



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-9860

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Proceso para la preparación de un compuesto
de inclusión Piroxicam: Beta - ciclodextrina

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 47/48
A61P 19/02

71. SOLICITANTE

Chiesi Farmaceutici SPA.

DOMICILIO

Parma Italia

74. APODERADO

D. Lic. María Rodríguez D'Alenar

22. BOGOTÁ, D. C.,

Enero 30/07.

FW 02-03-2007

Podar, Cusón, Anexos

Acta número de Ejecución de la

(FORMA P-10)

SS

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

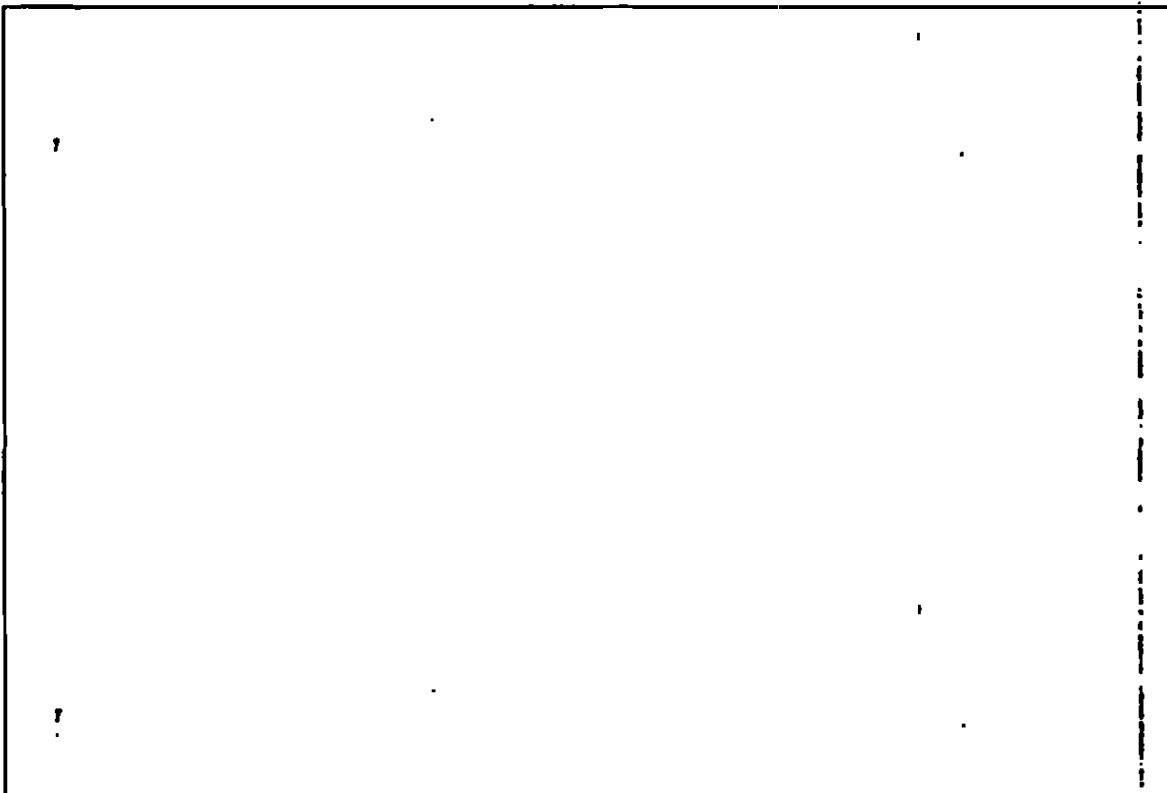
1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. Dirección: Via Palermo, 26/A, I-4310 Parma, Italia Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia Lugar de constitución: Italia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. PIGHI, Roberto; 2. FJORDGAARD ANDERSEN, Søren Dirección: Todos los anteriores: Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, Italianos		
5) PCT (86)			
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008105 Fecha: Julio 26, 2005			
Publicación Internacional No. WO2005/013039 A2 Fecha: Febrero 9, 2006			
6) Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO DE INCLUSIÓN PIROXICAM: BETA-CICLODEXTRINA			
7) Clasificación Internacional: A61K 47/48 <i>A61P 19/02</i>			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Europea	Agosto 2, 2004	04018261.0
9) Comprobante de pago N°.			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página			

10)

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
☒ Poderes, si fuera el caso
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
☐ Declaraciones
☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
☒ Copia del examen preliminar 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 12 x 12 y 6 x 6 cm
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐ Otros:

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RUC: 07-009880-00000-0000
FIC: 2001-02-01 15:27:10 Usp. 2001 NUEVA LEY
TEL 11 PATENTE
CIV: 8/01 FASE NACIONAL
AG: 411 PRESENTACION FIC: 00

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 2,372
FECHA : ENERO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGC	FECHA PGO	Vr. PAGO
NOVAMED S.A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50963933	11/01/2007	11,998,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENT:STICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
30001-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/013039 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/008105

(22) International Filing Date: 26 July 2005 (26.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04018261.0 2 August 2004 (02.08.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): CHIESI
FARMACUTICI S.P.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A,
I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PIGHI, Roberto
[IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
FJORDGAARD ANDERSEN, Søren [DK/IT]; Via
Palermo, 26/A, 43100 Parma (IT).

(74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al.; Bianchetti Bracco Mi-
noja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, 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, MY, 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, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A PROCESS FOR THE PREPARATION OF A FIROXICAM: BETA CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND

(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of an inclusion compound of firoxicam with β -cy-
clodextrin by spray-drying, applicable on a pilot or industrial scale. The obtained product have optimal physico-chemical character-
istics as well as technological and biopharmaceutical properties and it is suitable for preparing solid pharmaceutical compositions
for the oral administration.

WO 2006/013039 A2

✓

A PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM: BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND

The present invention relates to a process for the preparation of an inclusion compound of piroxicam with β -cyclodextrin by spray-drying, applicable on a pilot or industrial scale.

More particularly, the present invention is directed to a process for the preparation of 1:2.5 piroxicam: β -cyclodextrin inclusion compound provided with optimal physico-chemical characteristics as well as technological and biopharmaceutical properties for preparing solid pharmaceutical compositions for the oral administration.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Piroxicam is a compound belonging to the class of the Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) widely applied in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, acute pain in musculoskeletal disorders, post-operative and post-traumatic pain and dysmenorrhoea.

Piroxicam is poorly soluble in water (0.003% at pH 5, 37°C) and exhibits a low surface wettability (water contact angle 76°) and a high crystal lattice energy as demonstrated by its melting point (198-200°C).

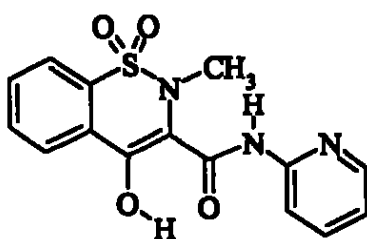
Since piroxicam molecule exhibits good membrane permeation characteristics, its low solubility is responsible for the slow dissolution rate in the gastro-intestinal fluids, which in turn results in slow absorption and delay in the onset of action.

Slow dissolution can also exacerbate local side effects associated to the drug (e.g. gastric irritation).

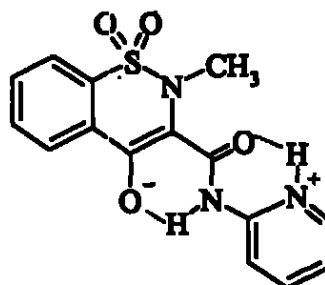
The handling of piroxicam is complicated due to its possible tautomeric switches and polymorphism. Said molecule can indeed exist in two polymorphic forms α and β , which have the same intramolecular structure

CONFIRMATION COPY

EZE (I) but different intra- and intermolecular hydrogen bond interactions and in the pseudopolymorph which is the hydrate of the zwitter-ionic form ZZZ, one of the possible resonance forms of which is represented by formula (II)



(I)



(II)

An efficient method for overcoming the problems related to the low solubility of piroxicam relies on the preparation of inclusion complexes with cyclodextrins as claimed in EP 153998. Hereinafter, the terms complexes, inclusion complexes and inclusion compounds are used as synonyms.

Cyclodextrins (CDs) are natural cyclic oligosaccharides having a torus-like macro-ring shape obtained by enzymatic degradation of starch. The three major cyclodextrins consist of 6(α), 7(β) or 8(γ) (1 $\rightarrow$ 4) D-glucopyranosidic units. Among them, β CD turned out to be the most useful for complexing piroxicam.

The solubilisation kinetic in water of piroxicam, released from the inclusion complex with β -cyclodextrin in the preferred molar ratio of 1 to 2.5, is the fastest of any other piroxicam obtained through any technological modification of the crystalline form known so far.

For solubilisation kinetic we mean the time to reach the highest concentration of dissolved piroxicam after dispersion in water of the inclusion complex in the form of a powder.

The 1:2.5 piroxicam: β -cyclodextrin inclusion complex (in the following 1:2.5 P β CD), having the molecular formula $C_{15}H_{13}N_3O_4S \cdot 2.5 C_{42}H_{70}O_{35}$ and a

7

molecular weight of 3168.912, has been also referred to as CHF 1194.

The 1:2.5 P β CD inclusion compound, like piroxicam, exhibits anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties. As analgesic drug, it is indicated for the treatment of diseases such as dental pain, post-traumatic pain, headache and dysmenorrhoea. It is administered by oral route in the form of tablets or granules, preferably tablets.

Pre-clinical and clinical studies have demonstrated that the oral absorption of piroxicam, from 1:2.5 P β CD tablets and granules is faster and more efficient than that from piroxicam capsules.

In particular, the bioavailability of the active ingredient in terms of rate as well as of extent of absorption in the first two hours is significantly enhanced.

As a consequence of the faster absorption the onset of action of piroxicam from the 1:2.5 β CD complex is more rapid making the product particularly effective as analgesic. It has been observed that to ensure the best performances in terms of dissolution rate and hence rapid absorption of piroxicam following the administration of 1:2.5 P β CD tablets, the powdery raw material should be able to produce after dispersion in water a concentration of dissolved piroxicam equal to or higher than 0.4 g per 100 ml (0.4% w/v) within the first 15 minutes.

The successful results achieved with the use of cyclodextrins rely on the fact that, through complexation, it is possible to obtain a stable amorphous structure; since the amorphous form has a larger surface area and its lattice energy is much less than in crystals, both wettability and aqueous solubility of piroxicam are increased. Amorphous piroxicam as such is, indeed, a metastable form which crystallises within few hours. Moreover, it has also been demonstrated by Raman studies that piroxicam, in the β -cyclodextrin inclusion compound, assumes a zwitter-ionic structure with positive and

8

negative charges delocalized similar to that of the hydrate pseudopolymorph (II). This structure is stabilized due to the chemical interaction with β -cyclodextrin via electrostatic and hydrogen bonds. The dipolar character of the zwitter-ionic structure improves the solubilisation kinetics and instant
5 solubility of piroxicam.

Since the solubilisation kinetic in water of piroxicam also depends on the intramolecular structure assumed by piroxicam in the 1:2.5 P β CD inclusion compound, the relevant manufacturing process should be able to achieve the complete conversion of piroxicam in the zwitter-ionic form.

10 Moreover, the manufacturing process should be able to achieve the completeness of the inclusion reaction as well as the complete amorphization of the whole product.

On the other hand, an amorphous active substance may incur the risk of crystallisation during storage due to the presence of residual water. Once the
15 amorphous substance is formulated under the form of solid pharmaceutical preparations such as tablets, said crystallization can be responsible for phenomena such as swelling or loss of hardness of the tablets. Therefore it is also very important that the manufacturing process yields an amorphous substance wherein the amount of residual water is the lowest as possible and
20 in the case of 1:2.5 P β CD equal to or lower than 5% w/w, preferably equal to or lower than 4% w/w.

In summary, a manufacturing process suitable for the preparation of the 1:2.5 P β CD inclusion compound in the form of powder should be able to give rise to:

25 i) no significant degradation of the two ingredient, i.e. piroxicam and β -cyclodextrin;

ii) completeness of the inclusion reaction;

iii) complete amorphization;

iv) complete conversion of piroxicam into the zwitter-ionic form;

v) an amount of residual water equal to or lower than 5% w/w, preferably equal to or lower than 4% w/w.

Moreover said process should provide a 1:2.5 P β CD able to produce, after dispersion of the powder in water, a concentration of dissolved piroxicam equal to or higher than 0.4 g per 100 ml (0.4% w/v) within the first 15 minutes.

As reported above, the latter characteristic, when 1:2.5 P β CD is utilised for the preparation of solid pharmaceutical formulations for oral administration, and in particular tablets, is of paramount importance for ensuring optimal performances in term of piroxicam dissolution rate.

PRIOR ART

Cyclodextrin inclusion complexes can be prepared by reaction between the components in the solid state or semi-solid state or liquid state.

In the solid state method, the two components may be optionally screened to uniform particle size and thoroughly mixed whereafter they are ground in a high-energy mill with optional heating, screened and homogenized.

In the semi-solid state, the two components are kneaded in the presence of small amounts of a suitable solvent, and the resulting complex is oven dried, screened and homogenized.

The complex formation in the liquid state is accomplished, in general terms, by dissolving the cyclodextrin and the drug in a suitable solvent and subsequently isolating the solid state complex by crystallization, evaporation, spray-drying or freeze-drying (lyophilization).

In particular freeze-drying and spray-drying are methods applicable on industrial scale.

Freeze-drying is the process of removing water from a product by

16

sublimation, i.e. at a product temperature that is lower than its eutectic temperature.

In WO 03/105906 the applicant described a process for the preparation of 1:2.5 P β CD by freeze-drying on an industrial scale wherein a diluted aqueous solution of two components, piroxicam and β -cyclodextrin is subjected, before drying, to a freezing process at a very high rate.

Although it is very convenient for potentially thermolabile molecules such as piroxicam and β -cyclodextrin since it does not envision heating, freeze-drying involves a rather length step of removing a large amount of water by sublimation.

Spray-drying can constitute an alternative process of removing water from a product. It can be faster than freeze-drying but it requires heating so it could present some drawbacks when applied to potentially thermolabile molecules such as piroxicam and β -cyclodextrin.

Basically spray-drying is accomplished by atomizing a pre-heated solution (preferably an aqueous solution) into the drying chamber of the spray-drier apparatus where the small droplets are subjected to a stream of temperature-controlled hot gas and converted to powder particles. As the powder is discharged from the drying chamber, it is passed through a powder/gas separator, for example a cyclone, where it is further dried and collected.

The parameters which can be adjusted for obtaining a powder with well defined characteristics are: i) the type of atomizing device; ii) the temperature of the inlet gas used to dry the sprayed material in the drying chamber (hereinafter referred to as inlet temperature); iii) the gas flow rate and iv) the flow rate of the feed solution (hereinafter the feed flow rate). Another important parameter which affect the final moisture content of the powder is the temperature of the drying gas coming out from the spray-drying chamber

(hereinafter referred to as outlet temperature).

The preparation of inclusion complexes of piroxicam with cyclodextrins by spray-drying on a lab scale is mentioned in several documents of the prior art. But the experimental conditions are not disclosed or, when disclosed, came out not suitable for preparing a 1:2.5 P β CD inclusion compound which fulfills the requirements previously illustrated.

EP 153998 generically discloses that complexes of piroxicam and cyclodextrins in a molar ratio comprised between 1:1 and 1:10 can be prepared in different ways:

- 10 a) by crystallization from an aqueous or an organic/aqueous solution containing the two ingredients;
- b) by evaporation of a water/ammonia solution;
- c) by freeze-drying or atomization in air stream (spray drying) of a water/ammonia solution.

15 All the examples refer to preparations of 1:2.5 P β CD on a lab scale (from milligram to grams). The conditions for obtaining the product by spray-drying are not reported.

EP 449167 discloses a process for preparing inclusion complexes of piroxicam with β -cyclodextrin characterized in that the two ingredients, both in powder form, are mixed together, then co-ground in a high-energy mill whose grinding chamber has been saturated with steam. In the example 2 of EP 449167, the dissolution rate of tablets containing as active ingredient the 1:2.5 P β CD prepared according to the claimed process was compared with that of analogous pharmaceutical composition containing the same active ingredient obtained by different methods, including spray drying and with a piroxicam composition in the form of capsules available on the market. The conditions for obtaining the product by spray-drying are not reported.

In Acerbi D et al (Drug Invest 1990, 2, Suppl. 4, 29-36), a flow-chart

showing the manufacturing process(es) for 1:2.5 P β CD is sketched. As far as spray-drying process is concerned, no conditions are reported except for the temperature of the β CD aqueous solution (65°C-70°C) before it is added to the apparatus. Moreover, as it can be appreciated from Figure 7 dealing with the solubilisation curves of piroxicam from complexes prepared with different methods, 1:2.5 P β CD obtained by spray-drying, after dispersion of the powder, gives rise to a maximum concentration of dissolved piroxicam of only about 0.03 g per 100 ml of water within the first five minutes (0.03% w/v).

Pezoa R et al (Proceedings of the 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, June, 2-4, 1992, Paris) reports the characterization of 1:1 P β CD complex obtained by freeze-drying and spray-drying methods. Experimental conditions are reported neither for freeze-drying nor for spray-drying. In the paper, it is generically stated that the dissolution profile of hard gelatine capsules containing the spray-dried complex shows a significant increase in the rate of dissolution but less than those containing the freeze-dried complex.

Pavlova A V et al (Analyt Lab 1995, 4, 87-91) concerns the analytical characterization of 1:2.5 P β CD inclusion complexes prepared in different ways. Among other methods, the inclusion complex was prepared by spray-drying but no conditions are reported.

In Van Hees T et al (Proceeding of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Kluwer, 1999, 211-214), a comparative study of the dissolution properties of inclusion complexes of piroxicam with β -cyclodextrin prepared by different methods is reported. Complexes were prepared by supercritical CO₂, freeze-drying and spray-drying. The conditions for obtaining the product by spray-drying are not reported. The dissolution or solubilisation kinetic was determined on the spray-dried substance in a USP XXIII N. 2 dissolution apparatus using 500 ml of solutions at pH 1.2 and pH

13

6.8. Within the first 15 min, very low amounts of piroxicam, of about 30 mg and about 50 mg per 100 ml, were dissolved corresponding to concentrations of 0.03% and 0.05% w/v.

In Kata M et al (Proceedings of the 10th International Cyclodextrin Symposium, Wacker, 2000, 629-634) inclusion compounds of piroxicam: β -cyclodextrin in four different molar ratios (2:1, 1:1, 1:2 and 1:3) were prepared by spray-drying using a lab scale apparatus (Niro Minor atomizer). The powder mixtures were dissolved in dimethylformamide and water and submitted to spray-drying under the following conditions: feed flow rate: 600 ml/h (i.e. 0.6 l/h), temperature of inlet air: 155°C; temperature of outlet air: 90°C; pressure: 3 atm (corresponding to about 3 bar).

In Lin S-Y et al (Int J Pharm 1989, 56. 249-259) a 1:1 P β CD was prepared by spray-drying under the following conditions: inlet temperature: 145 $\pm$ 1°C, outlet temperature: 75 $\pm$ 1°C, drying (gas) flow rate: 0.37 m³/min (i.e. approximately 22 kg/h), atomizing air pressure: 1.0 kg/cm² (i.e. approximately 1 bar), sample feeding speed (feed flow rate): 4.5 ml/min (i.e. 0.27 l/h). The product turned out to be amorphous. The dissolution rate of the tablets prepared with the spray-dried product, carried out using the USP XXI paddle dissolution method at a rotational speed of 50 r.p.m. and at a temperature of 37°C, was faster than that of the physical mixture and pure drug but, as it can be appreciated from Figure 6(A.) only about 20% of the amount of piroxicam was released after 30 minutes.

In Kata M and Lin S-Y processes, the outlet temperature is of 90°C or less.

As reported on page 4 of the present application, the 1:2.5 P β CD solid material to be utilised for the preparation of pharmaceutical formulations such as tablets should have a residual water equal to or lower than 5% w/w.

According to the findings of the applicant, outlet temperatures such as

14

those reported in the above mentioned papers are too low for obtaining a product meeting said specification.

Therefore both Kata M and Lin S-Y disclose conditions not suitable for preparing 1:2.5 P β CD which fulfills the requirements previously mentioned in
5 terms of residual water and solubilisation kinetic.

Van Hees T et al Pharm Res 1999, 16, 1864-1870 deals with the application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a 1:2.5 P β CD inclusion compound. For comparison 1:2.5 P β CD was also prepared using the lab scale apparatus "Niro mobile minorTM spray-dryer", by applying the
10 following conditions: inlet temperature of 175°C, feed flow rate of 15 ml/min (i.e. 0.9 l/h) and spray pressure of 0.2-0.3 MPa (corresponding to 2-3 bar).

In Table II, said spray-dried 1:2.5 P β CD turned out to include an amount of water of 4.4%. However, the paper is silent about the gas flow rate and the outlet temperature, that are parameters of paramount importance in
15 order to obtain a 1:2.5 P β CD complex capable to ensure the desired solubilisation kinetic of piroxicam.

In view of the prior art, it would be highly advantageous to provide a process for preparing 1:2.5 P β CD inclusion compound by spray-drying, applicable on a pilot or an industrial scale, said process being able to give rise
20 to:

- i) no significant degradation of the two ingredient, i.e. piroxicam and β -cyclodextrin;
- ii) completeness of the inclusion reaction;
- iii) complete amorphization;
- 25 iv) complete conversion of piroxicam into the zwitter-ionic form;
- v) an amount of residual water equal to or lower than 5% w/w, preferably equal to or lower than 4% w/w.

Moreover it would be even more advantageous to provide a

15

spray-drying process which yields a 1:2.5 P β CD inclusion compound able to produce, after dispersion of the powder in water, a concentration of dissolved piroxicam equal to or higher than 0.4 g per 100 ml (0.4% w/v) within the first 15 minutes.

5 **THE OBJECT OF THE INVENTION**

The present invention is directed to a process for the preparation of a 1:2.5 piroxicam: β -cyclodextrin (1:2.5 P β CD) inclusion compound by spray-drying, said process comprising the following steps:

- 10 i. dissolving piroxicam and β -cyclodextrin in the 1 to 2.5 molar ratio in hot water in the presence of ammonium hydroxide;
- ii. feeding the resulting aqueous solution into the drying chamber of a spray-drier through an atomizing device to form droplets;
- iii. introducing a stream of pre-heated drying gas into the drying chamber to form powder particles;
- 15 iv. further drying and separating the powder particles from the moist gas

characterized in that in step iii) the temperature of the inlet drying gas (inlet temperature) is comprised between 165°C and 200°C and the temperature of the outlet drying gas (outlet temperature) is comprised between 105°C and
20 130°C.

We have found that in order to obtain a 1:2.5 P β CD inclusion compound which fulfills the requirements mentioned before, it is necessary to strictly control both the inlet and the outlet temperatures in the drying chamber.

25 In particular, we have found that by applying an inlet temperature higher than 200°C, it is not possible to achieve after dispersion of the 1:2.5 P β CD powder in water a concentration of dissolved piroxicam equal to or higher than 0.4 g per 100 ml within the first 15 minutes. On the other hand, we

have also found that if the outlet temperature is lower than 105°C, it would not be possible to obtain a residual amount of water lower than 5% w/w. Therefore the inlet temperature should be set to a value of at least 165°C and, after suitably adjusting other parameters such as the flow rate of the feed aqueous solution and the gas flow rate, the outlet temperature in the drying chamber should be equal to or higher than the critical value of 105°C.

By operating in the ranges of temperatures of the invention, piroxicam remains chemically stable and no significant degradation products of 1:2.5 P β CD were observed.

10 The present invention is also directed to pharmaceutical compositions containing as active ingredient, 1:2.5 P β CD inclusion compound obtainable by the aforementioned process.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The characteristics of the process of the invention for preparing 1:2.5 P β CD inclusion compound on a pilot or industrial scale by spray-drying will be more apparent from the following detailed description.

For pilot or industrial scale, we mean the preparation of batches of at least 10 kg, preferably from 10 kg to 300 kg.

20 Spray-drier apparatus in a wide variety of sizes and configurations can be used as currently supplied by commercial suppliers. The diagram in Figure 1 shows a schematic representation of a typical spray-drying apparatus.

In a first step, piroxicam and β -cyclodextrin in the 1:2.5 molar ratio and ammonium hydroxide are added to a tank containing water brought to a temperature higher than 60°C, preferably higher than 70°C, more preferably between 70°C and 80°C, then mixed until dissolution. Advantageously the concentration of piroxicam in water shall be of about 2% w/v and that of β -cyclodextrin shall be of about 17% w/v. Advantageously concentrated ammonium hydroxide is added, preferably in a conc. of 28-30% w/w and in a

17

1:1 ratio w/w with respect to piroxicam.

In a second step the hot solution is loaded with a fluid pump (1 in Figure 1) through an atomizing device (2) into the drying chamber (7) of the spray-drier.

5 In the Example of the present invention, a pressure atomizing device was used and the process parameters of the spray-dryer were adjusted accordingly, in order to achieve an outlet temperature comprised between 105°C and 130°C.

10 The pressure atomizing device can consist of a single or a plurality of nozzles through which the solution is forced by the pump breaking up into droplets. When a pressure atomizing device consisting of a single nozzle is used, advantageously the pressure of the nozzle will be comprised between 10 and 350 bar, preferably between 20 and 200 bar. Typically, the nozzle shall have an internal diameter of 0.5 to 0.7 mm.

15 For the spraying process, other kinds of atomizing device such as a rotary (centrifugal) atomizing device or other suitable devices can be used. The person skilled in the art will adapt the various process conditions and parameters accordingly.

20 The rotary (centrifugal) atomizing device, for example, is a spinning disk assembly with radial or curved plates which rotates at high velocities, usually comprised between 15000 and 25000 r.p.m. The solution is delivered near the center and spreads between the two plates and is accelerated to high linear velocities before it is thrown off the disk in the form of droplets.

25 In the drying chamber, the droplets meet a stream of hot gas and they loose their moisture very rapidly while still suspended in the drying gas. While no particular restrictions are placed on the gas used to dry the sprayed solution, it is advantageous to use air, nitrogen gas or an inert gas, preferably air, more preferably with a residual moisture content equal to or lower than

18

7000 p.p.m. The gas is electrically heated (5) and can be introduced via a suitable distributor (6).

The heated gas stream may flow concurrently with the droplets, but it would also be possible to employ counter-current flow, cross-current flow, or
5 other flow patterns.

Advantageously the inlet temperature in the drying chamber of the spray-drier will vary between 165°C and 200°C, more advantageously between 170°C and 200°C, preferably between 175°C and 195°C, more preferably between 178°C and 182°C.

10 The outlet temperature in the drying chamber shall be comprised between 105°C and 130°C, preferably between 110°C and 120°C, even more preferably between 112°C and 115°C.

In order to prepare an amount of inclusion complex of about 10 kg, the spray-drying process of the invention is carried out by applying a feed flow
15 rate of at least 12 kg/h (approximately 12 l/h). For a higher amount, the feed flow rate shall be comprised between 12 kg/h and 200 ton/h, preferably between 12 kg/h and 300 kg/h.

Analogously, the flow rate of the drying gas is of at least 80 Kg/h, preferably 100 Kg/h, more preferably 300 Kg/h, even more preferably of at
20 least 600 kg/h.

For higher amounts, the gas flow rate shall be comprised between 600 kg/h and 30 ton/h.

Once defined the inlet and outlet temperature ranges provided by the present invention, the other process parameters shall be properly and mutually
25 adjusted by the person skilled in the art on the basis of the size of the batch.

In the example that follows, for a batch of about 10 kg of 1:2.5 PβCD, an inlet temperature of between 178°C and 182°C, a nozzle of 0.5 mm with a pressure of 21 bar, a feed flow of 12 kg/h (approximately 12 l/h) and a air

14

flow rate of 600 kg/h are used in order to achieve the suitable outlet temperature of 112°C-115°C.

Advantageously the difference between the inlet and the outlet temperatures is comprised between 45°C and 95°C, preferably between 65°C and 75°C.

The powder is dried and separated from the moist gas in a cyclone (8) by centrifugal action. The centrifugal action is caused by the great increase in gas speed when the mixture of powder particles and gas enters into the cyclone. The dense powder particles are forced toward the cyclone walls and the product is collected under the cyclone on a vessel (9) through a discharging device such as a rotary valve. The lighter particles of moist gas are aspirated away by an aspirator (10) through the exhaust pipes.

Alternatively, separation may be achieved by using a filter medium such as a membrane medium (bag filter), a sintered metal fiber filter, or the like.

In the amorphous 1:2.5 P β CD inclusion compound obtainable by the process of the present invention piroxicam is completely present in the zwitter-ionic form and it can be characterized by its Raman spectrum, X-ray powder diffraction pattern and thermal behavior which are reported in the PCT application n. WO 03/105906.

The FT-Raman spectrum, obtained by simply packing the powder into a cup, shows the following main peaks in the 1650-1000 cm⁻¹ range (accuracy ± 1 cm⁻¹):

1613 cm⁻¹ (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm)/1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 1234 (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w), 992 (w), 947 (brw).

Legend: sh = shoulder; s = strong; m = medium; w = weak; vw = very

20

weak; br = broad, brm = broad medium, brw = broad weak.

The amount of residual water in the 1:2.5 P β CD obtainable by the process of the present invention can be determined by Karl-Fisher method and it should be equal or lower than 5% w/w, preferably equal to or lower than 4% w/w. Since 1:2.5 P β CD tends to absorb water, the determination should be carried out as soon as the product is obtained and in any case after protection from moisture ingress.

The solubilisation kinetic of piroxicam from the 1:2.5 P β CD shall be determined according to the dispersed powder method reported in the following Example 2.

Advantageously, the concentration of dissolved piroxicam within the first 15 minutes shall be equal to or higher than 0.4% w/v, preferably equal to or higher than 0.5% w/v.

The 1:2.5 P β CD obtainable with the process of the invention can be advantageously used to prepare pharmaceutical compositions having analgesic, anti-inflammatory and anti-rheumatic activity, for the oral administration, preferably in the form of tablets, effervescent tablets or sachets for oral administration, more preferably in the form of tablets.

Advantageously the tablets for oral administration contain between 50 mg and 200 mg of the 1:2.5 P β CD complex per unit dose, preferably 95.6 mg or 191.2 mg (corresponding to 10 and 20 mg of piroxicam, respectively) in admixture with suitable excipients such as lactose, crospovidone, sodium starch glycolate, silica, starch and magnesium stearate.

The following examples better illustrate the invention.

Example 1 - Preparation of 1:2.5 P β CD by spray-drying

About 50 litres of water was poured into a tank and heated up to a temperature of 73°C-75°C.

8.6 kg (7.57 moles) of β -cyclodextrin, 1 kg (3.02 moles) of piroxicam

21

and 1 kg of 28% ammonium hydroxide were added in succession, and the mixture stirred for 30 min. The solution was filtered using a 55 µm filter and loaded into a spray dryer Niro. The following process parameters were used: nozzle diameter: 0.5 mm; nozzle pressure: 21 bar; air flow rate: 600 kg/h; feed
5 flow rate: 12 kg/h (approximately 12 l/h); inlet temperature: 182°C; outlet temperature: 113°C.

The 1:2.5 PβCD product in the form of free-flowing powder was collected under the cyclone through a rotary valve.

The resulting product shows the thermal curve and the Raman spectrum
10 reported respectively in Figures 2 and 3, which are typical of a 1:2.5 PβCD wherein a complete inclusion complex reaction has occurred and piroxicam is present in the zwitter-ionic form. Powder X-ray analysis shows the diffused diffraction pattern typical of amorphous products. After HPLC analysis, no significant amount of degradation products of piroxicam was detected.

15 The residual amount of water was 3.8% w/w as determined by Karl Fischer method.

Example 2 - Solubilisation kinetic of piroxicam from 1:2.5 PβCD prepared in the Example 1

20 The solubilisation kinetic was determined according to the dispersed powder method.

In a dissolution test apparatus Sotax A76, 250 ml of water were introduced and the temperature was set at 37°C ± 0.5°C. Then, 20 g of PβCD as obtained in the Example 1, corresponding to about 2 g of piroxicam, was added and the resulting dispersion was maintained under stirring at 125 r.p.m.
25 After 15 minutes, an aliquot of the solution was withdrawn and filtered. The concentration of dissolved piroxicam, measured by UV spectrophotometry, turned out to be 0.5 g per 100 ml, i.e. 0.5% w/v.

22

CLAIMS

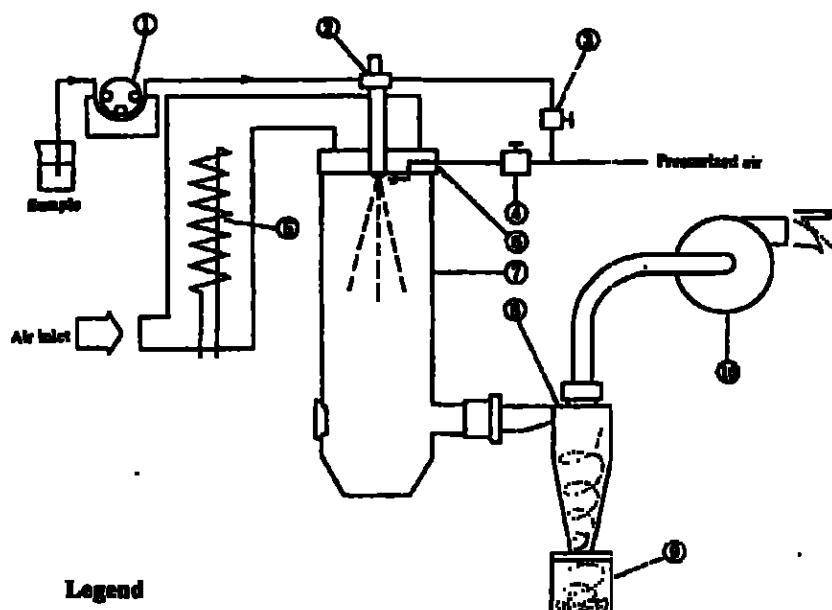
1. A process for the preparation of a 1:2.5 piroxicam: β -cyclodextrin inclusion compound, comprising the following steps:
 - 5 i. dissolving piroxicam and β -cyclodextrin in the 1 to 2.5 molar ratio in hot water in the presence of ammonium hydroxide;
 - ii. feeding the resulting aqueous solution into the drying chamber of a spray-drier through an atomizing device to form droplets;
 - 10 iii. introducing a stream of drying gas into the drying chamber to form powder particles;
 - iv. further drying and separating the powder particles from the moist gas;characterized in that in step iii) the temperature of the inlet drying gas (inlet temperature) is comprised between 165°C and 200°C and the temperature of
15 the outlet drying gas (outlet temperature) is comprised between 105°C and 130°C.
2. A process according to claim 1 wherein the feed flow rate of the solution of step ii) is of at least 12 kg/h.
3. A process according to claims 1 and 2 wherein the flow rate of the
20 drying gas is of at least 600 kg/h.
4. A process according to any of claims 1-3, characterized in that the inlet temperature is comprised between 175°C and 195°C.
5. A process according to any of claims 1-3, characterized in that the inlet temperature is comprised between 178°C and 182°C.
- 25 6. A process according to any of claims 1-5, characterized in that the outlet temperature is comprised between 110°C and 120°C.
7. A process according to any of claims 1-5, characterized in that the outlet temperature is comprised between 112°C and 115°C.

23

8. A process according to any of claims 1-7 characterized in that the atomizing device is a rotary (centrifugal) atomizer.
9. A process according to any of claims 1-7 characterized in that the atomizing device is a pressure atomizer.
- 5 10. A process according to any preceding claims wherein the separation of the powder particles in step iv) is carried out in a cyclone by centrifugal action.
11. A 1:2.5 piroxicam: β -cyclodextrin inclusion compound obtainable by the process of claims 1 to 10, characterized by a water content equal to or lower
- 10 than 5% w/w and having *inter alia* the following characteristic FT-Raman spectrum peaks in the 1650-1000 cm^{-1} range (accuracy $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):
- 1613 cm^{-1} (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm)/1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 1234 (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w),
- 15 992 (w), 947 (brw).

Sheet 1/3

Figure 1 - Schematic representation of a typical spray-drying apparatus



Legend

- 1 Fluid pump
- 2 Atomizing device
- 3 Needle valve
- 4 Electromagnetic valve
- 5 Heater
- 6 Distributor
- 7 Drying chamber
- 8 Cyclone
- 9 Product vessel
- 10 Aspirator

25

Sheet 2/3

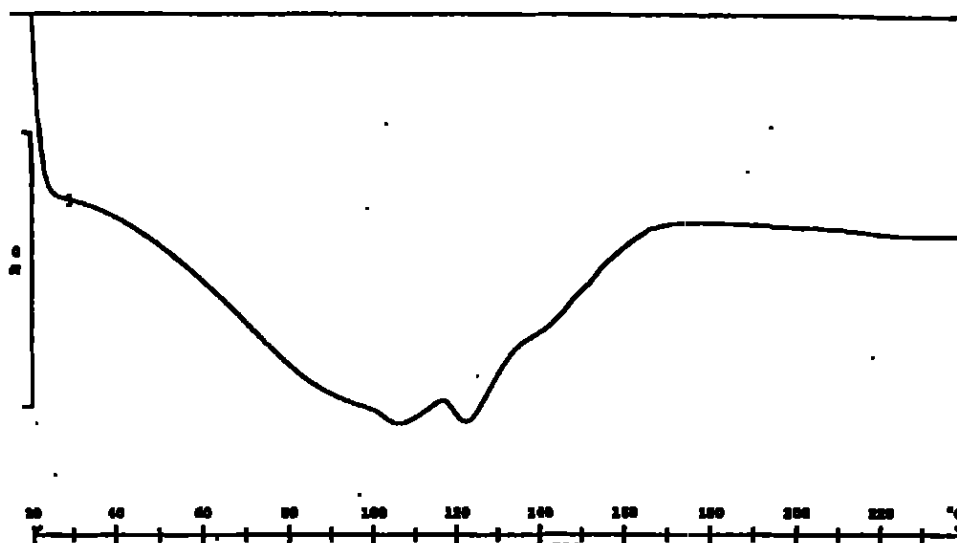


Figure 2: Thermal curve of 1:2.5 PBCD obtained with the process of the invention

26

Sheet 3/3

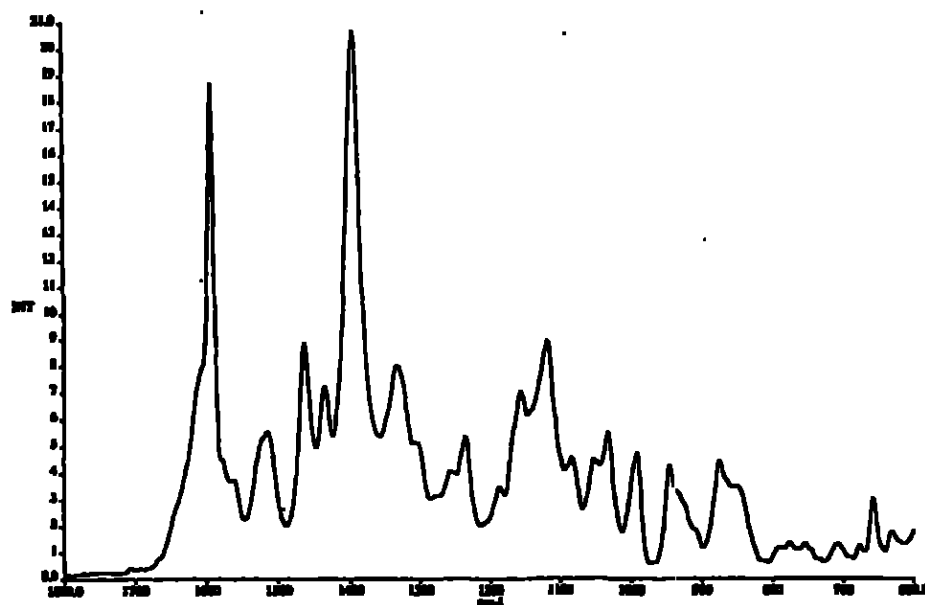


Figure 3 : FT Raman spectrum of 1:2.5 P/CD obtained with the process of the invention in the 1800-600 cm^{-1} range

PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE INCLUSION**PIROXICAM: BETA-CICLODEXTRINA****CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de inclusión de piroxicam con β -ciclodextrina por secado por pulverización, aplicable en una escala piloto o industrial.

 Más particularmente, la presente invención se dirige
10 a un proceso para la preparación de compuesto de inclusión 1:2.5 piroxicam: β -ciclodextrina proporcionado con características físico-químicas óptimas así como propiedades tecnológicas y biofarmacéuticas para preparar composiciones farmacéuticas sólidas para la administración oral.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El piroxicam es un compuesto que pertenece a la clase de los Fármacos Anti-Inflamatorios No Esteroides (NSAIDs, por sus siglas en inglés) ampliamente aplicado en artritis reumatoide, osteoartritis, dolor agudo en trastornos
20 musculoesqueléticos, dolor post-operativo y post-traumático y dismenorrea.

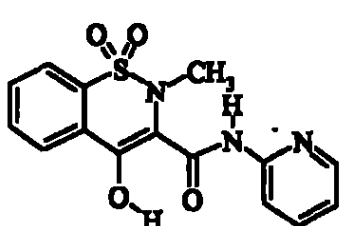
 El piroxicam es pobremente soluble en agua (0.003% a pH 5, 37°C) y exhibe una baja humectabilidad superficial (ángulo de contacto con agua 76°) y una alta energía de red
25 cristalina como se demuestra por su punto de fusión (198-

200°C).

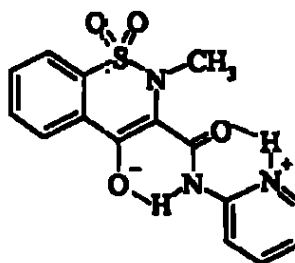
Puesto que la molécula de piroxicam exhibe buenas características de permeación de membrana, su baja solubilidad es responsable de la lenta velocidad de disolución en los fluidos gastro-intestinales, lo cual a su vez resulta en lenta absorción y retraso en el comienzo de la acción.

La lenta disolución también puede exacerbar los efectos secundarios locales asociados con el fármaco (por ejemplo, irritación gástrica).

El manejo de piroxicam es complicado debido a sus posibles cambios tautoméricos y polimorfismo. La molécula puede, en efecto, existir en dos formas polimórficas α y β , las cuales tienen la misma estructura intramolecular EZE (I) pero diferentes interacciones de enlace de hidrógeno intra- e intermoleculares y en el pseudopolimorfo el cual es el hidrato de la forma zwitteriónica ZZZ, una de las formas de resonancia posibles, la cual se representa por la fórmula (II)



(I)



(II)

Un método eficiente para superar los problemas relacionados con la baja solubilidad de piroxicam depende de la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrinas como

se reivindica en EP 153998. Más tarde, los términos complejos, complejos de inclusión y compuestos de inclusión se usan como sinónimos.

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos naturales que tienen una forma de macro-anillo similar a toro obtenida por degradación enzimática de almidón. Las tres ciclodextrinas principales consisten de 6(α), 7(β) o 8(γ) (1 $\rightarrow$ 4) unidades D-glucopiranosídicas. Entre estas, β CD resulta ser el más útil para complejación de piroxicam.

La cinética de solubilización en agua de piroxicam, liberado del complejo de inclusión con β -ciclodextrina en la relación molar preferida de 1 a 2.5, es el más rápida de cualquier otro piroxicam obtenido a través de cualquier modificación tecnológica de la forma cristalina conocida hasta la fecha.

Para la cinética de solubilización se promedia el tiempo para alcanzar la concentración más alta de piroxicam disuelto después de la dispersión en agua del complejo de inclusión en la forma de un polvo.

El complejo de inclusión 1:2.5 piroxicam: β -ciclodextrina (en lo siguiente 1:2.5 P β CD), tiene la fórmula molecular $C_{15}H_{13}N_3O_4S \cdot 2.5 C_{42}H_{70}O_{35}$ y un peso molecular de 3168.912, también se ha referido como CHF 1194.

El compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD, como piroxicam, exhibe propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y

antipiréticas. Como fármaco analgésico, se indica para el tratamiento de enfermedades tal como dolor dental, dolor post-traumático, dolor de cabeza y dismenorrea. Se administra por ruta oral en la forma de tabletas o gránulos, preferiblemente
5 tabletas.

Los estudios pre-clínicos y clínicos han demostrado que la absorción oral de piroxicam, de tabletas y gránulos de 1:2.5 P β CD es más rápida y más eficiente que de cápsulas de piroxicam.

10 En particular, la biodisponibilidad del ingrediente activo en términos de velocidad así como del grado de absorción en las primeras dos horas es significativamente mejorada.

Como una consecuencia de la absorción más rápida al comienzo de la acción del piroxicam del complejo 1:2.5 β CD es
15 más rápido hacer el producto particularmente efectivo como analgésico. Se ha observado que para asegurar los mejores funcionamientos en términos de velocidad de disolución y por lo tanto la rápida absorción de piroxicam después de la administración de tabletas de 1:2.5 P β CD, la materia prima
20 polvorienta deberá ser capaz de producir después de la dispersión en agua una concentración de piroxicam disuelto igual a o mayor que 0.4 g por 100 ml (0.4% p/v) dentro de los primeros 15 minutos.

Los resultados exitosos logrados con el uso de
25 ciclodextrinas dependen del hecho que, a través de la

complejación, es posible obtener una estructura amorfa estable; puesto que la forma amorfa tiene un área superficial más grande y su energía de red es mucho menor que en los cristales, tanto la humectabilidad como solubilidad acuosa del piroxicam se incrementan. El piroxicam amorfo como tal es, en efecto, una forma metastable la cual se cristaliza dentro de pocas horas. Además, también se ha demostrado por los estudios de Raman que el piroxicam, en el compuesto de inclusión β -ciclodextrina, asume una estructura zwitteriónica con cargas positivas y negativas deslocalizadas similares a aquellas del pseudopolimorfo hidrato (II). Esta estructura es estabilizada debido a la interacción química con β -ciclodextrina vía electrostática y enlaces de hidrógeno. El carácter dipolar de la estructura zwitteriónica mejora las cinéticas de solubilización y solubilidad inmediata de piroxicam.

Puesto que la cinética de solubilización en agua del piroxicam también depende de la estructura intramolecular asumida por piroxicam en el compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD, el proceso de manufactura relevante deberá ser capaz de lograr la conversión completa de piroxicam en la forma zwitteriónica.

Además, el proceso de manufactura deberá ser capaz de lograr la entereza de la reacción de inclusión así como la amorfización completa del producto completo.

Por otra parte, una sustancia activa amorfa puede contraer el riesgo de cristalización durante el almacenamiento

debido a la presencia de agua residual. Una vez que la sustancia amorfa se formula bajo la forma de preparaciones farmacéuticas sólidas tales como tabletas, la cristalización puede ser responsable de los fenómenos tales como hinchamiento o pérdida de dureza de las tabletas. Por lo tanto, también es muy importante que el proceso de manufactura produzca una sustancia amorfa en donde la cantidad de agua residual es la más baja como sea posible y en el caso de 1:2.5 P β CD igual a o menor que 5% p/p, preferiblemente igual a o menor que 4% p/p.

10 En resumen, un proceso de manufactura adecuado para la preparación del compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD en la forma de polvo deberá ser capaz de originar:

i) ninguna degradación significativa de los dos ingredientes, es decir piroxicam y β -ciclodextrina;

15 ii) entereza de la reacción de inclusión;

iii) amorfización completa;

iv) conversión completa de piroxicam en la forma zwitteriónica;

20 v) una cantidad de agua residual igual a o menor que 5% p/p, preferiblemente igual a o menor que 4% p/p.

Además el proceso deberá proporcionar un 1:2.5 P β CD capaz de producir, después de la dispersión del polvo en agua, una concentración de piroxicam disuelto igual a o mayor que 0.4 g por 100 ml (0.4% p/v) dentro de los primeros 15 minutos.

25 Como se reportó anteriormente, la última

característica, cuando 1:2.5 P β CD se utiliza para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas para administración oral, y en particular tabletas, es de suma importancia para asegurar funcionamientos óptimos en término de
5 velocidad de disolución de piroxicam.

Los complejos de inclusión de ciclodextrina se pueden preparar por reacción entre los componentes en el estado sólido o estado semi-sólido o estado líquido.

En el método de estado sólido, los dos componentes se
10 pueden tamizar opcionalmente a tamaño de partícula uniforme y se mezclan completamente después de que se trituran en un molino de alta energía con calentamiento opcional, se tamizan y homogenizan.

En el estado semi-sólido, los dos componentes se
15 amasan en la presencia de pequeñas cantidades de un solvente adecuado, y el complejo resultante se seca en horno, se tamiza y homogeniza.

La formación de complejo en el estado líquido se realiza, en términos generales, disolviendo la ciclodextrina y
20 el fármaco en un solvente adecuado y posteriormente aislando el complejo en estado sólido por cristalización, evaporación, secado por pulverización o secado por congelación (liofilización).

En particular el secado por congelación y secado por
25 pulverización son métodos aplicables en escala industrial.

El secado por congelación es el proceso de remoción de agua de un producto por sublimación, es decir a una temperatura de producto que es menor que su temperatura eutéctica.

5 En WO 03/105906 el solicitante describe un proceso para la preparación de 1:2.5 P β CD por secado por congelación en una escala industrial en donde una solución acuosa diluida de dos componentes, piroxicam y β -ciclodextrina se somete, antes del secado, a un proceso de congelación a una velocidad muy
10 alta.

Aunque es muy conveniente para moléculas potencialmente termolábiles tales como piroxicam y β -ciclodextrina puesto que no prevén calentamiento, el secado por congelación involucra una etapa más bien larga para remover una
15 gran cantidad de agua por sublimación.

El secado por pulverización puede constituir un proceso alternativo de remoción de agua de un producto. Puede ser más rápido que el secado por congelación pero requiere calentamiento de este modo podrá presentar algunas desventajas
20 cuando se aplica a moléculas potencialmente termolábiles tales como piroxicam y β -ciclodextrina.

Básicamente el secado por pulverización se realiza atomizando una solución pre-calentada (preferiblemente una solución acuosa) en la cámara de secado del aparato secador por
25 pulverización donde las pequeñas gotitas se someten a una

corriente de gas caliente de temperatura controlada y se convierten a partículas de polvo. Cuando el polvo se descarga a la cámara de secado, se pasa a través de un separador de polvo/gas, por ejemplo un ciclón, donde se seca adicionalmente y se colecta.

Los parámetros los cuales se pueden ajustar para obtener un polvo con características bien definidas son: i) el tipo de dispositivo de atomización; ii) la temperatura del gas de entrada usado para secar el material pulverizado en la cámara de secado (después referida como temperatura de entrada); iii) la velocidad de flujo de gas y iv) la velocidad de flujo de la solución de alimentación (después la velocidad de flujo de alimentación). Otro parámetro importante el cual afecta el contenido de humedad final del polvo es la temperatura del gas de secado que sale de la cámara de secado por pulverización (después referida como temperatura de salida).

La preparación de los complejos de inclusión de piroxicam con ciclodextrinas por secado por pulverización en una escala de laboratorio se menciona en diversos documentos de la técnica previa. Pero las condiciones experimentales no se describen o, cuando se describen, llegan a ser no adecuadas para preparar un compuesto de inclusión 1:2.5 PβCD el cual cumple los requerimientos previamente ilustrados.

La EP 153998 genéricamente describe que los complejos

de piroxicam y ciclodextrinas en una relación molar comprendida entre 1:1 y 1:10 se pueden preparar en diferentes formas:

- a) por cristalización de una solución acuosa u orgánica/acuosa que contiene los dos ingredientes;
- b) por evaporación de una solución de agua/amoniaco;
- c) por secado por congelación o atomización en corriente de aire (secado por pulverización) de una solución de agua/amoniaco.

Todos los ejemplos se refieren a preparaciones de 1:2.5 P β CD en una escala de laboratorio (desde miligramos a gramos). Las condiciones para obtener el producto por secado por pulverización no se reportan.

La EP 449167 describe un proceso para preparar complejos de inclusión de piroxicam con β -ciclodextrina caracterizado porque los dos ingredientes, ambos en forma de polvo, se mezclan conjuntamente, luego se co-trituran en un molino de alta energía cuya cámara de trituración se ha saturado con vapor. En el ejemplo 2 de EP 449167, la velocidad de disolución de las tabletas que contienen como ingrediente activo el 1:2.5 P β CD preparado de acuerdo con el proceso reivindicado se compara con aquella de la composición farmacéutica análoga que contiene el mismo ingrediente activo obtenido por diferentes métodos, incluyendo secado por pulverización y con una composición de piroxicam en la forma de

cápsulas disponibles en el mercado. Las condiciones para obtener el producto por secado por pulverización no se reportan.

En Acerbi D et al (Drug Invest 1990, 2, Suppl. 4, 29-
5 36), un diagrama de flujo que muestra los procesos de
manufactura para 1:2.5 P β CD se delinea. Tan lejos como el
proceso de secado por pulverización se relacione, las
condiciones no se reportan excepto para la temperatura de la
solución acuosa de β CD (65°C-70°C) antes de que se adicione al
10 aparato. Además, como se puede apreciar de la figura 7 asociada
con las curvas de solubilización de piroxicam de complejos
preparados con diferentes métodos, el 1:2.5 P β CD obtenido por
secado por pulverización, después de la dispersión del polvo,
origina una concentración máxima de piroxicam disuelto de
15 solamente aproximadamente 0.03 g por 100 ml de agua dentro de
los primeros cinco minutos (0.03% p/v).

Pezoa R et al (Proceedings of the 6th International
Conference on Pharmaceutical Technology, Junio, 2-4, 1992,
Paris) reporta la caracterización de complejo 1:1 P β CD obtenido
20 por métodos de secado por congelación y secado por
pulverización. Las condiciones experimentales no se reportan
para secado por congelación ni para secado por pulverización.
En el documento, se establece genéricamente que el perfil de
disolución de cápsulas de gelatina dura que contienen el
25 complejo secado por pulverización muestra un incremento

significativo en la velocidad de disolución pero menor que aquellas que contienen el complejo secado por congelación.

Pavlova A V et al (Analyt Lab 1995, 4, 87-91) se relaciona con la caracterización analítica de 1:2.5 P β CD
5 complejos de inclusión preparados en diferentes formas. Entre otros métodos, el complejo de inclusión se preparó por secado por pulverización pero no se reportan condiciones.

En Van Hees T et al (Proceeding of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Kluwer, 1999, 211-
10 214), se reporta un estudio comparativo de las propiedades de disolución de complejos de inclusión de piroxicam con β -ciclodextrina preparados por diferentes métodos. Los complejos se prepararon por CO₂ supercrítico, secado por congelación y secado por pulverización. Las condiciones para obtener el
15 producto por secado por pulverización no se reportan. La cinética de disolución o solubilización se determina en la sustancia secada por pulverización en un aparato de disolución USP XXIII N. 2 que usa 500 ml de soluciones a pH 1.2 y pH 6.8. Dentro de los primeros 15 min, cantidades muy bajas de
20 piroxicam, de aproximadamente 30 mg y aproximadamente 50 mg por 100 ml, se disolvieron correspondiente a las concentraciones de 0.03% y 0.05% p/v.

En Kata M et al (Proceedings of the 10th International Cyclodextrin Symposium, Wacker, 2000, 629-634) compuestos de
25 inclusión de piroxicam: β -ciclodextrina en cuatro diferentes

relaciones molares (2:1, 1:1, 1:2 y 1:3) se prepararon por secado por pulverización usando un aparato de escala de laboratorio (atomizador Niro Minor). Las mezclas de polvo se disolvieron en dimetilformamida y agua y se sometieron a secado
5 por pulverización bajo las siguientes condiciones: velocidad de flujo de alimentación: 600 ml/h (es decir, 0.6 l/h), temperatura de aire de entrada: 155°C; temperatura de aire de salida: 90°C; presión: 3 atm (correspondiente a aproximadamente 3 bar).

10 En Lin S-Y et al (Int J Pharm 1989, 56, 249-259) un 1:1 PβCD se preparó por secado por pulverización bajo las siguientes condiciones: temperatura de entrada: 145 ± 1°C, temperatura de salida: 75 ± 1°C, velocidad de flujo de (gas) secado: 0.37 m³/min (es decir, aproximadamente 22 kg/h), presión
15 de aire de atomización: 1.0 kg/cm² (es decir, aproximadamente 1 bar), velocidad de alimentación de muestra (velocidad de flujo de alimentación): 4.5 ml/min (es decir, 0.27 l/h). El producto resultó ser amorfo. La velocidad de disolución de las tabletas preparadas con el producto secado por pulverización, realizadas
20 usando el método de disolución con paleta USP XXI a una velocidad rotacional de 50 r.p.m. y a una temperatura de 37°C, fue más rápida que aquella de la mezcla física y fármaco puro pero, como se puede apreciar de la figura 6(A) solamente aproximadamente 20% de la cantidad de piroxicam se liberó
25 después de 30 minutos.

En los procesos de Kata M y Lin S-Y, la temperatura de salida es de 90°C o menos.

Como se reportó en la página 4 de la presente solicitud, el material sólido 1:2.5 PβCD a ser utilizado para la preparación de formulaciones farmacéuticas tales como tabletas deberá tener un agua residual igual a o menor que 5% p/p.

De acuerdo con los descubrimientos del solicitante, las temperaturas de salida tales como aquellas reportadas en los documentos mencionados anteriormente son demasiado bajas para obtener un producto que cumple la especificación.

Por lo tanto, tanto Kata M como Lin S-Y describen condiciones no adecuadas para preparar 1:2.5 PβCD el cual cumple los requerimientos previamente mencionados en términos de agua residual y cinética de solubilización.

Van Hees T et al Pharm Res 1999, 16, 1864-1870 se asocia con la aplicación de dióxido de carbono supercrítico para la preparación de un compuesto de inclusión 1:2.5 PβCD. Para comparación, el 1:2.5 PβCD también se preparó usando el aparato de escala de laboratorio "secador por pulverización Niro mobile minor^{MR}", aplicando las siguientes condiciones: temperatura de entrada de 175°C, velocidad de flujo de alimentación de 15 ml/min (es decir, 0.9 l/h) y presión de pulverización de 0.2-0.3 MPa (correspondiente a 2-3 bar).

En la tabla II, el 1:2.5 PβCD secado por

pulverización resultó que incluye una cantidad de agua de 4.4%. Sin embargo, el documento no menciona la velocidad de flujo de gas y la temperatura de salida, que son parámetros de suma importancia para obtener un complejo 1:2.5 P β CD capaz de
5 asegurar la cinética de solubilización deseada de piroxicam.

En vista de la técnica previa, podría ser altamente ventajoso proporcionar un proceso para preparar compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD por secado por pulverización, aplicable en una escala piloto o industrial, el proceso es capaz de
10 originar:

- i) ninguna degradación significativa de los dos ingredientes, es decir piroxicam y β -ciclodextrina;
- ii) entereza de la reacción de inclusión;
- 15 iii) amorfización completa;
- iv) conversión completa de piroxicam en la forma zwitteriónica;
- v) una cantidad de agua residual igual a o menor que 5% p/p, preferiblemente igual a o menor que 4%
20 p/p.

Además, podría aún ser más ventajoso proporcionar un proceso de secado por pulverización el cual produce un compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD capaz de producir, después de la dispersión del polvo en agua, una concentración de piroxicam
25 disuelto igual a o mayor que 0.4 g por 100 ml (0.4% p/v) dentro

de los primeros 15 minutos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de inclusión 1:2.5 piroxicam: β -
5 ciclodextrina (1:2.5 P β CD) por secado por pulverización, el proceso comprende las siguientes etapas:

- i. disolver el piroxicam y β -ciclodextrina en la relación molar 1 a 2.5 en agua caliente en la presencia de hidróxido de amonio;
- 10 ii. alimentar la solución acuosa resultante en la cámara de secado de un secador por pulverización a través de un dispositivo de atomización para formar gotitas;
- iii. introducir una corriente de gas de secado precalentado en la cámara de secado para formar
15 partículas de polvo;
- iv. adicionalmente secar y separar las partículas de polvo del gas húmedo

caracterizado porque en la etapa iii) la temperatura del gas de secado de entrada (temperatura de entrada) está comprendida
20 entre 165°C y 200°C y la temperatura del gas de secado de salida (temperatura de salida) está comprendida entre 105°C y 130°C.

Se ha encontrado que para obtener un compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD el cual cumple los requerimientos mencionados antes, es necesario controlar estrictamente las
25 temperaturas tanto de entrada como de salida en la cámara de

secado.

En particular, se ha encontrado que aplicando una temperatura de entrada mayor que 200°C, no es posible lograr, después de la dispersión del polvo de 1:2.5 PβCD en agua, una
5 concentración de piroxicam disuelto igual a o mayor que 0.4 g por 100 ml dentro de los primeros 15 minutos. Por otra parte, también se ha encontrado que si la temperatura de salida es menor que 105°C, podría no ser posible obtener una cantidad residual de agua menor que 5% p/p. Por lo tanto, la temperatura
10 de entrada se deberá ajustar a un valor de al menos 165°C y, después de ajustar adecuadamente otros parámetros tales como velocidad de flujo de la solución acuosa de alimentación y la velocidad de flujo de gas, la temperatura de salida en la cámara de secado deberá ser igual a o mayor que el valor
15 crítico de 105°C.

Operando en los intervalos de temperaturas de la invención, el piroxicam permanece químicamente estable y ninguna degradación significativa de los productos de 1:2.5 PβCD se observó.

20 La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo, el compuesto de inclusión 1:2.5 PβCD obtenible por el proceso mencionado antes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25 Las características del proceso de la invención para

#9/44

preparar el compuesto de inclusión 1:2.5 PBCD en una escala piloto o industrial por secado por pulverización será más evidente a partir de la siguiente descripción detallada.

Por escala piloto o industrial, significa la
5 preparación de lotes de al menos 10 kg, preferiblemente de 10 kg a 300 kg.

El aparato secador por pulverización en una amplia variedad de tamaños y configuraciones se puede usar como se suministra actualmente por proveedores comerciales. El diagrama
10 en la figura 1 muestra una representación esquemática de un aparato de secado por pulverización típico. En una primera etapa, el piroxicam y β -ciclodextrina en la relación molar 1:2.5 e hidróxido de amonio se agregan a un tanque que contiene agua llevada a una temperatura mayor que 60°C, preferiblemente
15 mayor que 70°C, más preferiblemente entre 70°C y 80°C, luego se mezclan hasta disolución. Ventajosamente la concentración de piroxicam en agua deberá ser de aproximadamente 2% p/v y aquella de la β -ciclodextrina deberá ser de aproximadamente 17% p/v. Ventajosamente se agrega hidróxido de amonio concentrado,
20 preferiblemente en una concentración de 28-30% p/p y en una relación 1:1 p/p con respecto al piroxicam.

En una segunda etapa la solución caliente se carga con una bomba de fluido (1 en la figura 1) a través de un dispositivo de atomización (2) en la cámara de secado (7) del
25 secador por pulverización.

En el ejemplo de la presente invención, un dispositivo de atomización a presión se utiliza y los parámetros de proceso del secador por pulverización se ajustan en consecuencia, para lograr una temperatura de salida
5 comprendida entre 105°C y 130°C.

El dispositivo de atomización a presión puede consistir de una única o una pluralidad de boquillas a través de las cuales la solución es forzada por la bomba dispersándola en gotitas. Cuando un dispositivo de atomización a presión que
10 consiste de una boquilla única se usa, ventajosamente la presión de la boquilla estará comprendida entre 10 y 350 bar, preferiblemente entre 20 y 200 bar. Típicamente, la boquilla deberá tener un diámetro interno de 0.5 a 0.7 mm.

Para el proceso de pulverización, otros tipos de
15 dispositivo de atomización tal como un dispositivo de atomización giratorio (centrifugo) u otros dispositivos adecuados se pueden usar. La persona experta en la técnica adaptará las diversas condiciones de proceso y parámetros en consecuencia.

20 El dispositivo de atomización giratorio (centrifugo), por ejemplo, es un montaje de disco giratorio con platos radiales y curvados los cuales giran a altas velocidades, usualmente comprendidas entre 15000 y 25000 r.p.m. La solución se suministra cercana al centro y se expande entre los dos
25 platos y se acelera a altas velocidades lineales antes de que

se arroje al disco en la forma de gotitas.

En la cámara de secado, las gotitas encuentran una corriente de gas caliente y pierden su humedad muy rápidamente mientras aún están suspendidas en el gas de secado. Mientras
5 que no se colocan restricciones particulares en el gas usado para secar la solución pulverizada, es ventajoso usar aire, gas nitrógeno o un gas inerte, preferiblemente aire, más preferiblemente con un contenido de humedad residual igual a o menor que 7000 p.p.m. El gas se calienta eléctricamente (5) y
10 se puede introducir vía un distribuidor adecuado (6).

La corriente de gas caliente puede fluir concurrentemente con las gotitas, pero también podría ser posible emplear flujo contra-corriente, flujo de corriente cruzada, u otras configuraciones de flujo.

15 Ventajosamente, la temperatura de entrada en la cámara de secado del secador por pulverización variará entre 165°C y 200°C, más ventajosamente entre 170°C y 200°C, preferiblemente entre 175°C y 195°C, más preferiblemente entre 178°C y 182°C.

20 La temperatura de salida en la cámara de secado deberá estar comprendida entre 105°C y 130°C, preferiblemente entre 110°C y 120°C, aún más preferiblemente entre 112°C y 115°C.

Para preparar una cantidad de complejo de inclusión
25 de aproximadamente 10 kg, el proceso de secado por

pulverización de la invención se realiza aplicando una velocidad de flujo de alimentación de al menos 12 kg/h (aproximadamente 12 l/h). Para una cantidad mayor, la velocidad de flujo de alimentación deberá estar comprendida entre 12 kg/h y 200 ton/h, preferiblemente entre 12 kg/h y 300 kg/h.

Análogamente, la velocidad de flujo del gas de secado es de al menos 80 kg/h, preferiblemente 100 kg/h, más preferiblemente 300 kg/h, aún más preferiblemente de al menos 600 kg/h.

10 Para cantidades mayores, la velocidad de flujo de gas deberá estar comprendida entre 600 kg/h y 30 ton/h.

Una vez definidos los intervalos de temperatura de entrada y salida proporcionados por la presente invención, los otros parámetros de proceso se deberán ajustar apropiadamente y mutuamente por la persona experta en la técnica en la base del tamaño del lote.

En el ejemplo que sigue, para un lote de aproximadamente 10 kg de 1:2.5 PβCD, una temperatura de entrada de entre 178°C y 182°C, una boquilla de 0.5 mm con una presión de 21 bar, un flujo de alimentación de 12 kg/h (aproximadamente 12 l/h) y una velocidad de flujo de aire de 600 kg/h se usan para lograr la temperatura de salida adecuada de 112°C-115°C.

Ventajosamente, la diferencia entre las temperaturas de entrada y salida está comprendida entre 45°C y 95°C, preferiblemente entre 65°C y 75°C.

El polvo se seca y separa del gas húmedo en un ciclón (8) por acción centrífuga. La acción centrífuga se origina por el gran incremento en la velocidad del gas cuando la mezcla de partículas de polvo y gas entra en el ciclón. Las partículas de polvo densas se forzan hacia las paredes del ciclón y el producto se colecta bajo el ciclón en un recipiente (9) a través de un dispositivo de descarga tal como una válvula giratoria. Las partículas más ligeras del gas húmedo se aspiran por un aspirador (10) a través de las tuberías de escape.

Alternativamente, la separación se puede lograr usando un medio de filtro tal como un medio de membrana (filtro bolsa), un filtro de fibra metálica sinterizado, o similar.

En el compuesto de inclusión 1:2.5 P β CD amorfo obtenible por el proceso de la presente invención, el piroxicam está completamente presente en la forma zwitteriónica y se puede caracterizar por su espectro de Raman, configuración de difracción en polvo de rayos X y comportamiento térmico los cuales se reportan en la solicitud PCT n. WO 03/105906.

El espectro de FT-Raman, obtenido envasando simplemente el polvo en una taza, muestra los siguientes picos principales en el intervalo de 1650-1000 cm^{-1} (exactitud $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):

1613 cm^{-1} (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm)/1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 1234 (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w), 992 (w), 947

(brw).

Leyenda: sh = soporte; s = fuerte; m = medio; w = débil; vw = muy débil; br = amplio, brm = medio amplio, brw = débil amplio.

5 La cantidad de agua residual en el 1:2.5 PβCD
obtenible por el proceso de la presente invención se puede
determinar por el método de Karl-Fisher y deberá ser igual a o
menor que 5% p/p, preferiblemente igual a o menor que 4% p/p.
Puesto que el 1:2.5 PβCD tiende a absorber agua, la
10 determinación se deberá realizar luego que el producto se
obtiene y en cualquier caso después de la protección de ingreso
de humedad.

La cinética de solubilización del piroxicam del 1:2.5
PβCD se deberá determinar de acuerdo con el método de polvo
15 dispersado reportado en el siguiente ejemplo 2.

Ventajosamente, la concentración de piroxicam
disuelto dentro de los primeros 15 minutos deberá ser igual a o
mayor que 0.4% p/v, preferiblemente igual a o mayor que 0.5%
p/v.

20 El 1:2.5 PβCD obtenible con el proceso de la
invención se puede usar ventajosamente para preparar
composiciones farmacéuticas que tienen actividad analgésica,
anti-inflamatoria y anti-reumática, para la administración
oral, preferiblemente en la forma de tabletas, tabletas
25 efervescentes o saquitos para administración oral, más

preferiblemente en la forma de tabletas.

Ventajosamente, las tabletas para administración oral contienen entre 50 mg y 200 mg del complejo 1:2.5 P β CD por dosis unitaria, preferiblemente 95.6 mg o 191.2 mg (correspondiente a 10 y 20 mg de piroxicam, respectivamente) en mezcla con excipientes adecuados tales como lactosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, sílice, almidón y estearato de magnesio.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención.

10 **Ejemplo 1 - Preparación de 1:2.5 P β CD por secado por pulverización**

Alrededor de 50 litros de agua se vertieron en un tanque y se calentó hasta una temperatura de 73°C-75°C.

Se adicionaron en sucesión 8.5 kg (7.57 moles) de β -
15 ciclodextrina, 1 kg (3.02 moles) de piroxicam y 1 kg de hidróxido de amonio al 28%, y la mezcla se agitó por 30 min. La solución se filtró usando un filtro de 55 μ m y se cargó en un secador por pulverización Niro. Se utilizaron los siguientes parámetros de proceso: diámetro de boquilla: 0.5 mm; presión de
20 boquilla: 21 bar; velocidad de flujo de aire: 600 kg/h; velocidad de flujo de alimentación: 12 kg/h (aproximadamente 12 l/h); temperatura de entrada: 182°C; temperatura de salida: 113°C.

El producto 1:2.5 P β CD en la forma de polvo fluyente
25 se colectó bajo el ciclón a través de una válvula giratoria.

El producto resultante muestra la curva térmica y el espectro de Raman reportado respectivamente en las figuras 2 y 3, los cuales son típicos de un 1:2.5 PβCD en donde una reacción de complejo de inclusión completa ha ocurrido y el piroxicam está presente en la forma zwitteriónica. El análisis de rayos X en polvo muestra la configuración de difracción difusa típica de productos amorfos. Después del análisis de CLAR, ninguna cantidad significativa de productos de degradación de piroxicam se detectó.

La cantidad residual de agua fue 3.8% p/p como se determina por el método de Karl Fischer.

Ejemplo 2 - Cinética de solubilización de piroxicam de 1:2.5 PβCD preparado en el Ejemplo 1

La cinética de solubilización se determinó de acuerdo con el método de polvo dispersado.

En un aparato de prueba de disolución Sotax A76, 250 ml de agua se introdujeron y la temperatura se ajustó a 37°C ± 0.5°C. Luego, 20 g de PβCD como se obtuvo en el Ejemplo 1, correspondiente a aproximadamente 2 g de piroxicam, se agregó y la dispersión resultante se mantuvo bajo agitación a 125 r.p.m. Después de 15 minutos, una alícuota de la solución se extrajo y se filtró. La concentración del piroxicam disuelto, se midió por espectrofotometría de UV, resultó que es 0.5 g por 100 ml, es decir 0.5% p/v.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un compuesto de inclusión 1:2.5 piroxicam: β -ciclodextrina, que comprende las siguientes etapas:

i. disolver el piroxicam y β -ciclodextrina en la relación molar 1 a 2.5 en agua caliente en la presencia de hidróxido de amonio;

ii. alimentar la solución acuosa resultante en la cámara de secado de un secador por pulverización a través de un dispositivo de atomización para formar gotitas;

iii. introducir una corriente de gas de secado en la cámara de secado para formar partículas de polvo;

iv. adicionalmente secar y separar las partículas de polvo del gas húmedo;

caracterizado porque en la etapa iii) la temperatura del gas de secado de entrada (temperatura de entrada) está comprendida entre 165°C y 200°C y la temperatura del gas de secado de salida (temperatura de salida) está comprendida entre 105°C y 130°C.

2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la velocidad de flujo de alimentación de la solución de la etapa ii) es de al menos 12 kg/h.

3. Proceso de conformidad con las reivindicaciones 1

y 2, caracterizado porque la velocidad de flujo del gas de secado es de al menos 600 kg/h.

4. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la temperatura de entrada está comprendida entre 175°C y 195°C.

5. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la temperatura de entrada está comprendida entre 178°C y 182°C.

6. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la temperatura de salida está comprendida entre 110°C y 120°C.

7. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la temperatura de salida está comprendida entre 112°C y 115°C.

8. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el dispositivo de atomización es un atomizador giratorio (centrifugo).

9. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el dispositivo de atomización es un atomizador a presión.

10. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la separación de las partículas de polvo en la etapa iv) se realiza en un ciclón por acción centrífuga.

11. Compuesto de inclusión 1:2.5 piroxicam:β-

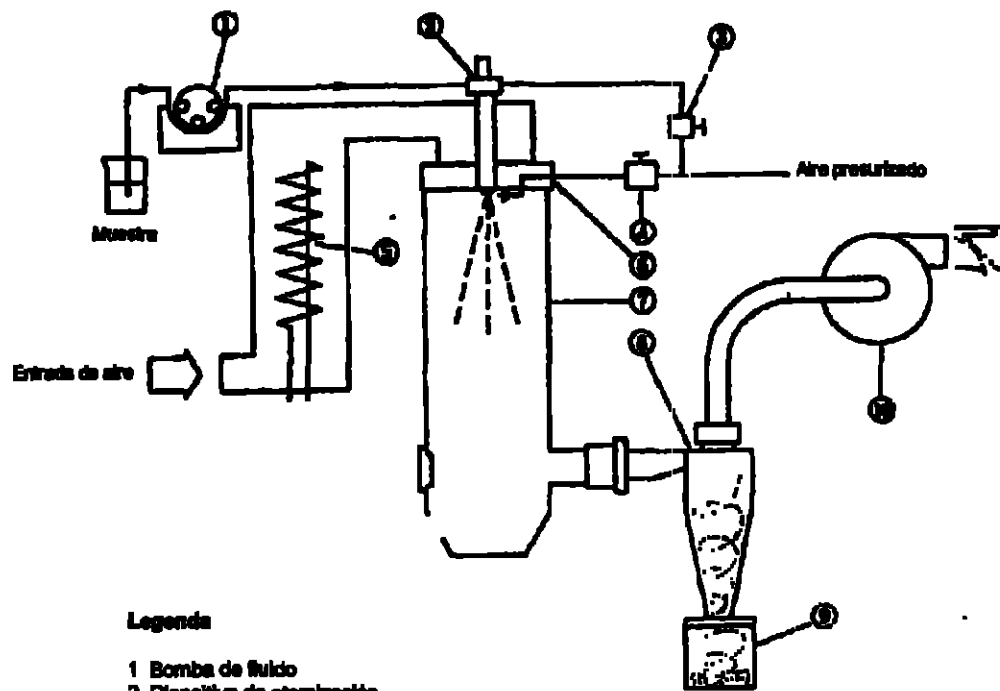
ciclodextrina obtenible por el proceso de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por un contenido de agua igual a o menor que 5% p/p y tiene inter alia los siguientes picos de espectro FT-Raman característicos en el intervalo de 5 1650-1000 cm^{-1} (exactitud $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):

1613 cm^{-1} (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm)/1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 1234 (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w), 992 (w), 947 10 (brw).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de inclusión de piroxicam con β -
5 ciclodextrina por secado por pulverización, aplicable en una
escala piloto o industrial. El producto obtenido tiene
características físico-químicas óptimas así como propiedades
tecnológicas y biofarmacéuticas y es adecuado para preparar
composiciones farmacéuticas sólidas para la administración
10 oral.

Figura 1 - Representación esquemática de un aparato de secado por pulverización típico



Legenda

- 1 Bomba de fluido
- 2 Dispositivo de atomización
- 3 Válvula de aguja
- 4 Válvula electromagnética
- 5 Calentador
- 6 Distribuidor
- 7 Cámara de secado
- 8 Ciclón
- 9 Recipiente de producto
- 10 Aspirador

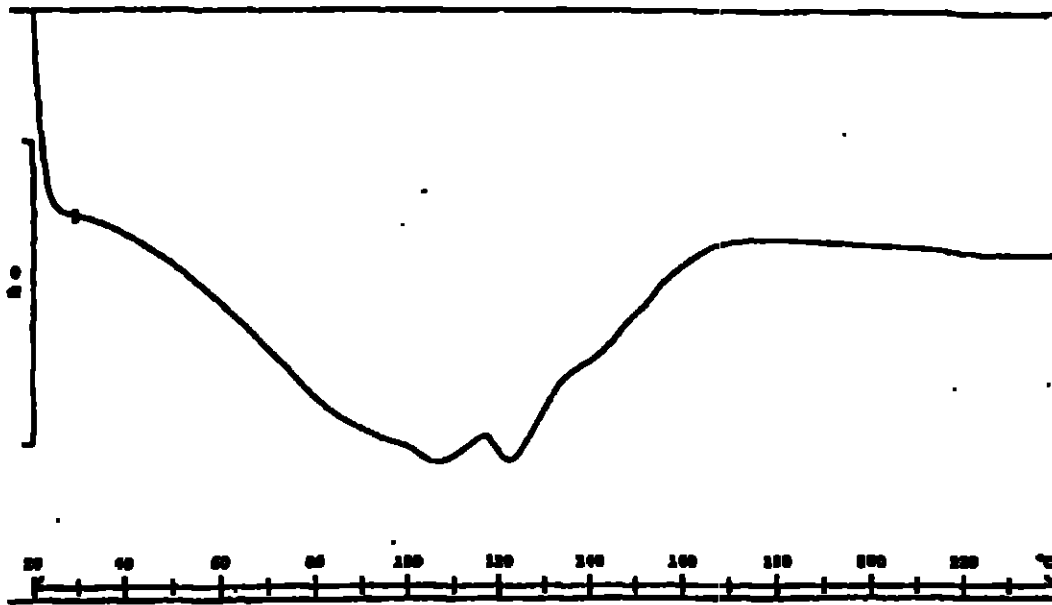


Figura 2 - Curva térmica de 12.5 PBCD obtenido con el proceso de la invención

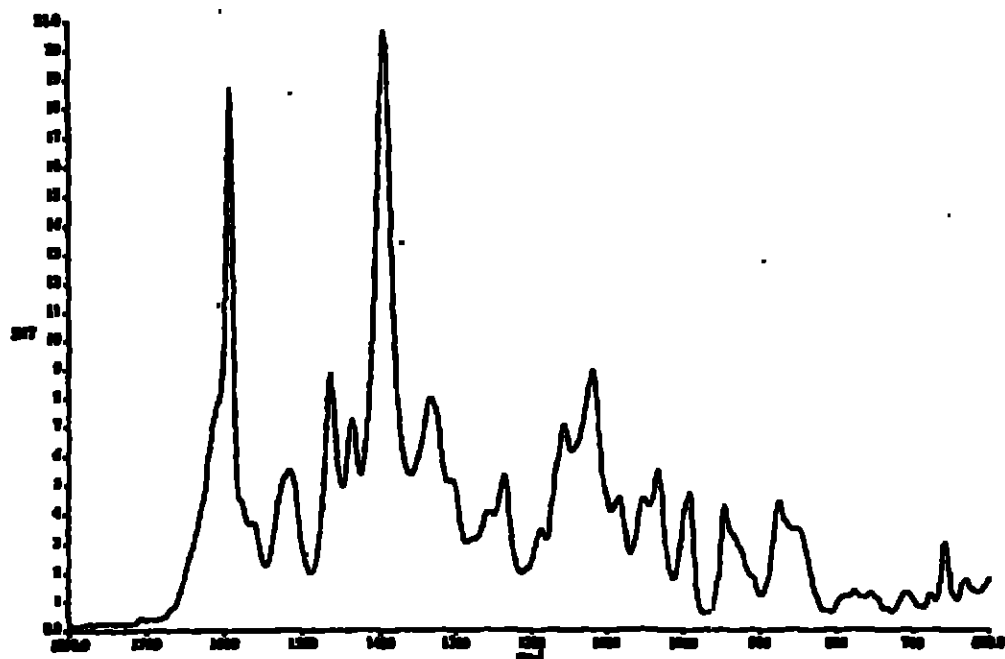


Figura 3 - Espectro de FT Raman de 1,2,5 PpCD obtenido con el proceso de la invención en el intervalo de 1800-600 cm^{-1}

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

60

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	7 9860
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008102
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

... 4643

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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.
3. 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.
4. Debe aclarar el número de publicación internacional, ya que el presentado en el petitorio fase nacional, no coincide con el existente en el documento de publicación.

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.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

61

Radicación No.: 7 9860



ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 ABR 2007
adpall