornoxicam in an acidic solution.

5 Ingredients:

	Ingredients	Batch 170305 31 % (w/w)	Batch 170305 32 % (w/w)	Batch 170305 34 % (w/w)	Batch 170305 37 % (w/w)	Batch 170305 38 % (w/w)
1	Lornoxicam	1.7	1.7	2.8	2.6	2.3
2	Sodium carbonate, Na ₂ CO ₃			17.9		
2	Trisodium phosphate Na ₃ PO ₄	19.0	19.0			
2	Arginine				18.1	
2	Lysine					18.4
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8	20.8	20.8	20.8	20.8
4	Calcium monohydrogen phosphate, dihydrate CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
6	Calcium Stearate	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	Tablet weight (mg)	314	306	278	298	244
	Mean particle size of the alkaline substance D(v;0.5) (µm)	203	40	48	68	46

The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of app. 1:20

- 10 Prior to the mechano fusion the alkaline substance (2) was milled by means of a Alpine® AS spiral jet mill from Hosokawa Alpine. The resulting mean particle size was determined and listed in the table above.

- 15 Co-milling of the alkaline substance (2) and lornoxicam (1) was performed with a AMS-LAB mechano fusion unit from Hosokawa Alpine. The parameters were as follows:

- Time: 3 - 30 min
- Rotor speed: 1300 - 1500
- Temp: 20 - 45 °C

The rest of the ingredients listed (3) to (6) were admixed and tablets with a diameter of 10 mm were compressed. Dissolution testing according to example 1 was carried out.

Table 5. Dissolution results of resulting tablets

Type of alkaline substance	Batch no.	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 minutes	Mean particle size D(v;0.5) (µm)
Trisodium phosphate, Na ₃ PO ₄	17030531	57.0	203
Trisodium phosphate, Na ₃ PO ₄	17030532	67.2	40
Sodium carbonate, Na ₂ CO ₃	17030534	63.2	
Arginine	17030537	62.3	
Lysine	17030538	80.1	

5

From table 5 is seen that co-milling by mechano fusion of lornoxicam and the alkaline substance lysine results in a significant increase in the amount dissolved at 20 minutes when comparing with example 9 (prior process without the wet-granulation step). When using arginine, trisodium phosphate or sodium carbonate a positive impact on the dissolution can also be seen. Furthermore, the results illustrate that when using mechano fusion a small mean particle size of the alkaline substance has a positive impact on the dissolution. This is illustrated by the results achieved with co-milled mixtures containing trisodium phosphate where the batch having the small mean particle size of the alkaline substance has a faster dissolution than the one having the relatively large mean particle size .

10

15

Example 6:

The effect of using roller compaction as the method of co-milling on the dissolution of lornoxicam in an acidic solution.

Ingredients:

	Ingredients	Batch 13050534 % (w/w)	Batch 13050535 % (w/w)	Batch 13050543 % (w/w)	Batch 13060531 % (w/w)	Batch 13060534 % (w/w)
1	Lornoxicam	1.7	1.7	2.3	2.3	2.3
2	Trisodium phosphate Na_3PO_4	19.0	19.0			
2	Lysine			18.4	18.4	18.4
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8	20.8	20.8	20.8	20.8
4	Calcium monohydrogen phosphate, dihydrate $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47.8	47.8	47.8	47.8	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
6	Calcium Stearate	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	Tablet weight (mg)	336	318	261	314	324
	Mean particle size of the alkaline substance $D(v;0.5)$ (μm)	24 μm	203 μm	158 μm	26 μm	158 μm

5

The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of approx. 1:20

- 10 Prior to roller compaction the alkaline substance (2) used in batches 13050534 and 13060531 was milled using a Fritz Pulverisette (type 14.702). The resulting mean particle sizes are listed in the table above.

- 15 Roller compaction of the alkaline substance (2) and lornoxicam (1) was carried out using a Minipactor® from Gerteis Maschinen + Processengineering AG. The parameters were as follows:

Compaction force: 8 - 12 kN/cm
Rpm: 2
20 Sieve size: 1.0 - 1.5 mm
Gab-size 2,5 mm

The rest of the ingredients listed above (3) to (6) were admixed and tablets having a diameter of 10 mm were compressed. Dissolution testing according to example 1 was carried out.

5

Table 6. Dissolution of resulting tablets

Type of alkaline substance	Batch no.	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 minutes
Trisodium phosphate Na ₃ PO ₄	13050534	59.2
Trisodium phosphate Na ₃ PO ₄	13050535	57.6
Lysine	13050543	89,5
Lysine	13060531	79.3
Lysine	13060534	82.3

From table 6 is seen that by performing co-milling by means of roller compaction the use of lysine as alkaline substance leads to a significant increase in amount dissolved at 20 min when comparing with the results of example 9 (prior process without the wet-granulation step). When using trisodium phosphate as the alkaline substance a positive impact on the dissolution can also be seen. The difference in mean particle size of the alkaline substance has no major impact on dissolution when roller compaction is used as the method of co-milling.

15

Example 7:

The effect on the dissolution of lornoxicam in tablet where the alkaline substance was micronized prior to simple admixing followed by compression into a tablet.

5 Ingredients

	Ingredients	Batch 02060531 % (w/w)	Batch 02060532 % (w/w)
1	Lornoxicam	2.3	1.2
2	Lysine	18.4	19.5
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8	20.8
4	Calcium monohydrogen phosphate, dihydrate, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47.8	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4	10.4
6	Calcium Stearate	0.3	0.3
	Tablet weight (mg)	300	429
	Mean particle size of the alkaline substance $D(v;0.5)$ (μm)	5.0	5.0

The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of app. 1:20 for batch 02060531 and approx. 1:40 for batch 02060532.

- 10 The alkaline substance (2) was micronized by use of a Alpine® AS spiral jet mill from Hosokawa Alpine.
The alkaline substance (2) and the lornoxicam (1) were mixed by use of a blender (with propeller-like blades at the bottom).
Thereafter, the rest of the ingredients (3) to (6) were admixed by use of a tumble mixer
- 15 and tablets having a diameter of 10 mm were compressed. Dissolution testing according to example 1 was carried out.

Table 7. Dissolution results of resulting tablets

Type of alkaline substance	Batch no.	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 minutes
Lysine	02060531	82,0
Lysine	02060532	82,9

- 20 From table 7 is seen that blending of micronized lysine and lornoxicam leads to a significant increase in the amount dissolved at 20 min when compared to example 9 (prior process without the wet-granulation step). An increase in the molar relationship of lysine,

changing the ratio between lornoxicam and lysine from 1:20 to 1:40 does not have any major impact on the dissolution.

Example 8:

- 5 The effect on the dissolution of lornoxicam from tablets where the alkaline substance was subjected to milling prior to compressing the mixture of ingredients into tablets. The dissolution is performed in an acidic solution.

Ingredients

	Ingredients	Milled mixture % (w/w)
1	Lornoxicam	1.7
2	Trisodium phosphate, dried * Na_3PO_4	19.0
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8
3	Cellulose microcrystalline, type 101	
4	Calcium monohydrogen phosphate dihydrate $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47.8
4	Calcium monohydrogen phosphate anhydrous CaHPO_4	
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4
5	Hydroxypropylcellulose	
6	Calcium stearate	0.3
	Tablet weight (mg)	311
	Mean particle size of alkaline substance $D(v;0.5) (\mu\text{m})$	79

- 10 *) : $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ were dried to a content of water less than approx. 2% (w/w). The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of approx. 1:20.

- The dried trisodium phosphate (2) was milled using a Fritsch Pulverisette (type 06.002.00; a ball mill with horizontally moving spheres) and mixed with lornoxicam (1) by hand. Thereafter, the rest of the excipients (3) to (6) were admixed in a tumble mixer. From the mixture of ingredients (1) to (6) were compressed tablets having a diameter of 10 mm. Dissolution testing according to example 1 was carried out.

- 20 Table 8. Dissolution results of the obtained tablets

Alkaline substance	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 minutes
Trisodium phosphate, dried * Na_3PO_4	53.1

- *) : $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ were dried to a content of water less than app. 2% (w/w).

From table 8 is seen that prior milling of the alkaline material, trisodium phosphate, before compressing the mixture of ingredients into tablets, improves the amount dissolved at 20 minutes when compared to example 9.

5 Example 9:

The impact of abandoning wet-granulation in the manufacturing process while otherwise performed according to EP 1109534.

Ingredients

	Ingredients	% (w/w)
1	Lomoxicam	2.5
2	Sodium bicarbonate NaHCO_3	12.5
3	Cellulose microcrystalline, type 101	30.0
4	Calcium monohydrogen phosphate, anhydrous CaHPO_4	34.5
5	Low substituted hydroxylpropyl cellulose	15.0
5	Hydroxpropyl cellulose	5.0
6	Calcium Stearate	0.5
	Tablet weight (mg)	320

10

The amount of lomoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of approx. 1:20.

The ingredients (2) to (5) were mixed using a Diosna high shear mixer. Thereafter, the lomoxicam (1) was admixed *lege artis* using a planetary mixer. Finally the calcium

15 stearate (6) was admixed using a high shear mixer.

Tablets were compressed using a 10 mm round standard concave tablet design.

Dissolution testing according to example 1 was carried out

Table 9. Dissolution results of the obtained tablets

Alkaline substance	% (w/w) dissolved lomoxicam at 20 minutes
Sodium bicarbonate, NaHCO_3	31.3

20

From table 9 is seen that the dissolution result of the obtained tablets where the wet-granulation step is left out is below 50%. The obtained dissolution is clearly not satisfactory.

25

Example 10:

The impact of co-milling of lornoxicam and the alkaline substance on the chemical stability of lornoxicam.

The co-milling is performed with ball milling with horizontally moving spheres.

5

To compare the chemical stability of compositions produced according to the invention with compositions produced by means of wet-granulation, the following batches were provided:

Tablets according to the invention, batch nos: 17110431 and 17110432

- 10 Tablets manufactured according to the invention comprising co-milling of the alkaline substance and lornoxicam were manufactured according to examples 2 and 3 with the below described variations:

Ingredients:

	Ingredients	Wet granulation Batch 10225671 % (w/w)	Co-milling, Batch 17110431 % (w/w)	Co-milling Batch 17110432 % (w/w)
1	Lornoxicam	2.5	2.4	1.7
2	Sodium bicarbonate NaHCO_3	12.5		
2	Sodium carbonate, dried * Na_2CO_3		15.6	
2	Trisodium phosphate, dried ** Na_3PO_4			19.0
3	Cellulose microcrystalline, type 101	30.0		
3	Cellulose microcrystalline, type 102		21.5	20.7
4	Calcium monohydrogen phosphate, anhydrous CaHPO_4	34.5		
4	Calcium monohydrogen phosphate dihydrate $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		49.4	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	15.0	10.7	10.4
5	Hydroxypropylcellulose	5.0		
6	Calcium Stearate	0.5	0.4	0.4
	Tablet weight (mg)	320	329	351

- 15 *): Na_2CO_3 , 10 H_2O were dried to a content of water less than app. 2% (w/w).
 **): Na_3PO_4 , 12 H_2O were dried to a content of water less than app. 2% (w/w)

The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of approx. 1:20.

43

Co-milling of lornoxicam (1) together with the alkaline substance (2) was carried out for 10 min by use of a Fritsch Pulverisette (type 06.002.00; a ball mill with horizontally moving spheres). The rest of the ingredients listed above (3) to (6) were admixed and tablets having a diameter of 10 mm were compressed using a standard concave punch design.

- 5 From the mixture of ingredients (1) to (6) were compressed tablets using a 10 mm round standard concave punch design.

Tablet produced with wet-granulation, batch no: 10225671

- 10 The tablets were manufactured according to EP 1109534: The tablets based on wet granulation were compressed using a 9.5 mm round standard concave punch design. Furthermore, tablets based on wet granulation were coated as also described in EP 1109534.

Stability program

- 15 A stability program was performed, including the following batches:

Batch no: 10225671, Xefo Rapid, wet-granulation

Batch no: 17110431, co-milling

Batch no: 17110432, co-milling

20

The co-milled batches were compared to a batch, which was produced by means of wet-granulation. The degradation product of lornoxicam, HN-10004 was chosen as stability indicating parameter.

- 25 All three batches were packed and stored in alu-alu bags.

Condition of storage:

25°C/60% RH for six months

30°C/65% RH for six months

- 30 40°C/75% RH for six months

Conclusion

At all testpoints the amount of HN-10004 in the batch nos. 17110431 and 17110432 (co-milled) was lower than in batch no. 10225671 (wet-granulated).

35

At the starting point of the test period, the water-content of the tablets were determined and found to be on the same level. At all the test points, the stability of the two co-milled batches were superior to a significant extent over the wet-granulated batch, despite the fact that the wet-granulated batch has a lower water-content.

40

From the results of the stability testing it is concluded that the use of co-milling leads to a composition having a significantly slower development in the formation of critical degradation products.

Results

At the starting point the water-content of the tablets were determined by Loss on Drying (LOD) (30 min, 70 °C). The results are shown in table 10 below:

5 Table 10. Water content in the resulting tablets.

Batch no	Water content (LOD) % (w/w)
10225671	1.2
17110431	1.5
17110432	1.6

Storage time (months)	25°C/60% RH		
	Batch no: 10225671 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110431 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110432 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam
0	0.073	0.012	0.010
1.5	0.11	0.012	0.032
3	0.13	0.024	0.013
4.5	0.15	0.033	0.030
6	0.17	0.036	0.035

Storage time (months)	30°C/65% RH		
	Batch no: 10225671 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110431 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110432 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam
0	0.073	0.012	0.010
1.5	0.047	0.015	0.014
3	0.17	0.037	0.024
4.5	0.18	0.047	0.044
6	0.22	0.051	0.053

Storage time (months)	40°C/75% RH		
	Batch no: 10225671 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110431 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam	Batch no: 17110432 HN-10004 In % (w/w) of lornoxicam
0	0.073	0.012	0.010
3	0.22	0.072	0.090
6	0.22	0.12	0.11

Method of analysis (HPLC):

Stationary phase: ODS, 5 µm, 100 x 2.1 mm.

Column temperature: 35°C

- 5 Mobile phase: Solvent A: Dissolve 50.0 g ammonium acetate in 5000.0 mL Milli-Q-water, and add 8.0 mL tetrabutyl ammonium hydroxide (1.5M in water) and 22.0 mL methanol.

Solvent B: Add 1.00 mL octylamine to 1000.00 mL acetonitrile.

Gradient:

Time (min.)	Flow (mL/min.)	Solvent A %	Solvent B %
0	0.5	97	3
32	0.5	70	30
36	0.5	70	30
41	0.5	97	3
50	0.5	97	3

10

Autosampler temperature: 20°C

Injection volume: 20 µL

Detection: 280 nm

Runtime: 50 minutes

- 15 The relative retention time for HN-10004, calculated with respect to the principal peak, is approximately 0.77 and the relative response factor is 0.8.

Example 11:
The effect of co-milling on the dissolution of lornoxicam. In the present example the co-milling is performed by means of ball milling with vertically moving spheres.

5 Ingredients

	Ingredients	Batch 07020533 % (w/w)	Batch 07020534 % (w/w)	Batch 19040531 % (w/w)	Batch 03050532 % (w/w)
1	Lornoxicam	2.3	1.7	1.2	1.2
2	Trisodium phosphate, dried *) Na ₃ PO ₄		19.0		
2	Lysine	18.4		19.5	19.5
3	Cellulose microcrystalline, type 102	20.8	20.8	20.8	20.8
4	Calcium monohydrogen phosphate, dihydrate CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47.8	47.8	47.8	47.8
5	Low substituted hydroxypropyl cellulose	10.4	10.4	10.4	10.4
6	Calcium Stearate	0.3	0.3	0.3	0.3
	Tablet weight (mg)	238	318	277	420
	Mean particle size of alkaline substance D(v;0.5) (µm)	158	-	158	26

*) Na₃PO₄, 12 H₂O were dried to a content of water less than app. 2% (w/w)

The amount of lornoxicam and the alkaline substance is in a molar relationship of approx. 1:20 for batch 07020533, 07020534 and approx. 1:40 for batch 19040531 and 03050532.

10 Lornoxicam (1) and lysine (2) were co-milled using a Struers ball mill for 4 – 10 hours and 250 – 400 rpm followed by a sieving through a 700µm mesh. Thereafter, the rest of the excipients (3) to (6) were admixed and tablets were compressed using a round 10 mm standard concave tablet design. Dissolution testing according to example 1 was carried out.

15

Table 11. Dissolution results of the obtained tablets.

Alkaline substance	Batch no.	% (w/w) dissolved lornoxicam at 20 min.
Lysine	07020533	80.8
Trisodium phosphate	07020534	66.2
Lysine	19040531	85.6
Lysine	03050532	82.7

From table 11 can be seen that the use of a ball mill with vertically moving spheres results in a significantly improved amount of lornoxicam dissolved at 20 min when compared to

example 9 (prior process without the wet-granulation step). An increase in the molar relationship between lornoxicam and lysine from 1:20 to 1:40 does not have any major impact on the dissolution.

5 Example 12:

Examples of compositions to be manufactured by co-milling by means of roller compaction of lornoxicam, the alkaline substance and selected other excipients followed by admixture of the rest of the excipients and compressing into tablets.

10 Ingredients

	Ingredients	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
1	Lornoxicam	1 - 3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
2	Lysine	9 - 20	9-20	9-20	9-20	9-20	9-20
	Molar relationship, lornoxicam:lysine	1:10 - 1:40	1:10 - 1:40	1:10 - 1:40	1:10 - 1:40	1:10 - 1:40	1:10 - 1:40
3	Calcium monohydrogen phosphate, anhydrous CaHPO ₃	10-50					
3	Trisodium phosphate Na ₃ PO ₄		10-50				
3	Calcium Carbonate CaCO ₃			10-50			
3	Magnesium Aluminium Silicate				10-50		
3	Magnesium oxide					10-50	
3	Calcium sulphate dihydrate CaSO ₄ · 2H ₂ O						10-50
4	Sorbitol			5 - 15			
5	Talc	0 - 10	0 - 10	0-10	0-10	0-10	0-10
6	Cellulose microcrystalline, type 102	15 - 25	15 - 25	15 - 25	15 - 25	15 - 25	15 - 25
7	Low substituted hydroxypropyl cellulose	5 - 15	5 - 15	5 - 15	5 - 15	5 - 15	5 - 15
8	Calcium Stearate	0.2- 1.0	0.2- 1.0	0.2- 1.0	0.2- 1.0	0.2-1.0	0.2- 1.0

The Ingredients (1) to (2) are premixed, sieved and mixed. The mean particle size of (2) is ranging between a D(v;0.5) of 5 µm to 160µm. Thereafter, Ingredient (5) is admixed following by admixture of (3) and (4). This mixture is co-milled by use of methods like roller compaction, ball milling (both horizontally and vertically moving spheres) or mixing in a blender. Thereafter the rest of the Ingredients (6) to (8) are combined with the mixture of ingredients (1) to (5) by admixing. The combined mixture of the Ingredients (1) to (8) is compressed into tablets.

The individual amounts are adjusted so that each composition contains 4-12 mg lornoxicam, the molar ratio of lornoxicam to alkaline substance is in the range of 1:10 to 1:40 and so that the total amount of ingredients does not exceed 100%.

- 5 Tablets having a diameter of 10mm are compressed by use of punch design of a round standard concave. The tablets can be coated afterwards in order to obtain coloured or white or moisture protected tablets as described in EP 1109534.

CLAIMS

1. A process for manufacturing a pharmaceutical composition comprising the steps of:
5 a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature of less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value of less than 5.5; and
b) providing one or more alkaline substance(s); and
c) mixing said active drug substance and said alkaline substance by co-milling
10 without adding a liquid, and optionally
d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients and optionally
e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.
2. The process according to claim 1, wherein the molar ratio of the active drug
15 substance and the alkaline substance is between 1:100 and 1:1.
3. The process according to any one of the preceding claims, wherein the alkaline
substance is water soluble as characterised by that 1 part of the alkaline substance is
soluble in a maximum of 100 parts of water.
20
4. The process according to any one of the preceding claims, wherein the alkaline
substance is a salt of an organic acid, a salt of an inorganic acid, an organic amine or
an amino acid or a derivative thereof.
- 25 5. The process according to claim 4, wherein the alkaline substance is an amino acid or
a derivative thereof.
6. The process according to claim 4, wherein the amino acid or a derivative thereof is
lysine, arginine or histidine.
- 30 7. The process according to claim 4, wherein the organic acid and the inorganic acid
has a pK_a in the range of 4-14.
8. The process according to claim 4, wherein the alkaline substance is a salt of an
35 inorganic acid selected from carbonic acid or phosphoric acid.
9. The process according to claim 1, wherein the active drug substance is an NSAID or
a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.
- 40 10. The NSAID according to claim 9, wherein the NSAID is a thiazinecarboxamide or a
pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.

11. The NSAID according to claim 9, wherein the NSAID is ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tolfenamic acid or tenoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
- 5 12. The NSAID according to claim 9, wherein the NSAID is ibuprofen or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
13. The process according to claim 1, wherein the active drug substance is bromazepam.
- 10 14. A pharmaceutical composition obtainable by the process as defined in any one of the claims 1-13.
- 15 15. The pharmaceutical composition according to claim 14 comprising:
- an NSAID; and
- an amino acid or a derivative thereof.
- 20 16. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein
- the active drug substance is ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofen, tolfenamic acid or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
- 25 17. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein
- the active drug substance is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
- 30 18. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein
- the active drug substance is lornoxicam;
- the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
- 35 19. A pharmaceutical composition for oral administration comprising:
- an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- one or more alkaline substances selected from a salt containing an anion selected from CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} and a cation selected from Na^+ and K^+ ;
- and a binder in the form of a hydrophilic polymer.
- 40 20. A pharmaceutical composition for oral administration comprising:
- an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
- one or more amino acids or a derivative thereof.

21. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the amino acid or a derivative thereof is histidine, lysine or arginine.
- 5 22. The pharmaceutical composition according to claims 19 or 20, wherein the NSAID is amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
- 10 23. The pharmaceutical composition according to claims 19 or 20, wherein the NSAID is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
24. The pharmaceutical composition according to claims 19 or 20, wherein the NSAID is lornoxicam.
- 15 25. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the NSAID is lornoxicam and wherein the amino acid or a derivative thereof is lysine.
26. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the NSAID is lornoxicam and wherein the amino acid or a derivative thereof is arginine.
- 20 27. The composition according to claims 19 or 20, wherein the composition has an *in vitro* dissolution profile, when being subjected to dissolution test method using 0.1 N HCl equilibrated at 37 °C as the dissolution medium and USP paddle dissolution apparatus applied with a stirring rate of 50 rpm as the equipment, characterised in that at least 50% w/w of the active substance is present on dissolved form in the
- 25 dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 36522 PC 01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/DK2005/000435	International filing date (day/month/year) 28/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/06/2004
Applicant NYCOMED DANMARK APS		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. II)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

53

International application No
PCT/DK2005/000435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/542

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/09988 A (HEXAL AG; STRUENGMANN, ANDREAS; FREUDENSPRUNG, BRIGITTE; KLOKKERS, KAR) 4 March 1999 (1999-03-04) examples IV/11, IV/12 claims 1, 6, 9, 17, 21	1-27
X	WO 01/41536 A (PHARMACIA CORPORATION; HAGEMAN, MICHAEL, J; HE, XIAORONG; KARARLI, TUG) 14 June 2001 (2001-06-14) example 6	1-27
X	US 4 689 218 A (GAZZANIGA ET AL) 25 August 1987 (1987-08-25) column 1, line 50 - line 55 column 2, line 10 - line 11 example 1	20-27
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2006

Date of mailing of the international search report

14/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hedegaard, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2005/000435

54

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 352 660 A (ASTRAZENECA AB) 15 October 2003 (2003-10-15) paragraphs [0049], [0108]	20-27
A	WO 00/15195 A (NYCOMED DANMARK A/S; BERTELSEN, POUL; HANSEN, NILS, GJERLOEV; RUCKENDO) 23 March 2000 (2000-03-23) cited in the application the whole document	1-27
A	WO 99/12524 A (NYCOMED DANMARK A/S; SKINHOEJ, ANNETTE; BERTELSEN, POUL) 18 March 1999 (1999-03-18) the whole document	1-27
P,A	MURA P ET AL: "Solid-state characterization and dissolution properties of Naproxen-Arginine-Hydroxypropyl-beta-cyclo dextrin ternary system" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 99-106, XP004658790 ISSN: 0939-6411 abstract	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2005/000435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 9909988	A	04-03-1999	AU 750125 B2 11-07-2002
		AU 9437498 A 16-03-1999	
		BR 9812018 A 26-09-2000	
		CA 2301304 A1 04-03-1999	
		JP 2001513563 T 04-09-2001	
		NZ 502990 A 01-02-2002	
		US 6284269 B1 04-09-2001	
		ZA 9807800 A 09-06-1999	
NO 0141536	A	14-06-2001	AT 283048 T 15-12-2004
		AT 288897 T 15-02-2005	
		AU 784490 B2 13-04-2006	
		AU 1805901 A 18-06-2001	
		AU 784572 B2 04-05-2006	
		AU 1931101 A 18-06-2001	
		AU 2041201 A 18-06-2001	
		AU 750978 B2 01-08-2002	
		AU 2057101 A 18-06-2001	
		BG 105808 A 30-09-2002	
		BR 0008058 A 26-03-2002	
		BR 0008060 A 05-02-2002	
		BR 0008088 A 09-04-2002	
		CA 2362673 A1 14-06-2001	
		CA 2362675 A1 14-06-2001	
		CA 2362815 A1 14-06-2001	
		CN 1411447 A 16-04-2003	
		CZ 20012875 A3 13-02-2002	
		CZ 20013162 A3 12-06-2002	
		CZ 20013210 A3 13-03-2002	
		DE 60016191 D1 30-12-2004	
		DE 60016191 T2 22-12-2005	
		DE 60018040 D1 17-03-2005	
		DE 60018040 T2 13-04-2006	
		EA 3464 B1 26-06-2003	
		EE 200100419 A 16-12-2002	
		EP 1175214 A2 30-01-2002	
		EP 1150960 A1 07-11-2001	
		ES 2236007 T3 16-07-2005	
		ES 2236011 T3 16-07-2005	
		HK 1055297 A1 16-12-2005	
		HR 20010589 A2 31-08-2002	
		HU 0200580 A2 28-11-2002	
		HU 0201450 A2 28-12-2002	
		HU 0201463 A2 28-05-2004	
		JP 2003523954 T 12-08-2003	
		JP 2003516394 T 13-05-2003	
		MX PA01008058 A 05-04-2004	
		MX PA01008161 A 24-04-2002	
		NO 20013859 A 08-10-2001	
		NO 20013868 A 03-10-2001	
		NZ 513960 A 27-02-2004	
		NZ 513964 A 30-01-2004	
		NZ 514059 A 27-02-2004	
		NZ 529933 A 24-06-2005	
		OA 11831 A 23-08-2005	
		PL 349223 A1 01-07-2002	
		PL 349224 A1 01-07-2002	
		PL 351944 A1 14-07-2003	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2005/000435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4689218	A	25-08-1987	AT 395372 B 10-12-1992
			AT 296586 A 15-05-1992
			AU 580516 B2 12-01-1989
			AU 6509886 A 14-05-1987
			BE 905737 A1 12-05-1987
			CA 1276113 C 13-11-1990
			CH 674934 A5 15-08-1990
			DE 3638414 A1 21-05-1987
			FR 2590893 A1 05-06-1987
			GB 2189994 A 11-11-1987
			GR 862697 A1 10-03-1987
			IE 59055 B1 15-12-1993
			IT 1209667 B 30-08-1989
			JP 7061941 B 05-07-1995
			JP 62149615 A 03-07-1987
			MX 9203170 A1 01-07-1992
			NL 8602870 A 01-06-1987
			ZA 8608529 A 29-07-1987
EP 1352660	A	15-10-2003	SI 814839 T1 31-12-2003
WO 0015195	A	23-03-2000	AT 232382 T 15-02-2003
			AU 5504599 A 03-04-2000
			CA 2343148 A1 23-03-2000
			DE 69905380 D1 20-03-2003
			DE 69905380 T2 27-11-2003
			DK 1109534 T3 10-06-2003
			EA 4032 B1 25-12-2003
			EP 1109534 A1 27-06-2001
			ES 2190241 T3 16-07-2003
			JP 2002524492 T 06-08-2002
			PT 1109534 T 30-06-2003
			TR 200100708 T2 23-07-2001
			US 6713089 B1 30-03-2004
WO 9912524	A	18-03-1999	AT 252892 T 15-11-2003
			AU 9062998 A 29-03-1999
			CA 2301883 A1 18-03-1999
			CN 1277550 A 20-12-2000
			DE 69819351 D1 04-12-2003
			EA 2806 B1 31-10-2002
			EP 1017370 A1 12-07-2000
			JP 2001515854 T 25-09-2001
			NO 20001290 A 28-04-2000
			US 6599529 B1 29-07-2003

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 5 de enero de 2006 (05.01.2006)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2006/000228 A2**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 9/00 (2006.01)**
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/DK2005/000435**
(22) **Fecha de presentación Internacional: 28 de junio de 2005 (28.06.2005)**
(25) **Idioma de la presentación: inglés**
(26) **Idioma de la publicación: inglés**
(30) **Antecedentes de prioridad:**
PA 2004 01021 del 29 de junio de 2004 (29.06.2004) DK
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): NYCOMED DANMARK APS [DK/DK]; Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK).**
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): BERTELSEN, Poul [DK/DK]; Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).**
(74) **Agentes: PLOUGMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogsgade 9, Casilla de Correo 831, DK-2400 Copenhagen Ø (DK).**
(81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
(84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,**

LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será republicado luego de recibir dicho informe

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OBTENIDAS POR EL PROCESO DE LA INVENCION

(57) Resumen

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden drogas insolubles en agua que pueden ser elaboradas y formuladas de manera de asegurar una rápida disolución en los fluidos gástricos. Ventajosamente, el proceso de elaboración proporciona una estabilidad significativamente mejorada, resultando así en composiciones que pueden poseer una vida en estante más prolongada que la de drogas formuladas y procesadas convencionalmente.

WO 2006/000228

PCT/DK2005/000435

**ELABORACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN
RÁPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES**

5 FARMACÉUTICAS OBTENIDAS POR EL PROCESO DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo de la formulación farmacéutica, en particular, con métodos para mejorar la solubilidad y disolución de drogas insolubles en
10 agua. La presente invención se centra especialmente en composiciones que comprenden una droga perteneciente a la clase de drogas comúnmente denominadas NSAID (drogas antiinflamatorias no esteroideas). En particular, son de interés aquellas NSAID con baja solubilidad en agua y
15 fluidos gástricos y con problemas de estabilidad. Un ejemplo de dichas NSAID es lornoxicam. Sin embargo, otras drogas con baja solubilidad en medio ácido y/o con un pK_a inferior a 5,5 aproximadamente también pueden ser adecuadas para su formulación en una composición acorde con la invención. La
20 presente invención proporciona formas de dosificación orales con una estabilidad significativamente mejorada.

ANTECEDENTES

En general, para el tratamiento de dolores es necesaria una rápida absorción de drogas hacia el torrente sanguíneo.
25 En consecuencia, para las formas de dosificación orales es

de fundamental importancia que la droga ya se encuentre disuelta, completa o parcialmente, cuando está presente en los fluidos gástricos. Así, en el caso de que dicha droga no sea absorbida a través de la mucosa gástrica, puede estar
5 lista para ser absorbida al ingresar en el tramo superior del tracto intestinal, tal como el duodeno. El duodeno mismo posee una cantidad limitada de líquido, lo que resulta en una disolución lenta de la droga en el mismo, si bien un ácido débil puede ser más soluble en los fluidos
10 intestinales.

Se han descrito diversas estrategias para la elaboración y formulación de formas de dosificación orales de drogas que son esencialmente insolubles en agua y ácidos débiles de manera de lograr una rápida disolución *in vitro*
15 en fluidos gástricos.

En algunas referencias se describe la estrategia de mejorar la solubilidad de una NSAID por formación de un complejo de inclusión con ciclodextrina. La publicación WO 9641646 se relaciona con una formulación para administración
20 parenteral de lornoxicam formulada como un complejo de inclusión con ciclodextrina. El medicamento se encuentra presente ya sea como un polvo reconstituible o como una solución. Todos los ejemplos implican una etapa de solvatación y en la referencia no se menciona la preparación
25 de la formulación sin el uso de agua.

Asimismo, la publicación WO 9532737 se relaciona con un complejo de inclusión de una NSAID, tal como lornoxicam, y una ciclodextrina. El proceso de elaboración comprende una etapa de humectación, de manera que la referencia
5 necesariamente implica el uso de agua durante el proceso de formulación.

En otras referencias se describen diferentes estrategias para mejorar la solubilidad de una NSAID. Por ejemplo, se informa repetidamente que dichas drogas
10 insolubles en agua necesitan ser formuladas junto con una sustancia alcalina. Se ha reportado además que el proceso de elaboración debe incluir el contacto del polvo que contiene la droga y la sustancia alcalina con un medio acuoso para formar una composición particulada.

15 En la publicación EP 1109534 B1 se describe una formulación que comprende una sustancia activa para uso terapéutico y/o profiláctico, que posee una solubilidad de a lo sumo 0,1% p/v aproximadamente en ácido clorhídrico 0,1 N a temperatura ambiente, donde dicha composición es a base de
20 un polvo que contiene la sustancia activa y una sustancia alcalina y se pone en contacto con un medio acuoso para formar una composición particulada. Dichas composiciones poseen una velocidad de disolución en ácido clorhídrico 0,1 N tal que al menos un 50% de la droga se ha disuelto dentro
25 de los primeros 20 minutos de la prueba de disolución. Más

importante aún, se menciona que la velocidad de disolución más rápida descrita en dicha patente no se logra si la sustancia activa y la sustancia alcalina son procesadas bajo condiciones que no involucren un contacto acuoso entre
5 los dos componentes (es decir, bajo condiciones anhidras).

La publicación WO 9912524 se relaciona con una formulación de múltiples unidades de liberación modificada en la cual la sustancia activa es una NSAID. Dicha formulación se caracteriza por contener dos fracciones de
10 múltiples unidades, una fracción de liberación rápida y otra de liberación lenta. La fracción de liberación rápida corresponde a la formulación de liberación rápida de la referencia EP 1109534 (WO 15195) mencionada precedentemente.

En las publicaciones JP 3240729 y EP 792147 se
15 describen formulaciones en las cuales el compuesto activo se encuentra granulado junto con una sustancia alcalina empleando una solución acuosa.

Sin embargo, hasta la fecha se sabe que el uso de soluciones acuosas durante el proceso de elaboración impone
20 problemas diferentes para las drogas inestables en presencia de agua y las sustancias alcalinas. Por otro lado, la técnica muestra claramente que una granulación húmeda es necesaria para proporcionar una disolución rápida *in vitro*. Por lo tanto, hay una necesidad de proveer formulaciones que
25 aún sean de disolución rápida en ácido clorhídrico al mismo

tiempo que presenten una buena estabilidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona en la presente una composición farmacéutica para administración oral, elaborada mediante un
5 proceso que emplea un mínimo de líquido, preferentemente sin emplear líquido, que utiliza un mezclado intensivo en la forma de una molienda conjunta o equivalente de manera de proporcionar un contacto físico íntimo entre la droga activa y un adyuvante disolución (sustancia alcalina).

10 Si bien la forma de dosificación oral se elaboró sin emplear líquido, los lotes resultantes tenían un contenido de agua al mismo nivel que los lotes producidos por granulación húmeda.

Sorpresivamente, los lotes producidos de acuerdo con la
15 invención poseían una estabilidad significativamente mejorada a pesar del contenido de agua de los mismos.

Notablemente, los lotes resultantes de un proceso de molienda conjunta aún mostraban una disolución rápida *in vitro*: la droga activa presenta una velocidad de disolución
20 rápida *in vitro* bajo condiciones que simulan los fluidos gástricos, de manera que al menos un 50% de la droga activa se encuentra disuelta dentro de los primeros 20 minutos de la prueba de disolución *in vitro*.

En consecuencia, un primer aspecto la invención se
25 relaciona con un proceso de elaboración de una composición

farmacéutica, así como con composiciones farmacéuticas que pueden obtenerse a partir del mismo:

El proceso comprende las etapas de:

- a) proporcionar una droga activa, que posea una
5 solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o que tenga un valor de pK_a menor que 5,5; y
- b) proveer una o más sustancias alcalinas; y
- c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia
10 alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido, y, opcionalmente
- d) mezclar con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y opcionalmente
- e) comprimir la mezcla mencionada en c) o d) en
15 tabletas.

Así, la presente invención se relaciona no sólo con métodos de elaboración de composiciones farmacéuticas, sino también con composiciones farmacéuticas estables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 20 Sorpresivamente, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas que contienen drogas insolubles en agua pueden elaborarse y formularse de manera de asegurar una rápida disolución de dicha droga activa en los fluidos gástricos, al tiempo que proporcionan condiciones para mejorar la
25 estabilidad de la droga activa. En la presente invención la

droga no es expuesta, o al menos sólo hasta un grado mínimo, a ningún líquido o solución acuosa durante el proceso de elaboración. Hasta ahora, se pensaba que las composiciones resultantes de un proceso que excluyera agua consistían en composiciones con un contenido de agua menor que el observado luego de un proceso por granulación húmeda. Se esperaba que un bajo contenido de agua proporcionara composiciones que potencialmente tuvieran una mayor vida en estante que aquellas drogas formuladas y procesadas de manera convencional. Sin embargo, el contenido de agua en las composiciones elaboradas de acuerdo con la invención se encuentra al mismo nivel que el de composiciones producidas mediante granulación húmeda, donde dicho granulado fue posteriormente secado. Más sorprendentemente, el presente proceso de molienda conjunta proporciona una estabilidad significativamente mejorada a pesar del contenido de agua. Al mismo tiempo, las composiciones provistas presentan una disolución rápida *in vitro*, si bien el arte anterior enfatizaba que la sustancia activa y el excipiente alcalino debían ponerse en contacto con agua para proveer dicha disolución rápida *in vitro*. Así, el proceso resulta adecuado para sustancias activas sensibles al agua.

Ventajosamente, el proceso de molienda conjunta descrito resulta económicamente rentable ya que requiere menos etapas de producción. En especial, se evita la etapa

de humectación laboriosa y la posterior y costosa etapa de secado del método de elaboración anterior. Aún más, se evitan especialmente los requerimientos relacionados con la deshumidificación del aire en las áreas de producción.

5 En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para elaborar formas de dosificación orales que presentan una disolución rápida de la droga activa en los fluidos gástricos; dicho proceso comprende las etapas de:

10 a) proporcionar una droga activa, con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y

 b) proveer una o más sustancias alcalinas; y

 c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido; y,
15 opcionalmente

 d) mezclar con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y opcionalmente

 e) comprimir dicha mezcla c) o d) en tabletas.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar formas de dosificación orales que presentan una disolución rápida de la droga activa en los fluidos gástricos; dicho proceso comprende las etapas de:

 a) proporcionar una droga activa, con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico
25 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y

b) proveer una o más sustancias alcalinas; y
c) moler dicha sustancia alcalina sin agregar líquido,
d) mezclar la sustancia alcalina obtenida en c) con
dicha droga activa, y opcionalmente

5 e) mezclar con uno o más excipientes aceptables para
uso farmacéutico; y

f) comprimir dicha mezcla d) o e) en tabletas.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un
proceso para preparar formas de dosificación orales que
10 presentan una disolución rápida de la droga activa en los
fluidos gástricos; dicho proceso comprende las etapas de:

a) proporcionar una droga activa, con una solubilidad a
temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico
0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y

15 b) proveer una o más sustancias alcalinas; y

c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia
alcalina y, opcionalmente, uno o más excipientes por
molienda conjunta sin agregar líquido; y opcionalmente

d) mezclar uno o más excipientes aceptables para uso
20 farmacéutico; y, opcionalmente

e) comprimir dicha mezcla c) o d) en tabletas.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un
proceso para preparar formas de dosificación orales que
presentan una disolución rápida de la droga activa en los
25 fluidos gástricos; dicho proceso comprende las etapas de:

a) proporcionar una droga activa, con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y

b) proveer una o más sustancias alcalinas con una
5 solubilidad en agua de al menos 40 mg/ml y con un tamaño de partícula promedio que se encuentre en el rango comprendido entre 1 y 400 μm , por ejemplo, entre 1 y 300 μm , entre 5 y 200 μm ; y

c) mezclar dicha sustancia alcalina obtenida en b) con
10 la droga activa, y opcionalmente

d) mezclar con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico, y

e) comprimir dicha mezcla c) o d) en tabletas.

Es decir, el proceso se realiza bajo condiciones de
15 sequedad excluyendo el uso de líquido. Las formas de dosificación orales mencionadas se encuentran preferentemente en forma sólida o semi-sólida.

En otro aspecto, la invención proporciona, en términos generales, una forma de dosificación oral que presenta una
20 rápida liberación del ingrediente activo, en donde dicha forma de dosificación oral comprende la droga activa definida en la presente en contacto físico íntimo con una o más sustancias alcalinas. En un aspecto particular, el proceso de elaboración definido en la presente permite
25 obtener dicha forma de dosificación oral.

En otro aspecto de la presente, la forma de dosificación oral se puede definir además en términos de la estabilidad de la misma. Si bien se evita trabajar con soluciones acuosas durante la preparación de la forma de dosificación oral, las composiciones resultantes hasta pueden poseer un contenido de agua al mismo nivel que el de las composiciones obtenidas por granulación húmeda.

Más sorprendentemente, como se demuestra en el ejemplo 10, al comparar los lotes producidos mediante la técnica de molienda conjunta con los lotes producidos por granulación húmeda, aún si todos los lotes poseen un mismo nivel de contenido de agua independientemente del proceso de elaboración, se observa un aumento significativo en la estabilidad de aquellos lotes elaborados por molienda conjunta. El mecanismo del aumento en la estabilidad no se comprende en detalle pero, sin limitaciones a una teoría específica, se considera que el efecto del líquido de granulación en el caso de la granulación húmeda consiste en modificar la estructura cristalina de la droga activa. Dicha alteración de la estructura cristalina no se observa en las composiciones producidas por molienda conjunta. En consecuencia, el inventor de la presente sugiere, sin limitarse a esta teoría, que al entrar en contacto la droga, como se demuestra con el lornoxicam, con el líquido de granulación, la misma, en este caso lornoxicam, se disuelve

parcialmente para solidificarse posteriormente en una forma menos estable. Presumiblemente, dicha forma menos estable sea una forma amorfa de la droga, por ejemplo, de la droga activa. A partir de los resultados promisorios de la
5 estabilidad del lornoxicam se concluye que este proceso también será ventajoso para otras drogas, tal como otras NSAID, incluyendo tiazin-carboxamidas.

El aumento en la estabilidad se demostró mediante un estudio de estabilidad, tal como se describe en el ejemplo
10 10, en el cual se compararon composiciones molidas conjuntamente con un lote producido por granulación húmeda. En dicho estudio, se eligió el producto de degradación del lornoxicam, HN-10004, como parámetro indicativo de estabilidad. La molienda conjunta se realizó empleando un
15 molino de bolas con esferas de movimiento horizontal. Sin embargo, se cree firmemente que el tipo de molienda conjunta no afectará la estabilidad, ya que el factor decisivo de la misma es si la droga activa es puesta en contacto o no con un líquido de granulación. En consecuencia, otros
20 procedimientos de molienda conjunta, tales como los que se describen en la presente, también resultan adecuados.

En el punto inicial del período de prueba se determinó el contenido de agua en las tabletas. El contenido de agua de todas las composiciones se encontraba en el mismo nivel,
25 con una tendencia en el lote obtenido por granulación húmeda

a ser menor que el contenido de agua de las otras dos composiciones. Hasta la fecha, se sabía que la estabilidad del lornoxicam en combinación con una sustancia alcalina está íntimamente relacionada con un bajo contenido de agua
5 en la tableta.

En el estudio de estabilidad, se analizó la estabilidad en diversos puntos de prueba sobre un período de 6 meses, como se describe en el ejemplo 10. En dicho ejemplo, se tomó como parámetro indicativo de la estabilidad el producto de
10 descomposición HN-10004. En todos los puntos evaluados, la cantidad de HN-10004 en los lotes N° 17110431 y 17110432 (obtenidos por molienda conjunta) era menor que la correspondiente al lote N° 10225671 (obtenido por granulación húmeda).

15 En todos los puntos evaluados, la estabilidad de las dos composiciones obtenidas por molienda conjunta es significativamente superior a la correspondiente al lote obtenido por granulación húmeda, a pesar de que este último posee un menor contenido de agua.

20 En el punto inicial, la cantidad de HN-10004 también es menor en el producto obtenido por molienda conjunta, mostrando que la descomposición tiene lugar aún durante el tiempo de producción en los lotes producidos por granulación húmeda.

25 Muy sorprendentemente, el proceso de molienda conjunta da

como resultado entonces un producto con una estabilidad significativamente mejorada sin importar el mayor contenido de agua.

El proceso de molienda conjunta se evaluó con lornoxicam como sustancia modelo, y se presume que dicho proceso será adecuado para otras drogas activas. Dichas drogas son típicamente ácidos débiles, la sustancia alcalina funciona como un adyuvante de disolución y el proceso de molienda conjunta resulta particularmente adecuado para drogas activas con problemas de estabilidad.

En realizaciones adecuadas de la invención, la forma de dosificación oral comprende además un aglutinante que, a diferencia de los diversos procesos de elaboración convencionales, no ha entrado en contacto con una solución acuosa durante el proceso de elaboración ni ha sido pretratado con una solución acuosa antes del uso del mismo. En consecuencia, dicho aglutinante no se presenta en forma expandida o hinchada, como puede determinarse al microscopio, por ejemplo, empleando un microscopio electrónico de barrido (SEM) con un aumento suficiente.

Debe entenderse que el proceso de elaboración y las formas de dosificación orales de la invención pueden ser caracterizadas en términos de:

- El tipo de sustancia terapéuticamente activa
- El tipo de sustancia alcalina

- El proceso de mezclado y la mezcla resultante de la droga activa y la sustancia alcalina
 - La disolución rápida de la droga activa en solución ácida
- 5 • La estabilidad del ingrediente terapéuticamente activo.;

Dichos aspectos se discutirán a continuación.

En algunas realizaciones, el proceso de elaboración y la forma de dosificación oral de la invención pueden caracterizarse además en términos del proceso de compresión de las tabletas. Por ejemplo, para una tableta cóncava redonda estándar de 10 mm se aplica una fuerza mínima de aproximadamente 4 kN.

Resultados de los experimentos

15 En el proceso se pueden utilizar diferentes equipos para la molienda conjunta. A continuación se ofrece una descripción del tipo de equipo para molienda conjunta, de los parámetros y de los ejemplos incluidos en la presente.

Tipo de equipo para la molienda conjunta	Tipo específico de equipo para la molienda conjunta	Fuerza aplicada por el equipo/parámetros	Tiempo de impacto	Ej.
Compactación con rodillos	Minipactor [®] comercializado por Gerteis	Alta fuerza Fuerza de compactación: 8-	Tiempo corto, por ejemplo,	6

	Maschinen + Processengineering AG.	12 kN/cm Rpm: 2 Tamaño del tamiz: 1,0-1,5 mm Tamaño de hendidura: 2,5 mm	menos de 1 min.	
Molino de bolas, esferas de movimiento vertical	molino de bolas Struers	Baja fuerza 250-400 rpm Tamiz: malla de 700 µm.	Tiempo prolongado : ¼-24 horas	11
Molino de bolas con esferas de movimiento horizontal	Equipo Fritsch Pulverisette tipo 06.002.00	Fuerza media	Tiempo intermedio Entre 5 y 30 min.	2 3 4 10
Fusión mecánica	Unidad de fusión mecánica AMS-LAB comercializada por Hosokawa Alpine.	Fuerza media Tiempo: 3-30 min Velocidad del rotor: 1300-1500 Temp: 20-45 °C	Tiempo intermedio Entre 5 y 30 min.	5
Molienda alcalina, mezcla	-	-		7 8

Mezcla simple	-	-		9
------------------	---	---	--	---

Los ejemplos 2, 3, 4 y 10 se relacionan con la técnica de molienda conjunta realizada con un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal. La sustancia alcalina empleada en ejemplo 2 es fosfato trisódico. Se emplean dos tipos de aglutinante: HPC y VA 64, ambas combinaciones proporcionan una disolución rápida de las tabletas resultantes. La molienda conjunta se realiza aplicando una fuerza media y un tiempo de impacto medio. En el ejemplo 3 la sustancia alcalina usada es carbonato de sodio y el proceso de molienda se efectúa nuevamente con un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal. Análogamente al ejemplo 2, se emplean los dos tipos de aglutinante: HPC y VA 64, ambas combinaciones proporcionan una disolución rápida de las tabletas resultantes. Finalmente, en ejemplo 4 se utiliza arginina como sustancia alcalina proporcionando tabletas con una liberación rápida, comparable a la que se logra con fosfato trisódico. La estabilidad de las tabletas provistas por el procedimiento descrito en los ejemplos 2 y 3 se analizó mediante un estudio de estabilidad, que se describe en el ejemplo 10. Las tabletas presentaron una excelente estabilidad en comparación con las tabletas elaboradas por métodos de elaboración conocidos.

Se analizó otro tipo de molienda conjunta, también

empleando una fuerza media y un tiempo de impacto medio, la molienda por fusión mecánica. En el ejemplo 5, las tabletas se obtienen por molienda conjunta empleando una unidad AMS-LAB de fusión mecánica comercializada por Hosokawa Alpine.

5 Las tabletas contenían ya sea fosfato trisódico, carbonato de sodio, arginina o lisina como sustancia alcalina. Todas las composiciones presentaron una disolución rápida, para el lote con lisina se observaron resultados de disolución particularmente rápidos. Dos composiciones comprendían
10 fosfato trisódico con diferentes tamaños de partícula promedio de la sustancia alcalina: 203 μm , 40 μm , respectivamente. Si bien ambos lotes arrojaron resultados aceptables, la disolución era significativamente más rápida para el lote con el menor tamaño de partícula.

15 Para demostrar que una fuerza baja junto con un tiempo de impacto prolongado puede proporcionar el efecto de molienda conjunta, en el ejemplo 5 se prepararon tabletas con lisina o fosfato trisódico como sustancia alcalina. Aún más, se compararon los lotes producidos con una relación
20 molar de lornoxicam:sustancia alcalina de 1:20 con los lotes producidos con una relación molar de 1:40. Todos los lotes presentaron una disolución rápida y la relación molar no mostró efectos sobre la velocidad de disolución.

Finalmente, se trabajó con una fuerza alta combinada
25 con un tiempo de impacto corto empleando la técnica de

compactación con rodillos. En el ejemplo 6, se prepararon las tabletas empleando un Minipactor[®] comercializado por Gerteis Maschinen + Processengineering AG utilizando como sustancia alcalina fosfato trisódico o lisina. Los lotes se
5 produjeron con un tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina tanto pequeño como grande. Todos los lotes mostraron una disolución rápida y el tamaño de partícula no pareció tener efecto con este método de molienda conjunta.

10 Como alternativa, el contacto íntimo obtenido por la técnica de molienda conjunta puede lograrse moliendo la sustancia alcalina en el equipo empleado para molienda conjunta u otro equipo adecuado, seguido de una simple mezcla o combinación y posterior tableteado, donde dicho
15 tableteado proporciona una fuerza alta en un tiempo de impacto corto.

En el ejemplo 7, la lisina, como sustancia alcalina, fue molida empleando un molino de chorro en espiral Hosokawa Alpine hasta lograr un tamaño de partícula promedio de 5 μm
20 seguido por compresión de la mezcla de ingredientes en tabletas. Se produjeron dos lotes que mostraron una disolución rápida.

A partir de los ejemplos puede concluirse que se requiere ya sea una molienda conjunta de la droga activa
25 junto con la sustancia alcalina o un procedimiento de

molienda de la sustancia alcalina seguido por compresión en tabletas o, como alternativa, una granulación húmeda tal como se describe en el arte anterior, para proporcionar tabletas con una disolución rápida. Para demostrar esto, las
5 tabletas se produjeron de acuerdo al arte anterior (por ejemplo de acuerdo a las publicaciones JP 3240729 o EP 1109534), principalmente mediante un proceso de granulación húmeda pero sin la etapa de humectación. Este experimento se describe con mayor detalle en el ejemplo 9 y, como puede
10 observarse en el mismo, las tabletas resultantes muestran una disolución lenta inaceptable.

En conclusión, los ejemplos demuestran que la molienda conjunta de una droga terapéuticamente activa con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en
15 0,1N ácido clorhídrico o con un valor de pKa menor que 5,5 junto con una sustancia alcalina, seguida opcionalmente por el agregado de otros excipientes y, opcionalmente, por tableteado de la mezcla de ingredientes permite lograr una disolución rápida.

20 Como alternativa, la sustancia alcalina puede molerse de acuerdo a los métodos descritos en la presente para ser mezclada posteriormente con la droga activa, opcionalmente seguido por el agregado de otros excipientes para una compresión posterior en tabletas.

25 Finalmente, puede lograrse una disolución rápida

mediante la molienda conjunta de la droga activa junto con una sustancia alcalina y, opcionalmente, junto con otros excipientes, seguida por la mezcla opcional con aún otros excipientes, posteriormente seguida por compresión de la
5 mezcla de ingredientes en tabletas.

Ingredientes terapéuticamente activos

En principio, es posible procesar cualquier ingrediente activo caracterizado por una baja solubilidad en solución ácida de acuerdo al proceso de elaboración descripto
10 precedentemente de manera de mejorar la disolución en solución ácida y asegurar así una absorción rápida de la droga en el tracto gastrointestinal superior cuando la composición resultante es administrada por vía oral.

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente
15 activo consiste en un compuesto terapéuticamente activo con una baja solubilidad en ácido clorhídrico 0,1 N, como por ejemplo, menor que 0,1% p/v. Como definición alternativa, el compuesto terapéuticamente activo posee un valor de pKa menor que 5,5 por lo cual dichos compuestos también
20 presentan una solubilidad baja en los fluidos gástricos. Más aún, se puede definir el ingrediente activo como perteneciente al grupo de NSAID caracterizadas por ser ácidos débiles. Los ejemplos de dichos NSAID incluyen lornoxicam y naproxeno.

25 La mayoría de las drogas activas mencionadas son ácidos

débiles, es decir, sustancias con un valor de pK_a por debajo de 5,5 tal como, por ejemplo, en un rango comprendido entre 3,0 a 5,5 aproximadamente o en un rango comprendido entre 4,0 y 5,0 aproximadamente. En este contexto, el valor de pK_a para el lornoxicam es de aproximadamente 4,7, para el naproxeno de aproximadamente 4,2, para la indometacina de aproximadamente 4,5, para el ibuprofeno de aproximadamente 5,2 y para el ácido acetilsalicílico de aproximadamente 3,5. Más aún, las drogas activas como las mencionadas precedentemente en general presentan una baja solubilidad en medios con un valor de pH menor al valor de pK_a . A modo de ejemplo, la solubilidad del lornoxicam al valor de pH del HCl 0,1 N es menor que aproximadamente 1 mg/100 ml, a temperatura ambiente. Las drogas activas tales como el ácido acetilsalicílico, la indometacina y el naproxeno son sustancias prácticamente insolubles en agua y en HCl 0,1 N a temperatura ambiente.

El término "droga activa" se emplea en la presente descripción y reivindicaciones como sinónimo de "sustancia terapéuticamente activa", "ingrediente terapéuticamente activo" y "compuesto terapéuticamente activo".

Asimismo, el término "composición farmacéutica" se emplea en la presente descripción y reivindicaciones como sinónimo de "formulación farmacéutica", "formulación" y "forma de dosificación".

Los ejemplos relevantes de drogas activas adecuadas para el uso en composiciones acordes con la invención son en general ácidos débiles, tales como, por ejemplo, paracetamol y/o sustancias semejantes a NSAID:

- 5 - derivados del ácido aminoarilcarboxílico, como, por ejemplo, ácido enfenámico, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, morniflumato, ácido niflúmico y ácido tolfenámico,
- derivados del ácido arilacético, como, por ejemplo
- 10 aceclofenac, acemetacina, amfenac, bromfenac, cimmetacin, diclofenac, etodolac, fentiazac, glucametacina, indometacina, lonazolac, ácido metiavinico, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetin y zomepirac,
- 15 - ácidos arilcarboxílicos como, por ejemplo, ketorolac y tinoridina,
- derivados del ácido arilpropiónico como, por ejemplo, alminoprofeno, bermoprofeno, carprofeno, dexibuprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno,
- 20 flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido protizínico y ácido tiaprofénico,
- pirazoles como, por ejemplo, epirizol,
- pirazolones como, por ejemplo, benzpiperilona,
- 25 mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona y ramifenazona,

- derivados del ácido salicílico como, por ejemplo, acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, benorilato, eterisalato, fendosal, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, salicilato de morfolina,
5 parsalmida, ácido salamidacético y salsalato,

- tiazin-carboxamidas como, entre otras, ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam y tenoxicam,

- otras, como bucilamina, bucolom, bumadizon, diferenpiramida, ditazol, emorfazona, nabumetona,
10 nimesulide, procuazona, acrivastina y piroxicam (por ejemplo, en la forma de un complejo de betaciclodextrina), en los cuales la NSAID puede estar en la forma de una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma o como prodroga.

Desde un punto de vista comercial, las siguientes NSAID
15 son de particular interés: lornoxicam, diclofenac, nimesulide, ibuprofeno, piroxicam, piroxicam (betaciclodextrina), naproxeno, ketoprofeno, tenoxicam, meloxicam, tolfenámico ácido, bromazepam, aceclofenac, indometacina, nabumetona, acemetacina, morniflumato,
20 meloxicam, flurbiprofeno, ácido tiaprofénico, proglumetacina, ácido mefenámico, fenbufeno, etodolac, ácido tolfenámico, sulindac, fenilbutazona, fenoprofeno, tolmetin, ácido acetilsalicílico, dexibuprofeno y sales, complejos aceptables para uso farmacéutico y/o prodrogas y mezclas de
25 los mismos.

En particular, los siguientes NSAID son de interés: piroxicam, meloxicam, ibuprofeno, ácido tolfenámico y bromazepam.

Otras drogas activas relevantes consisten en
5 inhibidores de la COX-2 (COX es una abreviatura para ciclooxigenasa) como, por ejemplo, celecoxib y flosulida.

Actualmente, la droga más preferida es lornoxicam y sales, complejos aceptables para uso farmacéutico y/o prodrogas del mismo, tales como ésteres del mismo. El
10 lornoxicam puede encontrarse presente en una composición acorde con la invención como única droga o en combinación con otras drogas tales como opioides o triptanos.

Los ejemplos relevantes de sustancias opioides son morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona,
15 metadona, levorfanol, fentanilo, buprenorfina, tartrato de butorfanol, dezocina, clorhidrato de nalbufina y meperidina.

Los ejemplos relevantes de triptunas incluyen metoclopramida, sumatriptán, rizatriptan, naratriptan, colmitriptan, eletriptan, almotriptan, zolmitriptan y
20 frovatriptan.

En el caso en que una composición de liberación rápida de la presente invención comprenda una NSAID como ingrediente terapéuticamente activo, la cantidad de la droga activa comprende entre 1 y aproximadamente 1600 mg en peso.
25 Como alternativa, la forma de dosificación puede contener

cantidades molares equivalentes de sales aceptables para uso farmacéutico de la misma. La forma de dosificación comprende una cantidad apropiada para proveer un efecto terapéutico equivalente.

5 En realizaciones preferidas de la invención, el ingrediente activo es lornoxicam. Dicha droga es un ácido débil (pK_a menor que 5,5) y posee una solubilidad en HCl 0,1 N menor que 0,1% p/v y es sensible a la degradación en presencia de agua. La tendencia a la degradación en
10 presencia de agua depende de la presencia de excipientes, tales como sustancia alcalinas y, en particular, depende del proceso de elaboración, como se demuestra en la presente memoria descriptiva.

La velocidad de disolución de la droga activa puede
15 verse afectada además por el tamaño de partícula de la misma. En consecuencia, en realizaciones interesantes de la invención, la droga activa puede definirse también en términos de la distribución del tamaño de partícula. Dicha distribución puede determinarse por difracción láser (por
20 ejemplo, empleando un Malvern Mastersize 2000). La distribución del tamaño de partícula se calcula de acuerdo a la teoría de Fraunhofer o Mie, respectivamente. Primero, la muestra es dispersada en una solución tensioactiva como método de pre-tratamiento. Luego, una alícuota de dicha
25 dispersión previa es colocada en un baño de dispersión en el

cual tiene lugar la dispersión de partículas bajo agitación y tratamiento con ultrasonido. Dicha suspensión circula luego a través de una celda de medición. Durante la medición, se mantiene la agitación pero sin ultrasonido.

5 Típicamente, la distribución del tamaño de partícula determinada de acuerdo al método mencionado precedentemente de difracción láser de la droga activa, es tal que al menos 90% en volumen tiene un tamaño de partícula por debajo de 100 μm , preferentemente menor que 75 μm , más
10 preferentemente, menor que 50 μm , tal como 40 μm aproximadamente. En algunas realizaciones, la distribución del tamaño de partícula es tal que al menos 95% en volumen tiene un tamaño de partícula menor que 32 μm , menor que 20 μm o más preferentemente, menor que 10 μm . En otras
15 realizaciones, la distribución del tamaño de partícula es tal que al menos 80% en volumen tiene un tamaño de partícula menor que 10 μm .

 Sin embargo, debe entenderse que el uso de partículas con un tamaño dentro del rango inferior puede no ser
20 aceptable desde un punto de vista práctico. Así, en realizaciones aún más interesantes de la invención; la droga activa posee una distribución del tamaño de partícula, determinada mediante difracción láser, en la cual al menos 90% en volumen de la droga activa tiene un tamaño de
25 partícula mayor que 0,1 μm .

En algunas realizaciones, se emplea el tamaño de partícula promedio, $D(v;0,5)$ (μm). Típicamente, el tamaño de partícula promedio se relaciona con el excipiente, tal como el tamaño de partícula promedio de una sustancia alcalina.

5 Por tamaño de partícula promedio debe entenderse una distribución de partículas determinada por difracción láser como se describió precedentemente, donde dicha distribución de partículas es tal que el 50% de las partículas se encuentran por encima y 50% de las partículas se encuentran
10 por debajo del tamaño de partícula promedio, y donde dicha distribución es determinada en volumen.

Sustancia alcalina

Como se mencionó precedentemente, la forma de dosificación oral de la invención debe comprender además una
15 sustancia alcalina. Es importante que dicha sustancia alcalina se encuentre en contacto físico con la droga activa, tal como lornoxicam. Se considera que la sustancia alcalina genera un microambiente alrededor de la droga activa de manera de mejorar la disolución de la misma en
20 soluciones ácidas cuando la composición es expuesta a una solución ácida o agua.

Típicamente, la relación molar entre la droga activa y la sustancia alcalina se encuentra en un rango entre 1:100 y 1:1, preferentemente, dicha relación molar es de 1:80, 1:60,
25 1:40 ó 1:30, más preferentemente 1:20. En aún otras

realizaciones, la relación molar entre la droga activa y la sustancia alcalina es de 1:10. Una relación de 1:10 es de especial interés en la realización en la cual la sustancia alcalina es un aminoácido o un derivado del mismo, por ejemplo lisina, histidina o arginina o un derivado de las mismas.

Como se emplea en la presente, el término "sustancia alcalina" comprende aquellas sustancias que proporcionan un pH alcalino en el rango de 8-14, preferentemente 8-13, al ser disueltas en agua a temperatura ambiente en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml.

En consecuencia, el término "sustancia alcalina" incluye la correspondiente base de un ácido orgánico o inorgánico, tales como las sales aceptables para uso farmacéutico de un ácido orgánico o inorgánico y mezclas de las mismas, aminas orgánicas y algunos aminoácidos o derivados de los mismos. Típicamente, el ácido orgánico o inorgánico del cual deriva la correspondiente base posee un pKa comprendido en el rango de 4-14.

Las sustancias alcalinas relevantes se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Lista de sustancia alcalinas

Sustancia	Ejemplos	Estructura	pKa*
-----------	----------	------------	------

Sales de ácido carbónico (carbonatos y carbonatos ácidos) y ácido fosfórico (fosfatos y fosfatos ácidos). Sales solubles con valores de pKa entre 4 y 11	Carbonato disódico = Carbonato de sodio	Na_2CO_3	10,3
	Carbonato ácido de sodio = Bicarbonato de sodio	NaHCO_3	6,4
	Fosfato trisódico	Na_3PO_4	12,4
	Fosfato ácido de sodio	Na_2HPO_4	7,2
Sales de ácidos orgánicos con valores de pKa entre 4 y 11	Acetato de sodio	CH_3COONa	4,8
	Citrato de sodio	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3$	6,4
	Maleato de sodio	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4\text{Na}_2$	6,2
	Fumerato sodio	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4\text{Na}_2$ (trans)	4,4
Aminas orgánicas	Hidroxilamina	NH_2OH	6
	Dietyl amina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	11

	Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	10,8
	Hidrazina	NH_2NH_2	8
	Codeína	$C_{18}H_{21}NO_3$	8,2 (pH en solución saturada ≈ 9,8)
Aminoácidos con valores de pKa ₃ entre 8 y 14	Lisina	$C_6H_{14}O_2N_2$	pKa ₁ : 2,2 pKa ₂ : 8,9 pKa ₃ : 10,3
	Arginina	$C_6H_{14}N_4O_2$	pKa ₁ : 2,2 pKa ₂ : 9,1 pKa ₃ : 13,2 pH≈11,4 (100 g/l H ₂ O)
	Histidina	$C_6H_9O_2N_3$	pKa ₁ : 1,8 pKa ₂ : 6,0 pKa ₃ : 9,0 pH≈7,7 (10 g/l H ₂ O)

* Los valores de pKa en esta tabla son aproximados y se refieren al pKa del ácido.

En una realización de la presente invención, la

sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico o inorgánico o una mezcla de los mismos, donde dicho ácido orgánico o inorgánico tiene un valor de pKa en el rango de 4-14, preferentemente, en el rango comprendido entre 6 y 13,5, aún más preferentemente, en el rango de 7-13, más preferentemente, en el rango de 8-13, tal como 8,5-13, 9-13, 9-12,5.

En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia alcalina consiste en una sal de un ácido inorgánico seleccionado entre ácido carbónico o ácido fosfórico, tal como ácido carbónico, ácido fosfórico diprótico y ácido fosfórico monoprótico.

Es decir, que el anión de la sal es un anión seleccionado del grupo formado por carbonato, fosfato y fosfato ácido y el catión es un metal alcalino seleccionado entre sodio, potasio, calcio, magnesio y semejantes, por ejemplo una sal que contiene un anión seleccionado entre CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado entre Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Típicamente, la sal de un ácido inorgánico se selecciona entre carbonato de sodio, fosfato monoácido de sodio y fosfato de sodio. Típicamente, las sales de carbonato ácido no son viables debido al efecto efervescente, a menos que se desee dicho efecto.

En algunas otras realizaciones de la presente

invención, la sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico, donde dicho ácido orgánico se selecciona entre ácido cítrico, ácido malérico o ácido acético. Es decir, la sal tiene un anión seleccionado entre acetato, citrato
5 ácido, citrato, maleato ácido o maleato. Típicamente, la sal de un ácido orgánico consiste en acetato de sodio, citrato trisódico, citrato ácido de sodio o maleato de sodio y, preferentemente, citrato de trisódico.

En aún otra realización de la presente invención, la
10 sustancia alcalina es una amina orgánica seleccionada entre hidroxilamina, dietilamina, trietilamina o hidrazina.

En aún otra realización de la presente invención, la sustancia alcalina es un aminoácido tal como histidina, lisina o arginina.

15 Se considera además que la sustancia alcalina debe ser soluble en agua, tal que al menos pertenezca a la categoría de parcialmente soluble en agua: 1 parte de sustancia alcalina puede disolverse en un máximo de 100 partes de agua. Preferentemente, la sustancia alcalina debe ser
20 soluble en agua: 1 parte de sustancia alcalina puede disolverse en un máximo de 30 partes de agua.

Aún más, debe entenderse que la sustancia alcalina debe ser provista en forma sólida, como un polvo, granulado o semejante.

25 **Proceso**

Como se mencionó precedentemente, el proceso de la invención comprende una primer etapa que consiste en mezclar la droga activa y la sustancia alcalina empleando un mezclado intensivo mediante un proceso mecánico. Más importante, dicha etapa de mezclado tiene un objeto, principalmente asegurar un contacto físico íntimo entre la droga activa y el agente alcalino de manera de lograr el microambiente deseado. Para asegurar dicho contacto físico íntimo, sería conveniente no agregar otros excipientes y emplear la droga activa y la sustancia alcalina en relaciones molares dentro del rango comprendido entre 1:100 y 1:1. Preferentemente, dicha relación molar es de 1:80, 1:60, 1:40 ó 1:30, más preferentemente, 1:20.

Típicamente, no constituye un objeto de dicho procedimiento de mezclado afectar el tamaño de partícula de la droga activa. En algunos casos, puede esperarse que un mezclado intensivo pueda disminuir el tamaño de partícula de la sustancia alcalina, al emplear partículas de tamaño superior a 100 μm .

Más importante aún, el mezclado debe realizarse bajo condiciones que excluyan el agregado de líquidos, tales como líquidos acuosos, agua, mezclas de solventes orgánicos y agua, de manera de proporcionar condiciones que potencialmente disminuyan la degradación de la droga activa. Así, se excluye del proceso cualquier etapa de granulación

húmeda convencional.

El mezclado se realiza mediante un proceso mecánico, que transfiere energía a la mezcla de la droga activa y el agente alcalino de manera de ponerlos en contacto físico
5 íntimo, más íntimo que el esperado por mezclado convencional, con formación de un material particulado. Dicho material particulado resultante comprende a la droga activa y a la sustancia alcalina en una mezcla considerablemente homogénea, pero no dispersados a nivel
10 molecular. Así, debe entenderse que el material particulado resultante contiene cada constituyente (sustancia alcalina y droga) como partículas separadas.

En principio, se puede utilizar cualquier proceso mecánico que permita obtener el material particulado
15 definido en la presente. En general, dicho proceso mecánico requiere un mezclado intensivo tal como aquel provisto por una molienda conjunta. El término "molienda conjunta" se refiere a un mezclado mecánico muy intensivo de dos o más sustancias, que pone dichas dos sustancias en contacto
20 físico íntimo entre sí, más cerca que empleando un procedimiento de mezclado convencional, tal como un procedimiento de mezclado en tambor giratorio.

El término "molienda conjunta" tal como se usa en la presente incluye además cualquier proceso que permita
25 obtener el mismo material particulado que aquel obtenido por

molienda conjunta, por ejemplo, el mezclado por granulación seca, por ejemplo, por compactación con rodillos, como se describe en la presente.

El proceso de molienda conjunta se aplica
5 preferentemente sólo a la droga activa y a la sustancia alcalina, pero en caso de lograr una disolución rápida, se pueden agregar menores cantidades de otros ingredientes. En las realizaciones en las cuales la sustancia alcalina tienda a mostrar adhesividad, lo que fue observado al emplear
10 algunos aminoácidos como sustancia alcalina, resulta ventajoso agregar cantidades menores de otros ingredientes, tales como fosfato monoácido de calcio anhidro (CaHPO_3), fosfato trisódico (Na_3PO_4), silicato de magnesio y aluminio, óxido de magnesio, carbonato de calcio (CaCO_3), sulfato de
15 calcio dihidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sorbitol o talco. En una realización preferida, la molienda conjunta se realiza sobre una mezcla que consiste esencialmente en la droga activa y la sustancia alcalina.

En una realización, la molienda se realiza sólo con la
20 sustancia alcalina y mediante los mismos métodos que los de molienda conjunta o con otros equipos adecuados. La molienda resulta típicamente en un tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina que se encuentra en el rango entre 1 y 400 μm , tal como entre 1 y 300 μm , entre 5 y 200 μm . Luego
25 de moler la sustancia alcalina, la misma se mezcla con la

droga activa, que presenta una distribución de tamaño de partícula tal que al menos 95% en volumen tiene un tamaño de partícula menor que 32 μm , tal como menor que 20 μm o, más preferentemente, menor que 10 μm . En otras realizaciones, la
5 distribución del tamaño de partícula es tal que al menos 80% en volumen posee un tamaño de partícula menor que 10 μm . El mezclado consiste en un procedimiento de mezclado que no comprende aplicar una fuerza significativa a la mezcla, sólo se pretende mezclar los componentes. Dicho mezclado es
10 seguido por una compresión en tabletas, donde dicha compresión tiene por efecto poner a la droga activa y a la sustancia alcalina en el contacto íntimo proporcionado análogamente mediante la molienda conjunta.

En una realización interesante de la invención, el
15 proceso mecánico es por molienda conjunta. Dicha molienda conjunta se puede lograr empleando un equipo de molienda estándar, tal como un molino de martillos (por ejemplo, un molino Fitz, comercializado por Fitz Patrick). El proceso de molienda conjunta también se puede realizar empleando un
20 molino de bolas (por ejemplo, un equipo Fritz Pulverizette), que consiste en un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal. Otra variante es un molino de bolas con esferas de movimiento vertical, tal como un molino de bolas Struers también comercializado por Hosokawa. También se puede
25 emplear un equipo de fusión mecánica (comercializado por

Hosokawa) o un molino de anillos Micro. Finalmente, puede emplearse un rodillo compresor para lograr la molienda conjunta, por ejemplo, un Minipactor® comercializado por Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

- 5 El término "molienda conjunta" debe entenderse entonces como un proceso que permite lograr un contacto físico íntimo entre lornoxicam y una sustancia alcalina. Dicho contacto puede lograrse mediante el uso de una fuerza relativamente elevada combinada con un período de impacto relativamente
- 10 corto al realizar la compactación con rodillos. Al emplear dicha técnica de compactación con rodillos, la fuerza de compactación se encuentra típicamente en el rango de 6-14 kN/cm con un tiempo de impacto menor que 1 minuto. La compactación de las tabletas también proporciona una fuerza
- 15 relativamente elevada combinada con un período de impacto relativamente corto. El tableteado proporciona típicamente una fuerza de 4kN o más para una tableta cóncava redonda estándar de 10 mm y un tiempo de impacto menor que 1 minuto. Como alternativa, la aplicación de una fuerza relativamente
- 20 baja combinada con un tiempo de impacto más prolongado puede proporcionar el mismo grado de molienda conjunta. A modo de ejemplo, un molino de bolas con esferas de movimiento vertical proporciona una fuerza baja, lo que requiere un tiempo de impacto considerablemente más prolongado. Es
- 25 posible trabajar con un tiempo de impacto medio al aplicar

una fuerza media por fusión mecánica o empleando un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal. Si la sustancia alcalina tiene un tamaño de partícula pequeño, el contacto físico puede lograrse por mezclado simple y posterior compresión en tabletas. Dicho tamaño de partícula pequeño puede lograrse por molienda.

Molienda con molino de bolas

La molienda conjunta se realiza empleando un molino de bolas, que puede consistir en esferas de movimiento horizontal o en esferas de movimiento vertical. El uso de un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal proporciona una fuerza de intensidad media y requiere así de tiempos de impacto intermedios, tal como entre 5 y 30 minutos. Por ejemplo, un equipo adecuado como molino de bolas con esferas de movimiento horizontal es el Fritz Pulverizette. El empleo de un molino de bolas con esferas de movimiento vertical proporciona una fuerza baja y en consecuencia requiere un tiempo de impacto más prolongado. Por ejemplo, un equipo adecuado como molino de bolas con esferas de movimiento es el molino de bolas Struers.

Molienda por fusión mecánica

El principio de operación básico consiste en hacer circular un polvo mediante el uso de un rotor mientras se aplica una fuerza fuerte al tomar contacto con un cabezal de prensa. Dicho procedimiento se repite a alta velocidad

convirtiendo así el polvo en un material particulado. Un ejemplo de equipo adecuado lo constituye la unidad AMS-LAB de fusión mecánica comercializada por Hosokawa Alpine.

Molienda por compactación con rodillos

5 El principio de trabajo de la compactación con rodillos es prensar el polvo entre 2 rodillos contrarrotatorios para lograr una hoja sólida que posteriormente es comprimida a través de un tamiz para formar el material particulado. En dicho material particulado se logra un contacto mecánico
10 íntimo. Un ejemplo de equipo adecuado lo constituye el equipo Minipactor®, comercializado por Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

El término "micronizada" tal como se usa en la presente se refiere a partículas con un tamaño de partícula promedio
15 menor que aproximadamente 5 μm luego de un proceso de molienda.

El término "rpm" debe entenderse como "revoluciones por minuto". El término se emplea típicamente para describir el número de revoluciones de una parte móvil del equipo, tal
20 como las hojas de un equipo de mezclado o las paletas de un equipo de disolución.

El término "tamaño del tamiz" debe entenderse como el diámetro de la malla de un tamiz.

El término "RH" significa "humedad relativa", que
25 describe típicamente la cantidad de vapor de agua presente

en el aire a una dada temperatura.

En principio, la mezcla resultante entre la droga activa y la sustancia alcalina (mezcla molida conjuntamente) de la invención puede usarse en forma directa para preparar 5 formas de dosificación de administración oral. Es decir, sin el agregado de otros excipientes aceptables para uso farmacéutico.

Sin embargo, en algunas realizaciones de la invención, el proceso comprende una segunda etapa que consiste en 10 mezclar uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico con dicho material particulado por mezclado convencional, tal como mezclado en tambor rotatorio. Así, una forma de dosificación oral de la invención puede comprender uno o más excipientes aceptables para uso 15 farmacéutico adicionales, tales como agentes de relleno (diluyentes), aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes deslizantes, colorantes y otros. A menudo, la forma de dosificación comprenderá un agente de relleno, aglutinante, desintegrante, agente deslizante, un colorante o una 20 combinación de uno o más excipientes.

Por ejemplo, los excipientes aceptables para uso farmacéutico se pueden seleccionar de manera de proporcionar una forma de dosificación oral en forma de tableta, pastilla, cápsula, sachét o semejantes.

25 En consecuencia, en una realización preferida de la

invención, el proceso comprende además una etapa de compresión del material particulado en condiciones de tableteado de manera de obtener tabletas. La compresión de un polvo en un material particulado mejora la capacidad de
5 fluir por tableteado, lo que puede mejorar aún más la disolución de la sustancia activa.

En una realización, el excipiente aceptable para uso farmacéutico adicional es un aglutinante, preferentemente un aglutinante hidrofílico seleccionado entre derivados de
10 celulosa, sacarina o povidona. Típicamente, se puede emplear cualquier aglutinante mientras que la tableta resultante presente un tiempo de desintegración en agua a 37°C menor que 30 minutos, preferentemente, menor que 15 minutos, más preferentemente, menor que 5 minutos.

15 Así, un aspecto adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica de administración oral que comprende:

- una droga activa con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en 0,1 M ácido clorhídrico o con
20 un valor de pK_a menor que 5,5;

- una o más sustancias alcalinas; y

- un aglutinante en la forma de un polímero hidrofílico, tal como derivados de celulosa, sacarina o povidona

25 *Propiedades de Disolución*

En contraste al conocimiento anterior, se mostró de manera evidente que puede lograrse una disolución rápida de una droga activa empleando un proceso que excluya el agregado de un líquido, tal como un líquido acuoso, a un material particulado que comprende la droga activa y la sustancia alcalina.

En consecuencia, en una realización de la invención, el material particulado resultante o la mezcla de ingredientes de la droga activa y la sustancia alcalina, opcionalmente mezclados con excipientes adicionales, presenta un perfil de disolución *in vitro*, al someterse a un método de prueba de disolución empleando 1300 ml de HCl 0,1 N ó 0,07N HCl equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un aparato de disolución de paletas USP II con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado por cuanto al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en dicho medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

En otra realización, se aplica un método de prueba de disolución empleando una velocidad de agitación de 150 rpm, manteniendo los mismos parámetros que se describieron en el párrafo anterior. El perfil de disolución *in vitro* de la composición farmacéutica se encuentra caracterizado por cuanto al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de

comenzar la prueba de disolución.

Preferentemente, el material particulado resultante o la mezcla de ingredientes presenta un perfil de disolución *in vitro*, caracterizado por cuanto al menos 55% p/p, tal
5 como al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p o al menos 80% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

Como se mencionó precedentemente, se pueden agregar
10 otros excipientes aceptables para uso farmacéutico al material particulado, por ejemplo, para mejorar la velocidad de disolución.

En realizaciones preferidas de la invención, el material particulado es comprimido para formar tabletas. El
15 inventor de la presente proporciona evidencia de que una etapa adicional de compresión del material particulado proporciona una disolución de lornoxicam en HCl 0,1 N aún más rápida.

Así, en una realización adicional, la tableta
20 resultante presenta un perfil de disolución *in vitro*, al someterse a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un aparato de disolución de paletas USP II con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado por cuanto al menos 75%
25 p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio

de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

Preferentemente, la tableta resultante posee un perfil de disolución *in vitro*, caracterizado por cuanto al menos 80% p/p, tal como al menos 85% p/p, al menos 90% p/p o al menos 95% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

Estabilidad

10 La forma de dosificación oral de la invención posee una vida en estante al menos equivalente a la correspondiente a la forma procesada con el agregado de líquidos acuosos. Durante la fase de desarrollo, resultó muy evidente que la estabilidad de las composiciones obtenidas por molienda
15 conjunta era significativamente mejor que la de las composiciones producidas convencionalmente, a pesar de que el contenido de agua se encontraba al mismo nivel.

En consecuencia, una realización particular de la invención se relaciona con una forma de dosificación oral
20 que comprende lornoxicam en contacto físico con una sustancia alcalina, donde dicha forma de dosificación oral es químicamente estable respecto al lornoxicam, tal que al menos 85% en peso del mismo se encuentra presente en la forma de dosificación oral luego de al menos 3 meses de
25 almacenamiento a 25 °C y 60 % RH en oscuridad. Dicho

almacenamiento puede realizarse en envases cerrados, en un material de envasado tipo blíster o en envases abiertos. Preferentemente, al menos 85% p/p, más preferentemente 90% p/p, aún más preferentemente, al menos 95% p/p, más preferentemente, al menos 98% p/p del lornoxicam se encuentra presente en dicha composición o unidad de dosificación luego de al menos 6 meses, preferentemente más de 12 meses, aún más preferentemente, más de 24 meses y, más preferentemente, más de 36 meses de almacenamiento en las condiciones mencionadas precedentemente.

Otra manera de definir la estabilidad del objeto de la invención se relaciona con la concentración de productos de degradación o impurezas en dicha forma de dosificación oral de lornoxicam. La concentración de los productos de degradación presente en la forma de dosificación oral es determinada al menos luego de 3 meses, por ejemplo 3 meses, de almacenamiento a 25 °C y 60 % RH en oscuridad. El almacenamiento puede realizarse en envases cerrados, en un material de envasado tipo blíster o en envases abiertos. Preferentemente, la suma total de los productos de degradación en la forma de dosificación oral resulta menor que 15 % de la cantidad inicial de lornoxicam, más preferentemente, menor que 10 %, aún más preferentemente, menor que 5 %, más preferentemente menor que 2 % p/p.

Esto permite lograr una vida en estante mayor que 6

meses, preferentemente, mayor que 12 meses, aún más preferentemente, mayor que 24 meses y, más preferentemente, mayor que 36 meses.

Hay motivo para creer que al formular la composición acorde con la invención empleando otras drogas activas, tales como NSAID, por ejemplo tiazin-carboxamidas, dichas otras drogas activas también presentarán los requerimientos descriptos en cuanto a la estabilidad.

Excipientes adicionales

10 Como se mencionó precedentemente, la forma de dosificación oral de la invención puede comprender excipientes aceptables para uso farmacéutico adicionales además de la sustancia alcalina, tales como solventes, agentes tensioactivos, aglutinantes, agentes de relleno, 15 desintegrantes, recubrimientos, diluyentes, agentes deslizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes edulcorantes artificiales, agentes saborizantes, agentes amortiguadores del pH o colorantes.

Se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como, 20 por ejemplo ácido alginico-alginatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, 25 LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 comercializados por Shin-Etsu

Chemical Co.) y celulosa microcristalina, polacrilina de potasio o de sodio, ácido poliacrílico, policarbofil, polietilenglicol, poliacetato de vinilo, polivinilpirrolidona (por ejemplo Polividon® CL, Polividon® CL-M, Kol-lidon® CL, Poliplasdone® XL, Poliplasdone® XL-10); carboximetil almidón de sodio (por ejemplo, Primo-gel® y Explotab®), croscarmelosa sódica (es decir, sal sódica de carboximetilcelulosa entrecruzada; por ejemplo Ac-Di-Sol®), almidón glicolato de sodio, almidones (por ejemplo, almidón de papa, de maíz, de arroz), almidón pregelatinizado.

Los expertos en el arte apreciarán que resulta ventajoso que las tabletas comprimidas se desintegren dentro de los 30 minutos, más ventajosamente dentro de los 15 min, más ventajosamente dentro de los 5 min; en consecuencia, los desintegrantes empleados preferentemente conllevan a la desintegración de la tableta dentro de los 30 minutos, más preferentemente dentro de los 15 min, más preferentemente aún, dentro de los 5 min.

Se pueden agregar agentes de relleno/diluyentes/aglutinantes tales como, por ejemplo, dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo Lodex® 5 y Lodex 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomalta, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por aspersión, α -lactosa, β -lactosa, Tabletaose®, diversos

grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (por ejemplo, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32
5 comercializadas por Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, diversos grados de Avicel, tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Viva-cel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo,
10 almidón de papa, de maíz, de arroz, almidón pregelatinizado), polivinilpirrolidona, copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, agar (por ejemplo, alginato de sodio), fosfato ácido de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo fosfato de calcio básico, fosfato ácido
15 de calcio), sulfato de calcio, carboxialquilcelulosa, dextratos, fosfato dibásico de calcio, gelatina, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, metilcelulosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, polisacáridos, por
20 ejemplo dextrano, polisacárido de soja, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio.

Los agentes deslizantes y lubricantes que pueden agregarse incluyen ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con elevadas temperaturas de
25 ebullición, aceites vegetales hidrogenados, sílice coloidal,

estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles y alquil sulfatos.

Los lubricantes adecuados comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites
5 vegetales hidrogenados y semejantes. Preferentemente, se emplea estearato de magnesio.

Pueden agregarse agentes tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato
10 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, sorbitan monoisoestearato, sorbitanmonolaurato, sorbitan monopalmitato, sorbitan monoestearato, sorbitan monooleato, sorbitan sesquioleato, sorbitan trioleato, gliceril monooleato y polivinilalcohol), aniónicos (por ejemplo,
15 docusato de sodio y lauril sulfato de sodio) y catiónicos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida) o mezclas de los mismos.

Otros excipientes aceptables para uso farmacéutico apropiados pueden comprender colorantes, agentes
20 saborizantes y agentes amortiguadores del pH.

También se puede aplicar a una composición acorde con la invención una película de recubrimiento siempre que dicho recubrimiento no retarde sustancialmente la liberación de la droga activa de la composición, sólo para mejorar la
25 capacidad de deglución, aspecto, estabilidad o para

minimizar problemas de pulverulencia.

Se puede aplicar una película de recubrimiento tal como, por ejemplo, de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo HPMC E5, HPMC E15), hidroxietilcelulosa, 5 hidroxipropilcelulosa, polidextrosa y maltodextrina, Sepifilm™ y Sepifilm™ LP comercializado por Seppic S.A., Pharmacoat® comercializado por Shin-Etsu Chemical Co.

Se pueden agregar aditivos de dicha película de recubrimiento tales como, por ejemplo, monoglicéridos 10 acetilados, acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriético, bencilbenzoato, estearato de calcio, aceite de castor, cetanol, clorbutanol, dióxido de silicio coloidal, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, dietil oxalato, dietil malato, dietil maleato, dietil 15 malonato, dietil fumarato, dietil ftalato, dietil sebacato, dietil succinato, dimetilftalato, dioctil ftalato, glicerina, gliceroltributirato, gliceroltriacetato, gliceril behanato, gliceril monoestearato, aceites vegetales hidrogenados, lecitina, leucina, silicato de magnesio, 20 estearato de magnesio, polietilenglicol, propilenglicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, tributil citrato, trietil citrato, estearato de zinc, cera.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS SELECCIONADOS EMPLEADOS EN LA

25 PRESENTE

El término "vida en estante" se refiere al período de tiempo en el cual las sustancias terapéuticamente activas en la composición son estables bajo condiciones ambientales, por ejemplo 25°C y 60% RH (humedad relativa), tal que al
5 menos 90%, preferentemente, 95%, más preferentemente, 98% de la cantidad inicial de dichas sustancias se encuentre aún presente en la composición durante la vida en estante especificada.

Los términos "rápida liberación", "liberación rápida" o
10 "liberación mejorada" en el contexto de la presente se refieren a una composición de liberación modificada en la cual la liberación de la droga activa y su posterior absorción son rápidas. Más específicamente, los términos
15 "rápida liberación", "liberación rápida" o "liberación mejorada" significan que a partir de una composición sometida a un método de disolución como los descriptos precedentemente en la presente, al menos aproximadamente un 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta dentro de los primeros 20 min de la prueba.

20 El término "formulado" se relaciona con la selección de excipientes, transportadores, vehículos, solventes, co-solventes, conservantes, colorantes, agentes saborizantes y otros en la preparación de un medicamento empleando dicha composición. El término "fomulado" se refiere además a la
25 selección de un dispositivo para administrar la composición

o de un dispositivo contenedor para la administración o almacenamiento de la misma.

En contexto de la presente, el término "excipiente aceptable para uso farmacéutico" se refiere a cualquier material, inerte en el sentido de que no tiene efectos terapéuticos y/o profilácticos sustanciales per se. Se puede agregar un excipiente aceptable para uso farmacéutico a la droga activa con el fin de obtener una formulación farmacéutica con propiedades técnicas aceptables.

10 Los términos "NSAID" o "sustancias NSAID" se emplean en la presente para designar un grupo de drogas pertenecientes a las drogas antiinflamatorias no esteroides y sales aceptables para uso farmacéutico, prodrogas y/o complejos así como mezclas de las mismas.

15 Los términos "opioides" o "sustancias opioides" se utilizan en la presente para designar un grupo de sustancias, sales aceptables para uso farmacéutico, prodrogas y/o complejos así como mezclas de las mismas empleadas en el tratamiento de dolor moderado a severo
20 debido a su eficacia, facilidad de titulación y a su favorable relación riesgo-beneficio. Los opioides alivian el dolor mediante la unión a receptores específicos tanto dentro como fuera del CNS.

Los términos "triptanos" o "sustancias de triptano" se
25 emplean en la presente para designar un grupo de drogas,

sales aceptables para uso farmacéutico, prodrogas y/o complejos así como mezclas de las mismas que actúan como agonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Los triptanos son a menudo muy eficaces para aliviar 5 migrañas, pero no previenen ataques futuros ni disminuyen la frecuencia de los mismos.

Realizaciones adicionales

En un aspecto, una composición farmacéutica obtenida por el proceso definido en la descripción, donde dicha 10 composición farmacéutica en una realización comprende:

- una NSAID; y
- un aminoácido o un derivado del mismo.

En otra realización

- la droga activa es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, 15 meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

20 En otra realización

- la droga activa es lornoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

25 En otra realización

- la droga activa es lornoxicam;
- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

En un aspecto adicional

5 La composición farmacéutica de administración oral comprende:

- una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de la misma;
- una o más sustancias alcalinas seleccionadas entre
10 una sal que contiene un anión seleccionado entre CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} ,
' PO_4^{3-} y un catión seleccionado entre Na^+ y K^+ ;
- y un aglutinante en la forma de un polímero hidrofílico .

En aún otro aspecto

15 Una composición farmacéutica de administración oral comprende:

- una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de la misma;
 - una o más aminoácidos o derivados de los mismos.
- 20 En una realización de dicho aspecto, el aminoácido es histidina, lisina o arginina.

En una realización de los últimos dos aspectos , la NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal
25 aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.

En una realización de los últimos dos aspectos, la NSAID es lornoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo.

En una realización de los últimos dos aspectos, la
5 NSAID es lornoxicam.

En una realización de los últimos dos aspectos, la composición posee un perfil de disolución *in vitro*, cuando es sometida a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un
10 aparato de disolución de paletas USP II con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado por cuanto al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos se ofrecen a modo de ilustrar la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

20 *Disolución del material particulado y de la forma de dosificación oral resultante*

Método de disolución para probar la liberación de lornoxicam a partir de una tableta

Método de disolución

25 El siguiente método de disolución pretende simular las

condiciones en el estómago:

Aparato: Aparato de disolución USP 2 provisto con paletas (como se menciona en USP 27 <711>)

Filtros: Filtros de fibra de vidrio Whatman GF/F

5 Medio de disolución: 1300 ml de HCl 0,1 N con un agregado de 2 g/l de cloruro de sodio (ejemplos 2 y 3) o 1300 ml de 0,07 N HCl con un agregado de 2 g/l de cloruro de sodio (ejemplos 4 a 11)

Velocidad de agitación: 50 rpm (ejemplos 2 y 3) ó 150
10 rpm (ejemplos 4 a 11).

Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Muestreo: Las muestras se toman cada 5 minutos durante un período de al menos 60 minutos.

Cuantificación: La concentración de lornoxicam es
15 determinada para cada muestra empleando un espectrofotómetro UV/Vis provisto con una cubeta de 10 mm, a una longitud de onda de detección de 378nm. $E_{1\text{cm}}^{1\%}$: 587, 0.

Cada muestra se testeó con $n = 3$.

Ejemplo 2:

20 *Efecto de la molienda conjunta de lornoxicam y fosfato trisódico en la disolución de lornoxicam en solución ácida.*

En el presente ejemplo la molienda conjunta se realizó empleando un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal.

25 **Ingredientes:**

1. Lornoxicam 8 mg/tableta
2. Na_3PO_4 78 mg/tableta
3. Celulosa, microcristalina 96 mg/tableta
4. Fosfato monoácido de calcio, anhidro 110,4 mg/tableta
5. Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 48 mg/tableta
6. Aglutinante (ya sea a o b) 16 mg/tableta
 - a) Hidroxipropilcelulosa (HPC-L-fino)
 - b) Vinilpirrolidona-Acetato de vinilo
7. Estearato de calcio 1,6 mg/tableta

Masa total del núcleo: 358 mg

Tamaño del lote: aproximadamente 750 g

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de fosfato trisódico era de 1:20.

- 5 El lornoxicam (1) y fosfato trisódico (2) fueron molidos conjuntamente durante 5 minutos empleando un equipo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal). A la mezcla molida conjuntamente de 1 y 2 se le agregaron los demás
- 10 ingredientes (3), (4), (5), (6) y (7) utilizando un mezclador de tambor rotatorio Erweka a 25 rpm durante 5 min.

La mezcla resultante ("mezcla de ingredientes 1-7") se comprimió en tabletas utilizando una máquina tableteadora Korsch 106 y punzones cóncavos redondos estándares de 10,0

15 mm.

Se realizó la prueba de disolución acorde con el método del ejemplo 1 con la "mezcla de ingredientes 1-7" así como con las tabletas resultantes.

Tabla 2

5 Resultados de la disolución para la "mezcla de ingredientes 1-7" de las correspondientes tabletas

Tipo de aglutinante	Tipo de producto	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 min (n=3)*	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 min (n=3); valores corregidos
HPC	Polvo de la "mezcla de ingredientes 1-7"	81	51
	Tableta	96	88
VA 64	Polvo de la "mezcla de ingredientes 1-7"	77	54
	Tableta	92	82

* En una etapa avanzada del proceso de desarrollo se observó que el método de disolución arrojaba valores demasiado altos. Los valores corregidos se informan en la última columna.

Como puede deducirse a partir de la tabla 2, una rápida disolución de lornoxicam en solución ácida se puede lograr por molienda conjunta del lornoxicam y el fosfato trisódico, en cuanto más del 50% del lornoxicam se encuentra disuelto a partir de la "mezcla de ingredientes 1-7" a los 20 minutos luego de haber empezado la prueba de disolución. Aún más, puede concluirse que el proceso de comprimir la "mezcla de ingredientes 1-7" en tabletas resulta en una mayor disolución de lornoxicam a los 20 minutos luego de haber empezado la prueba de disolución. La teoría de los autores de la presente consiste en que el proceso de compactación puede reforzar el contacto entre el lornoxicam y el fosfato trisódico, logrando el efecto mencionado.

Ejemplo 3:

Efecto de la molienda conjunta de lornoxicam y carbonato de sodio en la disolución de lornoxicam en una solución ácida.

En el presente ejemplo la molienda conjunta se realizó empleando un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal.

Ingredientes:

- | | |
|--|---------------|
| 1. Lornoxicam | 8 mg/tableta |
| Carbonato de sodio decahidratado | 136,2 |
| 2. (Na ₂ CO ₃ , 10 H ₂ O) | mg/tableta |
| 3. Celulosa, microcristalina | 96 mg/tableta |

4. Fosfato monoácido de calcio, anhidro 110,4
mg/tableta
5. Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de
sustitución 48 mg/tableta
6. Aglutinante (ya sea a o b) 16 mg tableta
- a. Hidroxipropilcelulosa (HPC-L-fine)
- b. Vinilpirrolidona-Acetato de vinilo
7. Estearato de calcio 1,6 mg/tableta

Masa total del núcleo: 416,2 mg

Tamaño del lote: Aproximadamente 750 g

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de carbonato de sodio decahidratado es de 1:20.

- 5 La "mezcla de ingredientes 1-7" así como las correspondientes tabletas se prepararon de acuerdo a lo descrito en el ejemplo 2 y la prueba de disolución se realizó acorde al ejemplo 1.

Se obtuvieron los siguientes resultados en la prueba de
10 disolución:

Tabla 3

Resultados de la disolución para la "mezcla de ingredientes 1-7" y las correspondientes tabletas

Tipo de aglutinante	Tipo de producto	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 min (n=3) *	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 min (n=3);
---------------------	------------------	--	---

			valores corregidos
HPC	Polvo de la "mezcla de ingredientes 1- 7"	83	49
	Tableta	89	68
VA 64	Polvo de la "mezcla de ingredientes 1- 7"	75	51
	Tableta	91	73

* En una etapa avanzada del proceso de desarrollo se observó que el método de disolución arrojaba valores demasiado altos. Los valores corregidos se informan en la última columna.

Los resultados son coherentes con aquellos obtenidos en el ejemplo 2, mostrando de esta manera que una rápida disolución en solución ácida también puede lograrse al moler conjuntamente lornoxicam y carbonato de sodio.

Ejemplo 4:

Efecto de la molienda conjunta de lornoxicam y arginina sobre la disolución de lornoxicam en solución ácida.

En el presente ejemplo la molienda conjunta se realizó empleando un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal.

Ingredientes:

	Ingredientes	% (p/p)
1	Lornoxicam	2,0
2	Arginina	18,7
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidratado $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	10,4
6	Estearato de calcio	0,3
	Peso de la tableta (mg)	313
	Tamaño de partícula de la sustancia alcalina $D(v;0,5) (\mu\text{m})$	187 μm

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de arginina es de 1:20.

Las tabletas se prepararon de acuerdo a lo descrito en el ejemplo 2 y la prueba de disolución se realizó acorde al ejemplo 1.

Tabla 4. Disolución de las tabletas obtenidas

Tipo de sustancia alcalina	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 minutos
-------------------------------	---

Arginina	78,0
----------	------

Como puede observarse en la tabla 4, en comparación al ejemplo 9 (proceso previo sin la etapa de granulación húmeda), se puede lograr un aumento significativo en la cantidad disuelta a los 20 min. al moler conjuntamente lornoxicam y arginina mediante el uso de un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal.

Ejemplo 5:

Efecto de la fusión mecánica como método de molienda conjunta en la disolución de lornoxicam en solución ácida.

10 Ingredientes:

	Ingredientes	Lote 17030 531 %(p/p)	Lote 17030 532 %(p/p)	Lote 17030 534 %(p/p)	Lote 17030 537 %(p/p)	Lote 17030 538 %(p/p)
1	Lornoxicam	1,7	1,7	2,8	2,6	2,3
2	Carbonato de sodio, Na ₂ CO ₃			17,9		
2	Fosfato trisódico Na ₃ PO ₄	19,0	19,0			
2	Arginina				18,1	
2	Lisina					18,4
3	Celulosa microcristalina,	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8

	tipo 102					
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidratado $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47,8	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso de la tableta (mg)	314	306	278	298	244
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina $D(v;0,5)$ (µm)	203	40	48	68	46

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20

Antes de la fusión mecánica la sustancia alcalina (2) se molió empleando un molino de chorro en espiral Alpine® AS comercializado por Hosokawa Alpine. Se determinó el tamaño de partícula promedio resultante, los valores obtenidos se presentaron en la tabla precedente.

La molienda conjunta de la sustancia alcalina (2) y lornoxicam (1) se realizó con una unidad AMS-LAB de fusión mecánica comercializada por Hosokawa Alpine. Los parámetros fueron los siguientes:

- Tiempo: 3-30 min
- Velocidad del rotor: 1300-1500
- Temperatura: 20-45 °C

Se agregaron los demás ingredientes enumerados (3) a 5 (6) y se comprimió la mezcla en tabletas con un diámetro de 10 mm. La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 5. Resultados de la disolución de las tabletas resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote N°	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 minutos	Tamaño de partícula promedio D(v;0,5) (µm)
Fosfato trisódico, Na ₃ PO ₄	17030531	57,0	203
Fosfato trisódico, Na ₃ PO ₄	17030532	67,2	40
Carbonato de sodio, Na ₂ CO ₃	17030534	63,2	
Arginina	17030537	62,3	
Lisina	17030538	80,1	

10 A partir de lo observado en la tabla 5, la molienda

conjunta por fusión mecánica de lornoxicam y la sustancia alcalina lisina resulta en un aumento significativo en la cantidad disuelta a los 20 minutos en comparación al ejemplo 9 (previo proceso sin la etapa de granulación húmeda). Al utilizar arginina, fosfato trisódico o carbonato de sodio también se observa un efecto positivo en la disolución. Aún más, los resultados muestran que al emplear la técnica de fusión mecánica, un tamaño de partícula promedio pequeño de la sustancia alcalina tiene un efecto positivo sobre la disolución. Esto se evidencia en los resultados obtenidos con mezclas preparadas por molienda conjunta que contienen fosfato trisódico, donde el lote con un pequeño tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina tiene una disolución más rápida que aquel con un tamaño de partícula promedio relativamente grande.

Ejemplo 6:

Efecto del uso de compactación con rodillos como método de molienda conjunta sobre la disolución de lornoxicam en solución ácida.

20 **Ingredientes:**

	Ingredientes	Lote 13050534 % (p/p)	Lote 13050535 % (p/p)	Lote 13050543 % (p/p)	Lote 13060531 % (p/p)	Lote 13060534 % (p/p)
1	Lornoxicam	1,7	1,7	2,3	2,3	2,3
2	Fosfato trisódico	19,0	19,0			

	Na_3PO_4					
2	Lisina			18,4	18,4	18,4
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47,8	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso de la tableta (mg)	336	318	261	314	324
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina $D(v;0,5)$ (μm)	24 μm	203 μm	158 μm	26 μm	158 μm

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20

Antes de la compactación con rodillos, la sustancia alcalina (2) empleada en los lotes 13050534 y 13060531 fue molida empleando un equipo Fritz Pulverisette (tipo 14.702). Los valores de tamaño de partícula promedio se presenta en la tabla precedente.

La compactación con rodillos de la sustancia alcalina (2) y lornoxicam (1) se llevó a cabo con un equipo Minipactor® comercializado por Gerteis Maschinen + Processengineering AG. Los parámetros fueron los siguientes:

- 5 Fuerza de compactación: 8-12 kN/cm
- Rpm: 2
- Tamaño del tamiz: 1,0 - 1,5 mm
- Tamaño de hendidura: 2,5 mm

Se agregaron los demás ingredientes enumerados (3) a 10 (6) y se comprimió la mezcla en tabletas con un diámetro de 10 mm. La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 6. Disolución de las tabletas resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote N°	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 minutos
Fosfato trisódico Na ₃ PO ₄	13050534	59,2
Fosfato trisódico Na ₃ PO ₄	13050535	57,6
Lisina	13050543	89,5
Lisina	13060531	79,3
Lisina	13060534	82,3

A partir de lo observado en la tabla 6, realizar la 15 molienda conjunta por compactación con rodillos, empleando

lisina como sustancia alcalina resulta en un aumento significativo en la cantidad disuelta a los 20 minutos en comparación al ejemplo 9 (previo proceso sin la etapa de granulación húmeda). Al utilizar fosfato trisódico como sustancia alcalina también se observa un efecto positivo en la disolución. Al emplear la técnica de compactación con rodillos como método de molienda conjunta, la diferencia en el tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina no tiene mayor efecto sobre la disolución.

10 **Ejemplo 7:**

Efecto sobre la disolución de lornoxicam en tabletas cuando la sustancia alcalina ha sido micronizada antes del agregado de la misma, seguido por compresión en una tableta.

Ingredientes

	Ingredientes	Lote 02060531 % (p/p)	Lote 02060532 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,3	1,2
2	Lisina	18,4	19,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidratado CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47,8	47,8

5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3
	Peso de la tableta (mg)	300	429
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D(v;0,5) (µm)	5,0	5,0

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20 para el lote 02060531 y de aproximadamente 1:40 para el lote 02060532.

La sustancia alcalina (2) fue micronizada empleando un 5 molino de chorro en espiral Alpine® AS comercializado por Hosokawa Alpine.

La sustancia alcalina (2) y el lornoxicam (1) se mezclaron mediante el uso de una mezcladora (con hojas tipo hélice en la parte inferior).

10 A continuación, se agregó el resto de los ingredientes (3) a (6) empleando un mezclador de tambor giratorio y se comprimió la mezcla en tabletas con un diámetro de 10 mm. La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 7. Resultados de la disolución de las tabletas 15 resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote N°	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 minutos
Lisina	02060531	82,0
Lisina	02060532	82,9

A partir de lo observado en la tabla 7, mezclar lisina micronizada y lornoxicam resulta en un aumento significativo en la cantidad disuelta a los 20 minutos en comparación al ejemplo 9 (previo proceso sin la etapa de granulación húmeda). Un aumento en la relación molar de lisina, cambiando la proporción entre lornoxicam y lisina de 1:20 a 1:40 no tiene mayor efecto sobre la disolución.

Ejemplo 8:

Efecto sobre la disolución de lornoxicam en tabletas cuando la sustancia alcalina fue molida antes de comprimir la mezcla de ingredientes para formar tabletas.

La disolución se realiza en una solución ácida.

Ingredientes

	Ingredientes	Mezcla molida % (p/p)
1	Lornoxicam	1,7
2	Fosfato trisódico, seco* Na_3PO_4	19,0
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8

3	Celulosa microcristalina, tipo 101	
4	Fosfato monoácido de calcio dihidrato $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47,8
4	Fosfato monoácido de calcio anhidro CaHPO_4	
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	10,4
5	Hidroxipropilcelulosa	
6	Estearato de calcio	0,3
	Peso de la tableta (mg)	311
	Tamaño de partícula promedio de sustancia alcalina $D(v;0,5)$ (μm)	79

*) El $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ se secó hasta que el contenido de agua fuera menor que 2% (p/p) aproximadamente.

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20.

5 El fosfato trisódico seco (2) fue molido empleando un equipo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de bolas con esferas de movimiento horizontal) y fue mezclado manualmente con lornoxicam (1). A continuación, se agregó el resto de los excipientes (3) a (6) en un mezclador de tambor
10 giratorio. La mezcla de los ingredientes (1) a (6) fue

comprimida en tabletas con un diámetro de 10 mm. La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 8. Resultados de la disolución de las tabletas obtenidas

Sustancia alcalina	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 minutos
Fosfato trisódico, seco * Na ₃ PO ₄	53,1

5 *) El Na₃PO₄, 12 H₂O se secó hasta que el contenido de agua fuera menor que 2% (p/p) aproximadamente.

A partir de lo observado en la tabla 8, el molido previo del material alcalino, fosfato trisódico, antes de comprimir la mezcla de ingredientes en tabletas, mejora la
10 cantidad disuelta a los 20 minutos en comparación al ejemplo 9.

Ejemplo 9:

Efecto de la exclusión de la granulación húmeda en el proceso de elaboración realizado por lo demás de acuerdo con
15 la publicación EP 1109534.

Ingredientes		
	Ingredientes	% (p/p)
1	Lornoxicam	2,5

2	Bicarbonato de sodio NaHCO_3	12,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 101	30,0
4	Fosfato monoácido de calcio, anhidro, CaHPO_4	34,5
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	15,0
5	Hidroxpropilcelulosa	5,0
6	Estearato de calcio	0,5
	Peso de la tableta (mg)	320

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20.

Se agregaron los ingredientes (2) a (5) empleando un mezclador de corte alto Diosna. A continuación, se agregó el lornoxicam (1) según es de conocimiento en la técnica mediante el uso de un mezclador planetario. Finalmente, se agregó el estearato de calcio (6) utilizando mezclador de corte alto.

Las tabletas fueron comprimidas empleando un diseño de tableta cóncava redonda estándar de 10 mm.

La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 9. Resultados de la disolución de las tabletas obtenidas

Sustancia alcalina	% (p/p) lornoxicam
--------------------	--------------------

	disuelto a los 20 minutos
Bicarbonato de sodio, NaHCO ₃	31,3

A partir de la tabla 9, se observa que el resultado de la disolución de las tabletas obtenidas al eliminar la etapa de granulación húmeda es menor al 50%. La disolución alcanzada claramente no es satisfactoria.

5 **Ejemplo 10:**

Impacto de la molienda conjunta lornoxicam y la sustancia alcalina sobre la estabilidad química del lornoxicam.

La molienda conjunta se realiza con un molino de bolas
10 con esferas de movimiento horizontal.

A fin de comparar la estabilidad química de las composiciones elaboradas de acuerdo con la invención con composiciones obtenidas mediante granulación húmeda, se prepararon los siguientes lotes:

15 Tabletas acorde con la invención, lotes N°: 17110431 y 17110432

Las tabletas elaboradas acorde con la invención que comprenden la molienda conjunta de la sustancia alcalina y lornoxicam se prepararon de acuerdo a los ejemplos 2 y 3 con
20 las variaciones que se describen a continuación:

Ingredientes:

	Ingredientes	Granulación húmeda Lote 10225671 % (p/p)	Molienda conjunta, Lote 17110431 % (p/p)	Molienda conjunta Lote 17110432 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,5	2,4	1,7
2	Bicarbonato de sodio, NaHCO_3	12,5		
2	Carbonato de sodio, seco* Na_2CO_3		15,6	
2	Fosfato trisódico, seco ** Na_3PO_4			19,0
3	Celulosa microcristalina, tipo 101	30,0		
3	Celulosa microcristalina, tipo 102		21,5	20,7
4	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO_4	34,5		
4	Fosfato monoácido de calcio		49,4	47,8

	dihidrato CaHPO ₄ , 2H ₂ O			
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	15,0	10,7	10,4
5	Hidroxipropilcelulosa	5,0		
6	Estearato de calcio	0,5	0,4	0,4
	Peso de la tableta (mg)	320	329	351

*) El Na₂CO₃, 10 H₂O se secó hasta que el contenido de agua fuera menor que 2% (p/p) aproximadamente.

**) El Na₃PO₄, 12 H₂O se secó hasta que el contenido de agua fuera menor que 2% (p/p) aproximadamente.

5 La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20.

La molienda conjunta del lornoxicam (1) junto con la sustancia alcalina (2) se realizó durante 10 min empleando un equipo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de 10 bolas con esferas de movimiento horizontal). Se agregaron los ingredientes restantes enumerados precedentemente (3) a (6) y la mezcla se comprimió en tabletas con un diámetro de 10 mm mediante el uso de un diseño de punzón cóncavo estándar.

15 A partir de la mezcla de los ingredientes (1) a (6) se obtuvieron tabletas empleando un diseño de punzón redondo cóncavo estándar de 10 mm.

Tabletas elaboradas por granulación húmeda, lote N°:
10225671

Las tabletas fueron elaboradas de acuerdo con la publicación EP 1109534. Las tabletas elaboradas por
5 granulación húmeda se comprimieron empleando un diseño de punzón redondo cóncavo estándar de 9,5 mm. Aún más, dichas tabletas elaboradas por granulación húmeda fueron recubiertas, como también se describe en la publicación EP 1109534.

10 Programa de estabilidad

Se llevó a cabo un programa de estabilidad, sobre los siguientes lotes:

Lote N°: 10225671, Xefo Rapid, granulación húmeda

Lote N°: 17110431, molienda conjunta

15 Lote N°: 17110432, molienda conjunta

Se compararon los lotes obtenidos por molienda conjunta con un lote producido por granulación húmeda. Se eligió el producto de degradación de lornoxicam, HN-10004 como parámetro indicativo de estabilidad.

20 Los tres lotes se empacaron y se almacenaron en envases alu-alu.

Condiciones de almacenamiento:

25°C/60% RH durante seis meses

30°C/65% RH durante seis meses

25 40°C/75% RH durante seis meses

Conclusión

En todos los puntos evaluados, la cantidad de HN-10004 en los lotes N° 17110431 y 17110432 (molienda conjunta) era menor que en el lote N° 10225671 (granulación húmeda).

5 En el punto inicial del período de prueba, se determinó el contenido de agua de las tabletas y se encontró que estaban al mismo nivel. En todos los puntos de prueba, la estabilidad de los dos lotes obtenidos por molienda conjunta fue significativamente superior que la del lote producido
10 por granulación húmeda, a pesar de que este último posee un menor contenido de agua.

A partir de los resultados de las pruebas de estabilidad se concluye que el uso de la técnica de molienda conjunta permite obtener una composición que presenta un
15 desarrollo significativamente más lento en la formación de productos de degradación críticos.

Resultados

En el punto inicial se determinó el contenido de agua de las tabletas mediante la técnica de pérdida por secado
20 (LOD) (30 min, 70 °C). Los resultados se presentan en la tabla 10 a continuación:

Tabla 10. Contenido de agua en las tabletas resultantes.

Lote N°	Contenido de agua (LOD)
---------	----------------------------

	% (p/p)
10225671	1,2
17110431	1,5
17110432	1,6

Tiempo de almacenamiento (meses)	25°C/60% RH		
	Lote N°: 10225671 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110431 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110432 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam
0	0,073	0,012	0,010
1,5	0,11	0,012	0,032
3	0,13	0,024	0,013
4,5	0,15	0,033	0,030
6	0,17	0,036	0,035

Tiempo de almacenamiento (meses)	30°C/65% RH		
	Lote N°: 10225671 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110431 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110432 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam
0	0,073	0,012	0,010

1,5	0,047	0,015	0,014
3	0,17	0,037	0,024
4,5	0,18	0,047	0,044
6	0,22	0,051	0,053

Tiempo de almacenamiento (meses)	40°C/75% RH		
	Lote N°: 10225671 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110431 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam	Lote N°: 17110432 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicaam
0	0,073	0,012	0,010
3	0,22	0,072	0,090
6	0,22	0,12	0,11

Método de análisis (HPLC):

Fase estacionaria: ODS, 5 µm, 100 x 2,1 mm.

Temperatura de la columna: 35°C

- 5 Fase móvil: Solvente A: disolver 50,0 g de acetato de amonio en 5000,0 ml agua Milli-Q, y agregar 8,0 ml de hidróxido de tetrabutil amonio (1,5 M en agua) y 22,0 ml de metanol.

Solvente B: agregar 1,00 ml de octilamina a 1000,00 ml de acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo	Flujo	Solvente A	Solvente B
--------	-------	------------	------------

(min.)	(ml/min.)	%	%
0	0,5	97	3
32	0,5	70	30
36	0,5	70	30
41	0,5	97	3
50	0,5	97	3

Temperatura del dispensador automático de muestras:

20°C

Volumen de inyección: 20 µL

Detección: 280 nm

5 Tiempo de corrida: 50 minutos

El tiempo de retención relativo del HN-10004, calculado respecto al pico principal, es de aproximadamente 0,77 y el factor de respuesta relativo es 0,8.

Ejemplo 11:

10 *Efecto de la molienda conjunta sobre la disolución de lornoxicam. En el presente ejemplo la molienda conjunta se realiza utilizando un molino de bolas con esferas de movimiento vertical.*

Ingredientes

	Ingredientes	Lote 07020533 % (p/p)	Lote 07020534 % (p/p)	Lote 19040531 % (p/p)	Lote 03050532 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,3	1,7	1,2	1,2
2	Fosfato trisódico,		19,0		

	seco *) Na_3PO_4				
2	Lisina	18,4		19,5	19,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidratado $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso de la tableta (mg)	238	318	277	420
	Tamaño de partícula promedio de sustancia alcalina $D(v;0,5) \text{ (}\mu\text{m)}$	158	-	158	26

*) El $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ se secó hasta que el contenido de agua fuera menor que 2% (p/p) aproximadamente.

La relación molar entre la cantidad de lornoxicam y de la sustancia alcalina es de aproximadamente 1:20 para los 5 lotes 07020533, 07020534 y aproximadamente 1:40 para los lotes 19040531 y 03050532.

El lornoxicam (1) y la lisina (2) fueron molidos conjuntamente empleando un molino de bolas Struers durante 4-10 horas y 250-400 rpm, seguido de un tamizado a través de una malla de 700µm. A continuación, se agregaron los 5 excipientes restantes (3) a (6) y la mezcla se comprimió empleando un diseño de tableta cóncava estándar de 10 mm. La prueba de disolución se realizó de acuerdo al ejemplo 1.

Tabla 11. Resultados de la disolución de las tabletas obtenidas.

Sustancia alcalina	Lote N°	% (p/p) lornoxicam disuelto a los 20 min.
Lisina	07020533	80,8
Fosfato trisódico	07020534	66,2
Lisina	19040531	85,6
Lisina	03050532	82,7

10 A partir de la tabla 11, se observa que el uso de un molino de bolas con esferas de movimiento vertical resulta en un aumento significativo en la cantidad disuelta a los 20 minutos en comparación al ejemplo 9 (previo proceso sin la etapa de granulación húmeda). Un aumento en la relación 15 molar entre lornoxicam y lisina de 1:20 a 1:40 no tiene mayor efecto sobre la disolución.

Ejemplo 12:

Ejemplos de composiciones que se pueden elaborar por

molienda conjunta mediante compactación con rodillos de lornoxicam, la sustancia alcalina y otros excipientes seleccionados seguido por el mezclado con los demás excipientes y por la compresión de la mezcla en tabletas.

5 Ingredientes

	Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
1	Lornoxicam	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
2	Lisina	9-20	9-20	9-20	9-20	9-20	9-20
	Relación molar, Lornoxicam:lisina	1:10- 1:40	1:10- 1:40	1:10- 1:40	1:10- 1:40	1:10- 1:40	1:10- 1:40
3	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO_3	10-50					
3	Fosfato trisódico Na_3PO_4		10-50				
3	Carbonato de calcio CaCO_3			10-50			
3	Silicato de magnesio y aluminio				10-50		
3	Óxido de magnesio					10-50	
3	Sulfato de calcio dihidratado $\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$						10-50
4	Sorbitol			5-15			

5	Talco	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6	Celulosa microcristalina, tipo 102	15-25	15-25	15-25	15-25	15-25	15-25
7	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	5-15	5-15	5-15	5-15	5-15	5-15
8	Estearato de calcio	0,2- 1,0	0,2- 1,0	0,2- 1,0	0,2- 1,0	0,2- 1,0	0,2- 1,0

Los ingredientes (1) a (2) son premezclados, tamizados y mezclados. El tamaño de partícula promedio de (2) se encuentra en un rango entre $D(v;0,5)$ 5 μm y 160 μm . A continuación, se agrega el ingrediente (5) seguido por la
5 mezcla con (3) y (4). Dicha mezcla es molida conjuntamente mediante métodos como compactación con rodillos, el uso de molinos de bolas (tanto con esferas de movimiento vertical y horizontal) o por mezclado en una mezcladora. A continuación se agregan los ingredientes (6) a (8) restantes a la mezcla
10 de ingredientes (1) a (5) mezclando. La mezcla final de los ingredientes (1) a (8) es comprimida en tabletas.

Se ajustan las cantidades individuales de manera que cada composición contenga 4-12 mg de lornoxicam, la relación molar entre el lornoxicam y la sustancia alcalina se
15 encuentra en un rango comprendido entre 1:10 y 1:40, tal que la cantidad total de ingredientes no exceda el 100%.

Se comprimen tabletas con un diámetro de 10 mm mediante el uso de un diseño de punzón redondo cóncavo estándar. Dichas tabletas pueden ser recubiertas posteriormente de manera de obtener tabletas blancas o coloreadas o protegidas 5 de la humedad, tal como se describe en EP 1109534.

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende las etapas de:
 - a) proveer una droga activa, con una solubilidad a 5 temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y
 - b) proporcionar una o más sustancias alcalinas; y
 - c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido; y, 10 opcionalmente
 - d) mezclar uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y, opcionalmente
 - e) comprimir la mezcla c) o d) en tabletas.
2. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde la 15 relación molar entre la droga activa y la sustancia alcalina comprende entre 1:100 y 1:1.
3. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sustancia alcalina es soluble en agua, en donde 1 parte de dicha sustancia 20 alcalina es soluble en un máximo de 100 partes de agua.
4. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico, un ácido inorgánico, una amina orgánica o un aminoácido o un derivado del mismo.
- 25 5. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicha

sustancia alcalina es un aminoácido o un derivado del mismo.

6. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina, arginina o histidina.

5 7. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde el ácido orgánico y el ácido inorgánico poseen un valor de pKa en el rango de 4-14.

8. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicha sustancia alcalina es una sal de un ácido inorgánico
10 seleccionado entre ácido carbónico o ácido fosfórico.

9. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde dicha droga activa es una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o una prodroga de la misma.

10. La NSAID acorde con la reivindicación 9, donde dicha
15 NSAID es una tiazin-carboxamida o una sal aceptable para uso farmacéutico o una prodroga de la misma.

11. La NSAID acorde con la reivindicación 9, donde dicha NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal aceptable
20 para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.

12. La NSAID acorde con la reivindicación 9, donde dicha NSAID es ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.

13. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde dicha
25 droga activa es bromazepam.

14. Una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. La composición farmacéutica acorde con la
5 reivindicación 14 que comprende:

- una NSAID; y
- un aminoácido o un derivado del mismo.

16. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 14, donde

10 - la droga activa es ampiroxica, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o
15 arginina.

17. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 14, donde

- la droga activa es lornoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo;

20 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

18. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 14, donde

- la droga activa es lornoxicam;

25 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o

arginina.

19. Una composición farmacéutica de administración oral que comprende:

- una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o
5 prodroga de las mismas;

- una o más sustancias alcalinas seleccionadas entre una sal que contiene un anión seleccionado entre CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado entre Na^+ y K^+ ;

- y un aglutinante en la forma de un polímero
10 hidrofílico.

20. Una composición farmacéutica de administración oral que comprende:

- una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de las mismas;

15 - uno o más aminoácidos o derivados de los mismos.

21. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 20, donde dicho aminoácido o derivado del mismo es histidina, lisina o arginina.

22. La composición farmacéutica acorde con la
20 reivindicación 19 ó 20, donde dicha NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.

23. La composición farmacéutica acorde con la
25 reivindicación 19 ó 20, donde dicha NSAID es lornoxicam o

una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo.

24. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 19 ó 20, donde dicha NSAID es lornoxicam.

5 25. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 20, donde dicha NSAID es lornoxicam y donde dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina.

26. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 21, donde dicha NSAID es lornoxicam y donde
10 dicho aminoácido o derivado del mismo es arginina.

27. La composición acorde con la reivindicación 19 ó 20, donde dicha composición posee un perfil de disolución *in vitro*, al someterse a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de
15 disolución y un aparato de disolución de paletas USP II con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado por cuanto al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

152

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

**PCT
Informe de Búsqueda Internacional**

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 36522 PC 01	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/DK 2005/000435	Fecha de presentación Internacional 28.08.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 29.08.2004
*Solicitante NYCOMED DANMARK APS		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 5 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda Internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud Internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud Internacional al _____, que es el idioma de la traducción suministrada a los propósitos de la búsqueda Internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 b)).

- b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud Internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de uniformidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº ____.
- ☐ sugerida por el solicitante.
- ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
- ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.
- b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

153

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/DK 2005/000435												
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. A61K9/20 A61K31/542														
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK														
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) A61K														
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado														
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS														
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría</th> <th>Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes</th> <th>Con referencia a reivindicación N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 99/09988 A (HEXAL AG; STRUENGMANN, ANDREAS; FREUDENSprung, BRIGITTE; KLOKKERS, KAR) 4 de marzo de 1999 (1999.03.04) ejemplos IV/1, IV/2 reivindicaciones 1, 6, 8, 17, 21</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 01/41838 A (PHARMACIA CORPORATION; HAGEMAN, MICHAEL, J; HE, XIAORONG; KARARLI, TUG) 14 de junio de 2001 (2001.06.14) ejemplo 8</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4 889 218 A (GAZZANIGA ET AL) 25 de agosto de 1987 (1987.08.25) columna 1, renglón 50 – renglón 55 columna 2, renglón 10 – renglón 11 ejemplo 1</td> <td>20-27</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°	X	WO 99/09988 A (HEXAL AG; STRUENGMANN, ANDREAS; FREUDENSprung, BRIGITTE; KLOKKERS, KAR) 4 de marzo de 1999 (1999.03.04) ejemplos IV/1, IV/2 reivindicaciones 1, 6, 8, 17, 21	1-27	X	WO 01/41838 A (PHARMACIA CORPORATION; HAGEMAN, MICHAEL, J; HE, XIAORONG; KARARLI, TUG) 14 de junio de 2001 (2001.06.14) ejemplo 8	1-27	X	US 4 889 218 A (GAZZANIGA ET AL) 25 de agosto de 1987 (1987.08.25) columna 1, renglón 50 – renglón 55 columna 2, renglón 10 – renglón 11 ejemplo 1	20-27
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°												
X	WO 99/09988 A (HEXAL AG; STRUENGMANN, ANDREAS; FREUDENSprung, BRIGITTE; KLOKKERS, KAR) 4 de marzo de 1999 (1999.03.04) ejemplos IV/1, IV/2 reivindicaciones 1, 6, 8, 17, 21	1-27												
X	WO 01/41838 A (PHARMACIA CORPORATION; HAGEMAN, MICHAEL, J; HE, XIAORONG; KARARLI, TUG) 14 de junio de 2001 (2001.06.14) ejemplo 8	1-27												
X	US 4 889 218 A (GAZZANIGA ET AL) 25 de agosto de 1987 (1987.08.25) columna 1, renglón 50 – renglón 55 columna 2, renglón 10 – renglón 11 ejemplo 1	20-27												
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo												
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colacionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando pueda ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia												
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 7 de julio de 2006		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 14.07.2006												
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Hedegaard, A												

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/DK 2005/000435

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
X	EP 1 352 660 A (ASTRAZENECA AB) 15 de octubre de 2003 (2003.10.15) párrafos [0049],[0108]	20-27
A	WO 00/15195 A (NYCOMED DANMARK A/S; BERELSEN, POUL; HANSEN, NILS, GJERLOEV; RUCKENDO) 23 de marzo de 2000 (2000.03.23) mencionado en la solicitud todo el documento	1-27
A	WO 99/12524 A (NYCOMED DANMARK A/S; SKINHOEJ, ANNETTE; BERTELSEN, POUL) 19 de marzo de 1999 (1999.03.19) todo el documento	1-27
P, A	MURA P ET AL.: "Solid-state characterization and dissolution properties of Naproxen-Arginine-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin ternary system" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.; AMSTERDAM, NL; vol. 59, Nº 1, January 2005 (2005.01) pp. 99-106, XP004658790 ISSN: 0939-6411 resumen	1-27

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/DK 2005/000435
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO	9909988	A	04.03.1999	AU	750125 B2	11.07.2002
				AU	9437498 A	16.03.1999
				BR	9812018 A	26.09.2000
				CA	2301304 A1	04.03.1999
				JP	2001513563 T	04.09.2001
				NZ	502990 A	01.02.2002
				US	6284269 B1	04.09.2001
				ZA	9807800 A	09.06.1999
WO	0141536	A	14.06.2001	AT	283048 T	15.12.2004
				AT	288897 T	15.02.2005
				AU	784490 B2	13.04.2006
				AU	1805901 A	18.06.2001
				AU	784572 B2	04.05.2006
				AU	1931101 A	18.06.2001
				AU	2041201 A	18.06.2001
				AU	750978 B2	01.08.2002
				AU	2057101 A	18.06.2001
				BG	105808 A	30.09.2002
				BR	0008058 A	26.03.2002
				BR	0008060 A	05.02.2002
				BR	0008088 A	09.04.2002
				CA	2362673 A1	14.06.2001
				CA	2362675 A1	14.06.2001
				CA	2362815 A1	14.06.2001
				CN	1411447 A	16.04.2003
				CZ	20012875 A3	13.02.2002
				CZ	20013162 A3	12.06.2002
				CZ	20013210 A3	13.03.2002
				DE	60016191 D1	30.12.2004
				DE	60016191 T2	22.12.2005
				DE	60018040 D1	17.03.2005
				DE	60018040 T2	13.04.2006
				EA	3484 B1	26.06.2003
				EE	200100419 A	16.12.2002
				EP	1175214 A2	30.01.2002
				EP	1150960 A1	07.11.2001
				ES	2236007 T3	16.07.2005
				ES	2236011 T3	16.07.2005
				HK	1055297 A1	16.12.2005
				HR	20010589 A2	31.08.2002
				HU	0200580 A2	28.11.2002
				HU	0201450 A2	28.12.2002
				JP	0201463 A2	28.05.2004
				JP	2003523954 T	12.08.2003
				JP	2003516394 T	13.05.2003
				MX	PA01008058 A	05.04.2004
				MX	PA01008161 A	24.04.2002
				NO	20013859 A	08.10.2001
				NO	20013868 A	03.10.2001
				NZ	513960 A	27.02.2004
				NZ	513964 A	30.01.2004
				NZ	514059 A	27.02.2004
				NZ	529933 A	24.06.2005
				OA	11831 A	23.08.2005
				PL	349223 A1	01.07.2002
				PL	349224 A1	01.07.2002
				PL	351944 A1	14.07.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/US 2005/000435	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US	4689218	A	25.08.1987	AT	395372	B	10.12.1992
				AT	29586	A	15.05.1992
				AU	580516	B2	12.01.1989
				AU	6509886	A	14.05.1987
				BE	905737	A1	12.05.1987
				CA	1276113	C	13.11.1990
				CH	674934	A5	15.08.1990
				DE	3638414	A1	21.05.1987
				FR	2590893	A1	05.06.1987
				GB	2189994	A	11.11.0987
				GR	862697	A1	10.03.1987
				IE	59055	B1	15.12.1993
				IT	1209667	B	30.08.1989
				JP	7061941	B	05.07.1995
				JP	62149615	A	03.07.1987
				MX	9203170	A1	01.07.1992
				NL	8602870	A	01.06.1987
				ZA	8608529	A	29.07.1987
EP	1352660	A	15.10.2003	SI	814839	T1	31.12.2003
WO	0015195	A	23.03.2000	AT	232382	T	15.02.2003
				AU	5504599	A	03.04.2000
				CA	2343148	A1	23.03.2000
				DE	69905380	D1	20.03.2003
				DE	69905380	T2	27.11.2003
				DK	1109534	T3	10.06.2003
				EA	4032	B1	25.12.2003
				EP	1109534	A1	27.06.2001
				ES	2190241	T3	16.07.2003
				JP	2002524492	T	06.08.2002
				PT	1109534	T	30.06.2003
				TR	200100708	T2	23.07.2001
				US	6713089	B1	30.03.2004
WO	9912584	A	18.03.1999	AT	252892	T	15.11.2003
				AU	9062998	A	29.03.1999
				CA	2301883	A1	18.03.1999
				CN	1277550	A	20.12.2000
				DE	69819351	D1	04.12.2003
				EA	2806	B1	31.10.2002
				EP	1017370	A1	12.07.2000
				JP	2001515854	T	25.09.2001
				NO	20001290	A	28.04.2000
				US	6599529	B1	29.07.2003

PATENT COOPERATION TREATY

Plougmann & Vingtoft

13 NOV. 2006

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

B9A/PHS

To:

PLOUGMANN & VINGTOFT AS
Sundkrogsvej 9
Post Office Box 831
DK-2400 Copenhagen
DANEMARK

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08.11.2006

Applicant's or agent's file reference
38522 PC 01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK2005/000435

International filing date (day/month/year)
28.08.2005

Priority date (day/month/year)
29.08.2004

Applicant
NYCOMED DANMARK APS

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Hick, Nora
Tel. +49 89 2399-7736



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 36522 PC 01		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/418
International application No. PCT/DK2005/000495		International filing date (day/month/year) 28.06.2005	Priority date (day/month/year) 29.06.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20 A61K31/542 A61K9/00				
Applicant NYCOMED DANMARK APS				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 3 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 22.09.2006		Date of completion of this report 08.11.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Hedegaard, Anette Telephone No. +49 89 2399-8644 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

159
International application No.
PCT/DK2005/000435

Box No. I Basis of the report

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

Description, Pages

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 received on 22.09.2006 with letter of 22.09.2006

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2005/000435

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	20-28
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	20-28
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Section V

Reasoned statement under Rule 86.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 99/09988 A
D2: WO 01/41536 A
D3: US 4 689 218 A
D4 EP 1 352 660 A

D1 (see example IV/12) discloses a process comprising the step of co-milling beta cyclodextrin, meloxicam and sodium carbonate under dry conditions.

D2 (see example 6) discloses a process comprising the step of co-milling celecoxib-polymer composite and sodium carbonate under dry conditions.

D3 (see example 1) and D4 (see example 4) disclose tablets comprising an NSAID and arginine.

2. The subject-matter of claim 1 is novel (Art. 33(2) PCT) since there is no disclosure in D1 and D2 of a co-milling being applied only to the active drug substance and the alkaline substance (see above under item 1). In D1 and D2 the co-milling takes place in the presence of polymeric excipients.
3. The subject-matter of independent claim 15 (product by process) is novel (Art. 33(2) PCT) since the dry co-milling of only the active drug substance and the alkaline substance leads to a product with specific characteristics; i.e. close physical contact between the drug and the alkaline substance(s) and a fast dissolution profile.
4. The subject-matter of independent claim 20 is not novel over D1 (see example

IV/12), disclosing a composition for oral administration comprising an NSAID (meloxicam), NaCO₃ and a binder (beta cyclodextrin hydrate). The dissolution characteristics are showed in Table 13. In absence of proof to the contrary, it cannot be excluded that the formulation according to said example fulfils the dissolution profile defined in present claim 20; in particular since D1 is concerned with the problem of improved solubility (see also below in Section VIII).

5. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. example IV/12 and Table 13) a process from which the subject-matter of claim 1 differs in that the dry co-milling is applied only to the active drug substance and the alkaline substance. Hereby close physical contact is obtained and formation of unstable amorphous drug is avoided. Consequently, stable formulations with fast dissolution properties are obtained. There was no hint in D1 (alone or in combination with any of the other cited documents) to this problem and its solution. Therefore, the subject-matter of claims 1-19 is considered to involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).
6. Independent claim 20 does not contain the above-mentioned feature concerning dry co-milling. Hence, at present the subject-matter of claim 20 is not considered to involve an inventive step (Art. 33(3) PCT). Furthermore, the applicant's attention is drawn to Rule 13.1 PCT, requiring a single general inventive concept.
7. A positive international preliminary report for the subject-matter of the dependent claims 21-28 can only be established when they refer to an independent claim which meets the requirements of the PCT.

Re Section VII

Certain defects in the International application

1. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the closest prior art (see D1) is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Re Section VIII

Certain observations on the International application

1. Claim 20 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved (a certain dissolution profile), which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

P36522PC01

1

COPY

1. A dry process for manufacturing a stable pharmaceutical composition comprising the steps of:
 - a) providing an active drug substance, which has a solubility at room temperature of less than 0.1% w/v in 0.1 N hydrochloric acid or has a pK_a value of less than 5.5; and
 - b) providing one or more alkaline substance(s); and
 - c) mixing said active drug substance and said alkaline substance(s) by co-milling without adding a liquid, wherein the co-milling is applied only to the active drug substance and the alkaline substance(s) and optionally
 - d) admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients and optionally
 - e) compressing said mixture c) or d) into a tablet.
2. The process according to claim 1, wherein the molar ratio of the active drug substance and the alkaline substance is between 1:100 and 1:1.
3. The process according to any one of the preceding claims, wherein the alkaline substance is water soluble as characterised by that 1 part of the alkaline substance is soluble in a maximum of 100 parts of water.
4. The process according to any one of the preceding claims, wherein the alkaline substance is a salt of an organic acid, a salt of an inorganic acid, an organic amine or an amino acid or a derivative thereof.
5. The process according to claim 4, wherein the alkaline substance is an amino acid or a derivative thereof.
6. The process according to claim 4, wherein the amino acid or a derivative thereof is lysine, arginine or histidine.
7. The process according to claim 4, wherein the organic acid and the inorganic acid has a pK_a in the range of 4-14.
8. The process according to claim 4, wherein the alkaline substance is a salt of an inorganic acid selected from carbonic acid or phosphoric acid.

35

P36522PC01

2

9. The process according to claim 1, wherein the active drug substance is an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.
10. The process according to claim 10, wherein the NSAID is a thiazinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.
11. The process according to claim 10, wherein the NSAID is ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tolfenamic acid or tenoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
12. The process according to claim 9, wherein the NSAID is ibuprofen or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
13. The process according to claim 1, wherein the active drug substance is bromazepam.
14. The process according to any one of claims 1-8, wherein the composition comprises paracetamol in combination with lornoxicam.
15. A pharmaceutical composition obtainable by a process as defined in any one of the claims 1-14.
16. The pharmaceutical composition according to claim 15 comprising:
 - an NSAID; and
 - an amino acid or a derivative thereof.
17. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein
 - the active drug substance is ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofen, tolfenamic acid or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
 - the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
18. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein
 - the active drug substance is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
 - the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
19. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein
 - the active drug substance is lornoxicam;
 - the alkaline substance is histidine, lysine or arginine.
20. A stable pharmaceutical composition for oral administration comprising:
 - an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof;
 - one or more alkaline substances selected from a salt containing an anion selected from CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} and a cation selected from Na^+ and K^+ ;

P36522PC01

3

- and a binder in the form of a hydrophilic polymer,

wherein the composition has an *in vitro* dissolution profile, when being subjected to dissolution test method using 0.1 N HCl equilibrated at 37 °C as the dissolution medium and USP paddle dissolution apparatus applied with a stirring rate of 50 rpm as the equipment, characterised in that at least 50% w/w of the active substance is present on dissolved form in the dissolution medium at the time point of 20 minutes after start of the dissolution testing.

21. A pharmaceutical composition according to claim 20 comprising:
one or more amino acids or a derivative thereof.
- 10 22. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the amino acid or a derivative thereof is histidine, lysine or arginine.
- 15 23. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the NSAID is amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen or dexibuprofen or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
24. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the NSAID is lornoxicam or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
- 20 25. The pharmaceutical composition according to claim 20, wherein the NSAID is lornoxicam.
26. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the NSAID is lornoxicam and wherein the amino acid or a derivative thereof is lysine.
- 25 27. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the NSAID is lornoxicam and wherein the amino acid or a derivative thereof is arginine.
28. The composition according to any one of claims 20-26, wherein the composition comprises paracetamol in combination with lornoxicam.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remite: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A		PCT	
PLOUGMANN & VINGTOFT A/S Sundtrogegade 9 DK-2400 Copenhagen DINAMARCA		NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (regla PCT Nº 71.1)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 08.11.2008	
Referencia del Solicitante o Agente 36522 PC 01		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/DK 2005/000435	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 28.06.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 28.06.2004	
Solicitante NYCOMED DANMARK APS			

1.	Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
2.	Una copia del informe - eventualmente, con los anexos correspondientes - es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3.	A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4.	RECORDATORIO Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 38 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301). Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado. Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes. El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional Europäisches Patentamt D-80299 Munich Tel. +49 89 2399-0, Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399-4485	Funcionario Apoderado Hick, Nora Tel: +49.89.2399-7736
---	---

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente 36522 PC 01	PROCEDER Ver formulario PCT/PEA/416)	
Referencia Internacional PCT/DK 2005/000435	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 28.06.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 29.06.2004
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. A61K9/20, A61K31/542, A61K9/00		
Solicitante NYCOMED DANMARK APS		

- Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
- Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 3 hojas; aquí se trata de:
 - ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos sólo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:
 - ☒ Campo N° I Fundamento del informe
 - ☐ Campo N° II Prioridad
 - ☐ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención
 - ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
 - ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
 - ☒ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
 - ☒ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 22.09.2006	Fecha de confección de este informe 08.11.2006
Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. ++49 89 2399-0; Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399-4485	Funcionario Apoderado Hedegaard, Annette Tel: ++49 89 2399-8297

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al idioma , el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1 - 44 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 - 28 recibidas el 22.09.2006 con escrito del 22.09.2006

☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.

3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones N°:
- ☐ Ilustraciones: hoja/figura
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones N°:
- ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

Campo N° V	Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución
-------------------	---

1. Resolución

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	20-28
Actividad inventiva (IS)	SI	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	20-28
Aplicabilidad industrial (IA)	SI	Reivindicaciones:	1-28
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo N° VII	Falencias específicas de la solicitud internacional
---------------------	--

Se observaron las siguientes falencias en el formulario o en el contenido de la solicitud internacional:

Ver hoja adjunta

Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional
----------------------	---

Se hacen las siguientes observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones o de la cuestión de si las reivindicaciones están completamente apoyadas por la descripción:

Ver hoja adjunta

Con respecto a la sección V

Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99/09988 A
D2: WO 01/41538 A
D3: US 4 689 218 A
D4: EP 1 352 860 A

D1 (ver ejemplo IV/12) da a conocer un proceso que comprende la etapa de comolienda de meloxicam y carbonato de sodio en condiciones anhidras.

D2 (ver ejemplo 6) da a conocer un proceso que comprende la etapa de comolienda de una composición de polímero de celecoxib y carbonato de sodio en condiciones anhidras.

D3 (ver ejemplo 1) y D (ver ejemplo 4) dan a conocer tabletas que comprenden un NSAID y arginina.

2. El objeto de la reivindicación 1 es novedoso (artículo PCT 33(2)) porque en D1 y D2 no existe la revelación de una comolienda aplicada sólo sobre la sustancia droga activa y la sustancia alcalina (ver arriba, bajo ítem 1). En D1 y D2 la comolienda tiene lugar en presencia de excipientes poliméricos.
3. El objeto de la reivindicación independiente 15 (producto procesado) es novedoso (artículo PCT 33(2)) porque la comolienda en seco de sólo la sustancia droga activa y la sustancia alcalina resulta en un producto con características específicas; por ejemplo, contacto físico íntimo entre la(s) sustancia(s) droga y alcalina y un perfil de disolución rápida.
4. El objeto de la reivindicación independiente 20 no es novedoso con respecto a D1 (ver ejemplo IV/12), al revelar una composición para administración oral que comprende un NSAID (meloxicam), NaCO_3 y un ligante (hidrato de beta ciclodextrina). Las características de disolución se muestran en la tabla 13. En ausencia de prueba en contrario, no se puede excluir que la formulación acorde con tal ejemplo satisface el perfil de disolución definido en la presente reivindicación 20; en particular, porque D1 se refiere al problema de la solubilidad mejorada (ver también abajo, en sección VIII).
5. El documento D1, considerado el representante más relevante del estado de la técnica, da a conocer (ver ejemplo IV/12 y tabla 13) un procedimiento del cual el objeto de la reivindicación 1 difiere en que la comolienda en seco se aplica sólo a la sustancia droga activa y a la sustancia alcalina. Con esto se produce el contacto físico íntimo y se evita la formación de droga amorfa inestable. Se obtienen, en consecuencia, formulaciones con propiedades de disolución rápida. No hay indicación en D1 (sólo o en combinación con cualquiera de los otros documentos mencionados) sobre este problema y a su solución. En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-19 involucra una actividad inventiva (artículo PCT 33(3)).
6. La reivindicación independiente 20 no contiene el atributo mencionado arriba y concerniente a la comolienda en seco. En consecuencia, se considera en la actualidad que el objeto de la reivindicación 20 no involucra una actividad inventiva (artículo PCT 33(3)).
7. Un informe preliminar internacional positivo para los objetos de las reivindicaciones dependientes 21-28 sólo puede ser confeccionado cuando ellos se refieren a reivindicaciones independientes que cumplen los requisitos del PCT.

Con respecto a la sección VII

Falencias específicas de la solicitud Internacional

1. Contrariamente a los requisitos de la regla PCT 5.1(a)(II), el estado de la técnica más cercano (ver D1) no es mencionado en la descripción ni está identificado en este documento.

Con respecto a la sección VIII

Observaciones específicas a la solicitud Internacional

1. La reivindicación 20 no cumple los requisitos del artículo PCT 6 en la cuestión de no estar definida claramente la protección requerida. La reivindicación intenta definir el objeto en términos del resultado a obtener (un cierto perfil de disolución), lo que más que nada lleva a una declaración del problema subyacente sin proveer los atributos técnicos necesarios para conseguir este resultado.

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso de elaboración en seco de una composición farmacéutica estable que comprende las etapas de:
 - a) proveer una droga activa, con una solubilidad a 5 temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y
 - b) proporcionar una o más sustancias alcalinas; y
 - c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia 10 alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido, donde dicha molienda conjunta se realiza sólo sobre la droga activa y la sustancia alcalina(s); y, opcionalmente
 - d) mezclar uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y, opcionalmente
 - e) comprimir la mezcla c) o d) en tabletas.
- 15 2. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde la relación molar entre la droga activa y la sustancia alcalina comprende entre 1:100 y 1:1.
3. El proceso acorde con cualquiera de las 20 reivindicaciones precedentes, donde la sustancia alcalina es soluble en agua, en donde 1 parte de dicha sustancia alcalina es soluble en un máximo de 100 partes de agua.
4. El proceso acorde con cualquiera de las 25 reivindicaciones precedentes, donde dicha sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico, un ácido inorgánico, una amina orgánica o un aminoácido o un derivado del mismo.

5. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicha sustancia alcalina es un aminoácido o un derivado del mismo.
6. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina, arginina o
- 5 histidina.
7. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde el ácido orgánico y el ácido inorgánico poseen un valor de pKa en el rango de 4-14.
8. El proceso acorde con la reivindicación 4, donde dicha
- 10 sustancia alcalina es una sal de un ácido inorgánico seleccionado entre ácido carbónico o ácido fosfórico.
9. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde dicha droga activa es una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o una prodroga de la misma.
- 15 10. El proceso acorde con la reivindicación 9, donde dicha NSAID es una tiazin-carboxamida o una sal aceptable para uso farmacéutico o una prodroga de la misma.
11. El proceso acorde con la reivindicación 9, donde dicha NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam,
- 20 piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.
12. El proceso acorde con la reivindicación 9, donde dicha NSAID es ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.
- 25 13. El proceso acorde con la reivindicación 1, donde dicha

droga activa es bromazepam.

14. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde dicha composición comprende paracetamol en combinación con lornoxicam.

5 15. Una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 15 que comprende:

- 10 - una NSAID; y
 - un aminoácido o un derivado del mismo.

17. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 15, donde

- la droga activa es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam,
15 meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos;

 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

20 18. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 15, donde

 - la droga activa es lornoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo;

 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o
25 arginina.

19. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 15, donde

- la droga activa es lornoxicam;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o
5 arginina.

20. Una composición farmacéutica estable de administración oral que comprende:

- una NSAID o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de las mismas;

10 - una o más sustancia alcalinas seleccionadas entre una sal que contiene un anión seleccionado entre CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado entre Na^+ y K^+ ;

- y un aglutinante en la forma de un polímero hidrofílico,

15 donde la composición posee un perfil de disolución in vitro, al someterse a un método de prueba de disolución empleando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como medio de disolución y un aparato de disolución de paletas USP II con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado por
20 cuanto al menos 50% p/p de la sustancia activa se encuentra disuelta en el medio de disolución a los 20 minutos luego de comenzar la prueba de disolución.

21. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 20 que comprende:

25 uno o más aminoácidos o derivados de los mismos.

22. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 21, donde dicho aminoácido o derivado del mismo es histidina, lisina o arginina.

23. La composición farmacéutica acorde con la
5 reivindicación 20, donde dicha NSAID es ampiroxica, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga de los mismos.

24. La composición farmacéutica acorde con la
10 reivindicación 20, donde dicha NSAID es lornoxicam o una sal aceptable para uso farmacéutico o prodroga del mismo.

25. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 20, donde dicha NSAID es lornoxicam.

26. La composición farmacéutica acorde con la
15 reivindicación 21, donde dicha NSAID es lornoxicam y donde dicho aminoácido o derivado del mismo es lisina.

27. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 21, donde dicha NSAID es lornoxicam y donde dicho aminoácido o derivado del mismo es arginina.

20 28. La composición acorde con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, donde la composición comprende paracetamol en combinación con lornoxicam.

177
178

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 077599 (22) Fecha de solicitud: 26/01/2007 (30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País PA 2004 28/08/2004 DK 01021		(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) NYCOMED DANMARK APS (72) Inventor(es) POUL BERTELSEN (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/08/2005 N° de solicitud PCT/DK2005/000435		(87) Publicación internacional Fecha: 05/01/2006 N° publicación: WO 2006/000228 A2	
(54) Título: ELABORACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION RAPIDA DE DROGAS INSOLUBLES EN AGUA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS OBTENIDAS POR EL PROCESO DE LA INVENCION			

Reivindicación(es):

Un proceso de elaboración en seco de una composición farmacéutica estable que comprende las etapas de:

- a) proveer una droga activa, con una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o con un valor de pK_a menor que 5,5; y
- b) proporcionar una o más sustancias alcalinas; y
- c) mezclar dicha droga activa y dicha sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido, donde dicha molienda conjunta se realiza sólo sobre la droga activa y la sustancia alcalina (a); y, opcionalmente
- d) mezclar uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico; y, opcionalmente
- e) comprimir la mezcla c) o d) en tabletas.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

Plougmann & Vingtoft

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
Post Office Box 831
DK-2400 Copenhagen Ø
DANEMARK

- 4 AUG. 2005

NW/COU

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 26 July 2005 (26.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference 36522 PC 01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2005/000435	International filing date (day/month/year) 28 June 2005 (28.06.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 29 June 2004 (29.06.2004)
Applicant NYCOMED DANMARK APS et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
29 June 2004 (29.06.2004)	PA 2004 01021	DK	15 July 2005 (15.07.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Alicia OLAIZ

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Telephone No. +41 22 338 9288

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CI27C87C

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

PLOUGMANN & VINGTOFT AS
Sundtrogade 9
Post Office Box 831
DK-2400 Copenhagen S
Dinamarca

Fecha de envío (día/mes/año): 28 de julio de 2005 (28.07.2005)	
Referencia del solicitante o del agente: no disponible 36522 PC 01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/DK 2005/000435	Fecha de presentación (día/mes/año): 28 de junio de 2005 (28.06.2005)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año):	Fecha de prioridad (día/mes/año): 28 de junio de 2004 (28.06.2004)
Solicitante: NYCOMED DANMARK et al.	

- Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad se reclama. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).
- (si corresponde) Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, a la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17.1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.
- (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b)). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en accordance con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá una copia del documento a las oficinas designadas, para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un plazo razonable con las circunstancias.

Fecha de Prioridad

Solicitud de Prioridad

País u Oficina Regional
u Oficina receptora del PCTFecha de Recepción o del
Documento de Prioridad28 de junio de 2004
(28.06.2004)

PA 2004 01021

DK

15 de julio de 2005
(15.07.2005)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Alicia OLAIZ
Facsimil N°: (41-22) 338 82.70 Formulario PCT/IB/304 (enero 2004)	Facsimil N° (41-22) 338.71.30 Teléfono N°: +41-22 338 8288

CIZ7C87C



Industria y Comercio

SUPERINTENDEN

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fdo B

Fecha:

26 - ene - 7

172.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS

REFERENCIA	Radicación No.	7 7599
	Solicitud internacional	PCT/DK2005/000435
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2578

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENEA CESPEDOS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 FEB. 2007 lerazo