

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-007599- -00017-0000

Fecha: 2010-11-24 17:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Expediente: 07.007.599

Titular: NYCOMED DANMARK APS.

Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de **NYCOMED DANMARK APS.**, por medio del presente memorial acudo a la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** al Oficio de Requerimiento No. 8982, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD

Con el fin de superar las objeciones que por claridad planteo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por veinticuatro (24) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones, las cuales permiten establecer con precisión el alcance de la materia reivindicada. A saber:

- i.El término “sustancia alcalina” se ha definido por su naturaleza química de acuerdo con la descripción de la Tabla 1 del pliego descriptivo.
- ii.Teniendo en cuenta las sustancias activas descritas y ejemplificadas en el pliego descriptivo, el término “droga activa” fue definido como tiazincarboxamida.
- iii.Por su parte, los términos “opcionalmente” y “una o más” ha sido eliminado del actual pliego reivindicatorio.

iv. Como resultado las definiciones introducidas en las actuales reivindicaciones, los términos “sal de ácido orgánico”, “sal de ácido inorgánico”, “amina orgánica”, “aminoácidos o derivado de los mismos”, “AINES” o “polímero hidrofílico” entre otros, han sido eliminados.

v. Finalmente, el título de la invención se ha modificado a “Un proceso para la elaboración de composiciones farmacéuticas de liberación rápida de fármacos insolubles en agua y composiciones farmacéuticas obtenidas por dicho proceso”.

Me permito anotar que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario limitan la misma, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. En consecuencia, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos de los artículos 30 y 34 de la D.486.

Así las cosas, las modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad planteó su Despacho, puesto que el mismo define de manera clara y concisa las etapas y parámetros operativos esenciales del proceso de la presente invención de conformidad con el artículo 14 de la D. 486.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador acepte las modificaciones propuestas y proceda con el respectivo estudio de patentabilidad.

NIVEL INVENTIVO

El Despacho considera que puesta que D1 - D3 y D2 - D3 divulgan previamente procesos de preparación de formulaciones de liberación rápida, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de la presente solicitud; de manera que para una persona versada en la materia sería obvio combinar estos documentos, por lo cual puede no haber nivel inventivo.

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el

estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que **dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema**¹. Así **los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes** para estos efectos, en la medida que no harían parte del estado del arte ni del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

Establece el artículo 18:

“Art. 18

Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Con respecto a lo anterior, es importante definir los conceptos de aquello que es obvio y evidente.

Según la jurisprudencia del Tribunal, es obvio “*aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”*”.² Por otro lado, el Tribunal define aquello que es evidente como “*la certeza clara y manifiesta de lo que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda*”.³

Así, los conceptos de obvio y evidente están asociados al hecho de que la solución propuesta por la invención de mi representada se encuentre enseñada o sugerida en el estado del arte, y mas precisamente en la combinación de D1 - D3 y D2 - D3.

¹ Oficinas de Patentes de los Países Miembros de la Comunidad Andina, OMPI, IMPI, IEPI, BID. **“MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA”**. Quito, Ecuador 2004. Pág. 76 -82.

² Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

³ Ibidem.

PRIETO & CARRIZOSA
ABOGADOS

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 y los conceptos expuestos por el Manual Andino y el Tribunal Andino procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de D1 - D3 y D2 - D3, por cuanto (i) el problema técnico que pretenden resolver dichos documentos diverge de aquel propuesto por mi representado y no obstante lo anterior (ii) las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto técnico inesperado.

Así bien, el problema técnico objetivo de la presente invención consiste en proveer una composición para administración oral con una droga de baja solubilidad bajo condiciones ácidas (ej. AINES), donde dicha composición posee propiedades de disolución mejoradas bajo condiciones acídicas, así como una vida útil de almacenamiento mejorada.

Este problema objetivo se soluciona mediante un proceso de elaboración en donde la droga es co-molida bajo condiciones secas con una o más sustancias alcalinas a una relación molar entre 1:100 y 1:1, que resulta en una composición estable con propiedades de disolución mejorada en fluido gástrico.

D1 revela un método para la preparación de un producto de liberación rápida que comprende en *la primera etapa* la mezcla de una sustancia terapéuticamente activa (por ejemplo loroxicam o ibuprofeno entre otros) con a) una sustancia alcalina (por ejemplo carbonato de sodio y fosfato de calcio) y b) una carga que tiene características aglomerantes y opcionalmente c) otros excipientes, para obtener una mezcla de material en polvo, en donde el perfil de disolución del producto final corresponde al de la presente solicitud.

Así, el procedimiento descrito por D1 comprende las siguientes etapas:

1. Mezclar una sustancia activa con una sustancia alcalina un relleno con propiedades aglomerantes y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo,
2. Contactar la mezcla en polvo con un medio acuoso para obtener un polvo húmedo.
3. Secar el polvo húmedo a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente hasta que el contenido de agua en le polvo es de a lo sumo 5% p/p para obtener una primer mezcla particulada,

4. Tamizar la primer mezcla particulada del paso anterior,
5. Opcionalmente adicionar un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una segunda mezcla particulada,
6. Opcionalmente, comprimir la segunda mezcla particulada en tabletas, y
7. Opcionalmente, revestir las tabletas así obtenidas.

El procedimiento de D1 no describe ni sugiere la posibilidad de una co-molienda del ingrediente activo junto con una sustancia alcalina donde la relación molar entre ambos ingredientes es de 1:100 a 1:1, como ocurre en la presente invención. Adicionalmente, en la presente solicitud la etapa de co-molienda se efectúa en ausencia de agua es decir, en condiciones anhidras.

Por consiguiente, las enseñanzas de la presente solicitud son contrarias a las declaradas en las etapas 2 y 3 y el párrafo [0044] de D1, donde se menciona que la velocidad de disolución óptima no se logra si la sustancia activa y la sustancia alcalina son procesadas bajo condiciones que no involucren un contacto acuoso entre los dos componentes (es decir, bajo condiciones anhidras).

Por lo tanto, partiendo de las enseñanzas de D1, el técnico medio en la materia no encontraría motivación alguna para eliminar la etapa en la que los polvos conteniendo la sustancia activa y la sustancia alcalina son puestos en contacto con un medio acuoso.

En consecuencia, D1 no enseña o sugiere el proceso de la presente invención por el cual el contacto entre la sustancia activa y la sustancia alcalina se lleva a cabo mediante una co-molienda en condiciones libres de líquidos tal como agua, con la expectativa de lograr un perfil de disolución adecuado como el descrito en la presente solicitud.

En este sentido, llamamos la atención del señor examinador al ejemplo 9 del pliego descriptivo de la presente solicitud, donde se mide el *efecto de la exclusión de la granulación húmeda en el proceso de elaboración realizado por lo demás de acuerdo con la publicación D1 (EP 1109534 equivalente al documento US 6713089)*.

En este ejemplo se demuestra que llevando a cabo el procedimiento descrito por D1 en condiciones anhidras, el porcentaje de disolución de Lornoxicam después de 20 min fue del 31, 3%, lo cual demuestra que el resultado de la disolución de las tabletas obtenidas al

eliminar la etapa de granulación húmeda es menor al 50%, disolución claramente no satisfactoria.

Por lo tanto, se concluye que el procedimiento de D1 requiere como etapa esencial la etapa de granulación húmeda para alcanzar un perfil de disolución aceptable, lo cual demuestra que el procedimiento reivindicado en la presente solicitud es completamente diferente al descrito en D1, toda vez que la etapa de co-molienda que se lleva a cabo en condiciones anhidras, siendo esencial para la presente invención es contraria a lo sugerido por dicha anterioridad y permite obtener resultados inesperados con respecto de la citada referencia.

D2 revela composiciones farmacéuticas de meloxicam preparadas por modificación de la estructura cristalina de la droga en donde dichas composiciones muestran un comportamiento de disolución mejorado sobre un amplio rango de pH.

Adicionalmente, D2 enseña que la adición de ciclodextrina resulta en una mejora de la solubilidad y biodisponibilidad (ver página 4, párrafo 5) y no revela composiciones farmacéuticas para la administración oral, ni composiciones estables con el perfil de disolución específico que revela la presente invención

El ejemplo IV/12 revela una base para crema oftálmica que comprende una molienda seca de 53,14 g de droga (aprox. 0,1 mol (meloxicam: 351 g/mol)), 0,5 g de alcali (aprox. 0,005 mol (carbonato de sodio: 106 g/mol)), con excipientes (β -ciclodextrina) para obtener una composición amorfa granular de flujo libre, lo cual es evidentemente que es menos estable que una composición con estructura cristalina predominante como la reivindicada por la presente invención.

Nótese que la relación molar entre la droga y la sustancia alcalina es aproximadamente 20:1, por lo cual, el ejemplo IV/12 no revela una relación molar entre droga y sustancia activa entre 1:100 y 1:1, siendo esta una característica técnica esencial de la invención de mi representada.

Por su parte, el ejemplo V/4 comprende altas cantidades de parafina y cera de abeja (cera flava), las cuales no son adecuadas para la administración oral.

Adicionalmente, D2 se relaciona con un método que comprende la molienda seca de una droga activa y una sustancia alcalina. Más aún, se revela composiciones de AINES con solubilidad y biodisponibilidad mejorada.

La diferencia técnica entre la nueva reivindicación 1 y D2 consiste en que dicho documento no revela un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral con una rápida disolución en fluido gástrico en donde la relación molar entre la droga y la sustancia alcalina se encuentra en el rango entre 1:100 y 1:1.

En su efecto, los ejemplos IV/12 y V/4 en D2 revelan una composición oftálmica amorfa en donde la relación molar entre la droga y la sustancia alcalina es aproximadamente 20:1.

El efecto técnico conferido por esta diferencia reside en que la co-molienda seca de cantidades relativamente grandes de sustancia alcalina con un ingrediente activo poco soluble, en donde la relación molar de sustancia alcalina es al menos 1:1, resulta en la creación de un “micro-ambiente alcalino” para el ingrediente activo con baja solubilidad en ácido, proporcionando un contacto físico cercano entre la droga y la sustancia alcalina.

Los inventores de la presente invención han observado que este incremento local en pH resulta en una disolución mejorada de la droga bajo las condiciones acídicas que tienen lugar en el estómago (véase memoria descriptiva y ejemplos de la presente solicitud).

Más aún, el contacto físico cercano entre la droga y la sustancia alcalina resulta en la mejoría en la estabilidad del producto, es decir, las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una vida útil mejorada comparada con las composiciones del arte previo (véase ejemplo 10).

Nótese que D2 no solo revela una relación muy baja de AINES:sustancia alcalina (20:1), sino que adicionalmente no provee ninguna indicación relativa a que la disolución y vida útil de una composición oral puede ser obtenida incrementando esta relación en 20 veces con relación al procedimiento de co-molienda seca.

En efecto, las enseñanzas derivadas de D2 indican que la adición de polisacáridos o oligosacáridos (en particular, ciclodextrina) es necesaria para arribar a una composición con características de disolución buenas, ya que cada ejemplo de D2 cita un oligo o polisacárido

como un ingrediente de la formulación. Más aún, un técnico medio en la materia sabe que la beta-ciclodextrina es un oligosacárido ampliamente utilizado para mejorar la disolución y biodisponibilidad de drogas.

Así, las enseñanzas de D2 se dirigen a que las propiedades de disolución mejoradas de la composición en el ejemplo IV/12 son causada por la presencia de la ciclodextrina y no por la presencia de una sustancia alcalina.

Más aún, basándose en los ejemplos de D2, parece que la adición de menores cantidades de sustancia alcalina es completamente opcional y no es un componente que se toma en consideración con respecto a la obtención de composiciones estables con propiedades de disolución mejoradas.

Asimismo, no hay indicación en D2 de que la sustancia alcalina debería estar presente en el paso de co-molienda cuando se manufactura la formulación. En efecto, en varios ejemplos (incluido el ejemplo V/2, el cual se relaciona con tabletas de liberación inmediata, es decir, una formulación oral) el meloxicam es co-molido con el oligosacárido o polisacárido, y si una sustancia alcalina se adiciona, ésta es incorporada luego del paso de co-molienda.

Por consiguiente, D2 enseña que el oligosacárido y/o polisacárido es el ingrediente clave en las formulaciones reivindicadas, responsable de mejorar la disolución.

De esta manera, el técnico medio en la materia no encontraría en D2 ninguna sugerencia que indique que la relación molar entre AINES y la sustancia alcalina es importante para lograr una disolución mejorada de formulaciones orales estables. En la misma medida, el técnico tampoco entendería la importancia de asegurar que la sustancia alcalina esté presente en el paso de co-molienda de acuerdo con la presente invención, toda vez que el ejemplo V/2 de D2 provee una enseñanza contraria a la reivindicada.

En consecuencia, el técnico medio en la materia, que intenta resolver el problema de disolución con AINES, creería a partir de D2, que el uso de oligosacáridos y/o polisacáridos resuelve el problema y no estaría motivación a investigar si alguna relación molar particular AINES:sustancia alcalina mejora la disolución de AINES y su estabilidad.

De hecho, las enseñanzas de D2 indican lo contrario respecto a lo reivindicado en la presente invención, ya que el ejemplo IV/12 resulta en la formación de una composición con una estructura amorfa menos estable.

Así, D2 solo o en combinación con D1 no provee ningún incentivo o sugerencia acerca de la materia definida en la nueva reivindicación 1.

D3 revela una forma de dosificación sólida de liberación inmediata de un inhibidor de trombina así como un proceso para su manufactura.

El inhibidor de la trombina, que se utiliza en la formulación de la presente invención es un fármaco de bajo peso molecular con una solubilidad dependiente del pH. Se caracteriza por una baja solubilidad a pH básico que es considerablemente mayor en la forma protonada a pH ácido.

Por lo tanto, el objeto de D3 es proporcionar una nueva formulación farmacéutica que comprende inhibidores de la trombina a base de péptidos de bajo peso molecular, formulados como IR-tableta sin o con muy poca dependencia de la disolución del pH.

Como se puede apreciar, el problema técnico planteado por este documento es muy diferente al propuesto por la presente invención, el cual tiene por finalidad proveer un proceso de preparación de una formulación oral de rápida disolución en el fluido gástrico de una droga estable que tiene una solubilidad menor que 0,1% p/v en 0,1 N ácido clorhídrico.

Por otro parte, el principio activo de D3 (inhibidor de trombina) es claramente muy diferente a los compuestos de tiazincarboxamida de la presente invención, no solo desde el punto de vista estructural sino desde el punto de vista de su solubilidad. En efecto, al contrario de dichos compuestos, los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad muy baja a pH ácidos, la cual se incrementa al aumentar el pH (pH alcalino) en presencia de una sustancia alcalina.

Según el pliego descriptivo, las formulaciones de D3 se pueden preparar, ya sea por compresión directa o mediante la técnica de granulación húmeda.

En la compresión directa el inhibidor de trombina de bajo peso molecular se mezcla con materiales de relleno y si es necesario el disgregante. Esta composición se mezcla con el lubricante y se comprime para obtener tabletas.

En la granulación húmeda, el inhibidor de trombina de bajo de peso molecular se mezcla con un material de relleno y si es necesario un disgregante. La mezcla se humedece con un disolvente adecuado en el que un aglutinante puede ser disuelto. Después de secar el granulado, se muele, se mezcla con el lubricante y se comprime para obtener tabletas.

D3 no enseña llevar a cabo un proceso de co-molienda seca de cantidades relativamente grandes de sustancia alcalina con un ingrediente activo poco soluble, en donde la relación molar de sustancia alcalina es al menos 1:1, creando un “micro-ambiente alcalino” para el ingrediente activo con baja solubilidad en ácido, proporcionando un contacto físico cercano entre la droga y la sustancia alcalina con la consecuente mejora en la solubilidad de la misma.

A partir de las enseñanzas de D3, el técnico medio en la materia no se vería motivado a mezclar profundamente el inhibidor de trombina con una sustancia alcalina buscando mejorar su perfil de disolución, sabiendo que dicho principio activo exhibe una muy baja solubilidad a pH alcalinos.

En consecuencia, respetuosamente pongo de presente que esta referencia es completamente irrelevante para la presente invención, ya que no trata del mismo problema técnico planteado, así como tampoco enseña o sugiere nada respecto de la solución propuesta a dicho problema técnico, tal como se define por el Manual Andino.

Por lo tanto, si el objetivo de citar esta referencia es demostrar que la compresión directa es una técnica ampliamente conocida en el arte previo, respetuosamente deseo señalar que mi mandante es conciente de ello.

Por el contrario, la presente invención no pretende proteger por una técnica convencional, sino un procedimiento novedoso e inventivo que resuelve un problema técnico específico que el arte previo citado no ha resuelto en la manera propuesta por la presente invención.

Finalmente, deseamos señalar que la importancia de la co-molienda se resalta reiteradamente en el pliego descriptivo de la presente invención, por ejemplo:

- (i) Página 7 donde se indica que sorpresivamente, el presente proceso de molienda conjunta proporciona una estabilidad significativamente mejorada a pesar del contenido de agua;
- (ii) Página 13 donde se indica que muy sorpresivamente, el proceso de molienda conjunta da como resultado un producto con una estabilidad significativamente mejorada sin importar el contenido de agua;
- (iii) Página 14 donde se dice que 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, y

- (iv) Páginas 35 a 39 donde se detallan las distintas técnicas de co-molienda o molienda conjunta.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en D1 - D2 con respecto a al procedimiento aquí reivindicado en donde la droga es co-molida bajo condiciones secas con una o más sustancias alcalinas a una relación molar entre 1:100 y 1:1, que resulta en una composición estable con propiedades de disolución mejorada en fluido gástrico; se puede concluir, que D1 - D2 (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

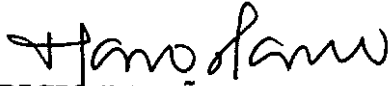
ANEXOS

- i. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por veinticuatro (24) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a la Sra. Jefe de la División de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y

documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De la señora Jefe de la División de Nuevas Creaciones,



MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. 73583 del C.S. de la J.

N/Ref: 60898

PC-503341

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución en el fluido gástrico que comprende una tiazincaboxamida que tiene una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en 0,1 N de ácido clorhídrico o un valor de pKa de menos que 5,5, caracterizado porque comprende las etapas de:
 - a) proporcionar la tiazincaboxamida; y
 - b) proporcionar una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, fosfato ácido de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, maleato de sodio, fumerato de sodio, hidroxilamina, dietilamina, trietilamina hidrazina, codeína, lisina, arginina e histidina; y
 - c) mezclar dicha tiazincaboxamida y dicha sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido; y
 - d) mezclar excipientes farmacéuticamente aceptables; y
 - e) comprimir dicha mezcla c) o d) en forma de una tableta; ydonde la relación en peso de dicha tiazincaboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque el paso c) de molienda conjunta se aplica únicamente a la tiazincaboxamida y la sustancia alcalina.
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque el proceso se lleva a cabo bajo condiciones secas excluyendo el uso de líquidos.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque la relación molar entre la tiazincaboxamida y la sustancia alcali-

na comprende entre 1:100 y 1:10.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado la relación molar entre la tiazincaboxamida y la sustancia alcalina comprende entre 1:10 y 1:40 y en donde dicha tiazincaboxamida es lornoxicam.
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque 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.
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque la tiazincaboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxiam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal farmacéutica mente aceptable los mismos.
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque dicha molienda conjunta se lleva a cabo usando una compactadora de rodillo.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque dicha molienda conjunta se lleva a cabo usando un molino de bolas.
10. Una composición farmacéutica obtenida mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizada porque comprende una tiazincaboxamida y una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por histidina, lisina o arginina.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 caracteri-

zada porque dicha tiazincaboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexubuprofen o una sal farmacéuticamente aceptable las mismas y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizada porque la tiazincaboxamida es lornoxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizada porque la tiazincaboxamida es lornoxicam; y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.

14. La composición farmacéutica estable obtenida por el proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque comprende una tiazincaboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, fosfato ácido de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, maleato de sodio, fumerato de sodio, hidroxilamina, dietilamina, trietilamina hidrazina, codeína, lisina, arginina e histidina; y un aglutinante seleccionado del grupo formado por derivados de celulosa, sacarina y povidona; y donde la relación en peso de dicha tiazincaboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1.

15. La composición farmacéutica estable obtenida por el proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque comprende una tiazincaboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una sus-

tancia alcalina que se selecciona del grupo formado por lisina, arginina e histidina; y donde la relación en peso de dicha tiazincaboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 caracterizada porque dicha tiazincaboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 caracterizada porque dicha tiazincaboxamida es lornoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizada porque dicha tiazincaboxamida es lornoxicam y donde dicha sustancia alcalina es lisina.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizada porque tiazincaboxamida es lornoxicam y donde dicha sustancia alcalina es arginina.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19 caracterizada porque la composición comprende un opioide o triptan en combinación con lornoxicam.

21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 20 o el proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la tiazincaboxamida lornoxicam.

22. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 21 caracterizada porque cada composición comprende 4-12 mg de lornoxicam.
23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 22 caracterizada porque dicha composición está en la forma de una tableta comprimida.
24. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-23 o el proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque la relación molar de Lornoxicam y la sustancia alcalina está comprendida entre 1:100 y 1:10.