

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 648**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2005 E 05753592 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1916994**

54 Título: **Fabricación de composiciones farmacéuticas con liberación rápida de fármacos insolubles en agua y composiciones farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento de la invención**

30 Prioridad:

29.06.2004 DK 200401021

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.03.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMA A/S (100.0%)
Langebjerg 1
4000 Roskilde , DK**

72 Inventor/es:

BERTELSEN, POUL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 450 648 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fabricación de composiciones farmacéuticas con liberación rápida de fármacos insolubles en agua y composiciones farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la ciencia de las formulaciones farmacéuticas, en particular con respecto a procedimientos para mejorar la solubilidad y la disolución de fármacos insolubles en agua. La presente invención se enfoca especialmente en composiciones que comprenden una sustancia farmacológica que pertenece a la clase de sustancias farmacológicas designadas normalmente NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo). En particular, los NSAID con baja solubilidad en agua y fluido gástrico y con problemas de estabilidad son de interés. Un ejemplo de dicho NSAID es lornoxicam. Sin embargo, otras sustancias farmacológicas que tienen baja solubilidad en un medio ácido y/o un valor de pK_a inferior a 5,5, también pueden ser adecuadas para formularlas en una composición de acuerdo con la invención. La presente invención proporciona formas de dosificación de uso oral con una estabilidad significativamente mejorada.

Antecedentes

- 15 En general, se requiere una absorción rápida de fármacos en la sangre circulante en la gestión del alivio del dolor. Por lo tanto, para las formas de dosificación de uso oral es de suma importancia que el fármaco esté ya disuelto, completa o parcialmente, cuando esté presente en el fluido gástrico. De esta manera, en el caso en el que el fármaco no es absorbido desde la mucosa gástrica, puede estar listo para ser absorbido ya cuando penetra en el tubo intestinal superior, como en el duodeno. El propio duodeno tiene una cantidad limitada de líquido, lo que tiene como consecuencia una disolución lenta del fármaco en el duodeno, aunque el ácido débil puede ser más soluble en el fluido intestinal.

Se ha informado de diversos enfoques para la fabricación y la formulación de formas de dosificación de uso oral de fármacos que son sustancialmente insolubles en agua y son ácidos débiles para lograr una disolución rápida *in vitro* en el fluido gástrico.

- 25 Algunas referencias han adoptado el enfoque de mejorar la solubilidad de un NSAID formando un complejo de inclusión con ciclodextrina. El documento WO 9641646 se refiere a una formulación de uso parenteral de lornoxicam formulado como un complejo de inclusión con ciclodextrina. El medicamento está ya sea presente como un polvo para la reconstitución o como una solución. Todos los ejemplos implican una etapa de solvatación y la referencia no hace mención a la preparación de la formulación sin el uso de agua.

- 30 Del mismo modo, el documento WO 9532737 se refiere a un complejo de inclusión de un NSAID, tal como lornoxicam y una ciclodextrina. El procedimiento de fabricación incluye una etapa de humedecimiento de manera que la referencia implica necesariamente el uso de agua en el procedimiento de formulación.

- El documento WO9909988 divulga composiciones farmacéuticas de meloxicam preparadas mediante la modificación del estado sólido del fármaco, habiéndose establecido que estas composiciones tienen un comportamiento de disolución mejorado en un amplio intervalo de pH. El ejemplo IV/12 divulga una co-molienda en seco en la que la relación entre el fármaco y la sustancia alcalina es de 20:1. Parece que la adición de ciclodextrina tiene como consecuencia una mejora de la solubilidad y la biodisponibilidad. El documento WO9909988 no proporciona ninguna información de que la relación molar entre el NSAID y la sustancia alcalina sea importante para lograr una disolución mejorada de formulaciones de uso oral de NSAID estables.

- 40 Otras referencias han adoptado otros enfoques para mejorar la solubilidad de un NSAID. Por ejemplo, se ha informado regularmente que dichos fármacos insolubles en agua deben formularse junto con una sustancia alcalina. Se ha informado además que el procedimiento de fabricación debería incluir poner en contacto el polvo que contiene el fármaco y que contiene una sustancia alcalina con un medio acuoso para formar una composición en partículas.

- El documento EP 1109534 B1 divulga una formulación que comprende una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa, que tiene una solubilidad como máximo de aproximadamente el 0,1 % p/v en ácido clorhídrico 0,1 N a temperatura ambiente, la composición se basa en un polvo que comprende la sustancia activa y una sustancia alcalina y que se pone en contacto con un medio acuoso para formar una composición en partículas. Estas composiciones tienen una velocidad de disolución en ácido clorhídrico 0,1 N tal que al menos el 50 % del fármaco está presente en forma disuelta dentro de los primeros 20 minutos de la prueba de disolución. De manera importante, se establece que la alta velocidad de disolución descrita en esta patente no se logra si la sustancia activa y la sustancia alcalina se procesan en condiciones en las que no tiene lugar un contacto acuoso entre los dos componentes (es decir, en condiciones anhidras).

- El documento WO 9912524 se refiere a una formulación en unidades múltiples de liberación modificada en la que la sustancia activa es un NSAID. La formulación se caracteriza por tener dos fracciones de unidades múltiples en las que una fracción es de liberación rápida y la otra es de liberación lenta. La fracción de liberación rápida corresponde a la formulación de liberación rápida de la referencia EP 1109534 (WO 15195) citada anteriormente.

Los documentos JP 3240729 y EP 792147 también se refieren a formulaciones en las que el compuesto activo se granula junto con una sustancia alcalina usando una solución acuosa.

- 5 Sin embargo, hasta ahora se entiende que el uso de soluciones acuosas durante el procedimiento de fabricación impone problemas separados para fármacos que son inestables en presencia de agua y una sustancia alcalina. Por otra parte, la técnica anterior enseña claramente que la granulación en húmedo es necesaria para proporcionar una disolución rápida *in vitro*. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formulaciones, que posean aún una disolución rápida en ácido clorhídrico y que al mismo tiempo exhiban una buena estabilidad.

Breve descripción de la invención

- 10 Ahora se proporciona una composición farmacéutica, pretendida para administración oral y fabricada por medio de un procedimiento que usa una mínima cantidad de líquido, preferentemente sin usar nada de líquido, y usando un mezclado intensivo en forma de co-molienda para proporcionar un contacto físico estrecho entre la sustancia farmacológica activa y un coadyuvante de disolución (sustancia alcalina).

A pesar de que la forma de dosificación de uso oral se fabricó sin usar ningún líquido, los lotes resultantes tenían un contenido de agua al mismo nivel que los lotes producidos por medio de la granulación en húmedo.

- 15 Sorprendentemente, los lotes producidos de acuerdo con la invención tuvieron una estabilidad significativamente mejorada independientemente del contenido de agua.

- 20 De manera remarcable, los lotes resultantes del procedimiento de co-molienda procesaron aún una disolución rápida *in vitro*: la sustancia farmacológica activa tiene una alta velocidad de disolución *in vitro* en condiciones que simulan el fluido gástrico, de manera que al menos el 50 % de la sustancia farmacológica activa se disuelve dentro de los primeros 20 minutos de la prueba de disolución *in vitro*.

En consecuencia, en un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación de uso oral que comprende una sustancia farmacológica activa que tiene una disolución rápida en fluido gástrico; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 25 a) proporcionar una sustancia farmacológica activa,
 b) proporcionar una o más sustancias alcalinas; y
 c) mezclar dicha sustancia farmacológica activa y dicha sustancia alcalina y opcionalmente uno o más excipientes mediante co-molienda sin añadir ningún líquido, y opcionalmente
 d) mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente
 e) comprimir dicha mezcla de c) o d) en un comprimido.

- 30 en el que la sustancia farmacológica activa tiene una solubilidad a temperatura ambiente inferior al 0,1 % p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o tiene un valor de pKa inferior a 5,5; y en el que la relación molar entre dicha sustancia farmacológica activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) varía entre 1:100 y 1:1.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que puede obtenerse mediante el procedimiento de la invención.

- 35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende:

- 40 - un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - una o más sustancias alcalinas seleccionados de una sal que contiene un anión seleccionado de CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado de Na^+ y K^+ ;
 - y un aglutinante en forma de un polímero hidrófilo;

en la que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que usa un mezclado intensivo en forma de co-molienda y sin usar ningún líquido en el que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) o un derivado de las mismas varía entre 1:100 y 1:1.

- 45 En otro aspecto más la presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende:

- un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos;

en la que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que comprende mezclar dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dichos uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos y opcionalmente uno o más excipientes mediante co-molienda sin adición de líquido, en el que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho(s) aminoácido(s) o un derivado de los mismos varía entre 1:100 y 1:1.

De esta manera, la presente invención se dirige no solo a procedimientos de fabricación de composiciones farmacéuticas, sino también a composiciones farmacéuticas estables.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas que comprenden fármacos insolubles en agua se pueden fabricar y formular de una manera que asegura una disolución rápida de la sustancia farmacológica activa en el fluido gástrico, mientras que también proporcionan condiciones para mejorar la estabilidad con respecto a la sustancia farmacológica activa. En la presente invención, la sustancia farmacológica no se expone, o al menos solo en un grado mínimo, a ningún líquido ni a ninguna solución acuosa durante el proceso de fabricación. Hasta ahora se creía que la composición resultante de un procedimiento que excluye el agua da como resultado composiciones con un contenido de agua más bajo que el observado después de la granulación en húmedo. Se esperaba que un bajo contenido de agua proporcionara composiciones que tienen potencialmente un período de vida útil en almacenamiento más prolongado que los fármacos formulados y procesados convencionalmente. Sin embargo, el contenido de agua en composiciones fabricadas de acuerdo con la invención probó que tenían un contenido de agua del mismo nivel que las composiciones producidas por medio de la granulación en húmedo, material granulado que se secó subsiguientemente. Muy sorprendentemente, el presente procedimiento de co-molienda proporciona una estabilidad significativamente mejorada a pesar del contenido de agua. En el mismo caso, las composiciones proporcionadas muestran una disolución rápida *in vitro*, a pesar de que la enseñanza anterior pone énfasis en que la sustancia activa y el excipiente alcalino deben ponerse en contacto con agua para proporcionar una disolución rápida *in vitro*. De esta manera, para sustancias activas sensibles al agua, el procedimiento es ventajoso.

Ventajosamente, el procedimiento de co-molienda descrito es económicamente ventajoso ya que el procedimiento requiere menos etapas de producción. Especialmente, se evita la etapa de humedecimiento farragosa y la costosa etapa de secado subsiguiente del procedimiento de fabricación anterior. Además, se pueden evitar requerimientos especiales que contemplaban la deshumidificación del aire en las instalaciones de producción.

Muy sorprendentemente, como se demuestra en el ejemplo 10, cuando los lotes producidos por medio de co-molienda se compararon con lotes producidos por medio de la granulación en húmedo y en el que todos los lotes tenían un contenido de agua al mismo nivel independientemente del procedimiento de fabricación, hubo una mejora significativa de la estabilidad de los lotes fabricados por medio de co-molienda. El mecanismo de mejora de la estabilidad no se entiende en detalle, pero sin limitarse a una teoría específica se contempla que el impacto del líquido de granulación en el caso de la granulación en húmedo altera la estructura cristalina de la sustancia farmacológica activa. Esta alteración de la estructura cristalina no tiene lugar en las composiciones producidas por medio de co-molienda. Por lo tanto, el presente inventor sugiere, sin limitarse a esta teoría, que cuando se pone en contacto una sustancia farmacológica, como se demuestra con lornoxicam, con un líquido de granulación la sustancia farmacológica, en este caso lornoxicam, se disuelve parcialmente para solidificarse subsiguientemente en una forma menos estable. Es probable que esta forma menos estable sea una forma amorfa de la sustancia farmacológica, por ejemplo de la sustancia farmacológica activa. A partir de los resultados prometedores de la estabilidad de lornoxicam se concluye que este procedimiento también será ventajoso para otras sustancias farmacológicas, tales como otros NSAID, incluidas tiazincarboxamidas.

La estabilidad mejorada se demostró en un estudio de estabilidad, descrito en el ejemplo 10, en el que las composiciones co-molidas se compararon con un lote producido por medio de la granulación en húmedo. En este estudio, el producto de degradación de lornoxicam, HN-10004 se seleccionó como el parámetro indicador de la estabilidad. En este caso, la co-molienda se realizó por medio de un molino de bolas con esferas que se movían horizontalmente. Sin embargo, se cree firmemente que el tipo de co-molienda no influirá en la estabilidad ya que el factor decisivo para la estabilidad es si la sustancia farmacológica activa se pone en contacto o no con un líquido de granulación. Por lo tanto, otros procedimientos de co-molienda descritos en este documento también son adecuados.

En el punto inicial del período de prueba, se determinó el contenido de agua de los comprimidos. El contenido de agua de todas las composiciones estuvo al mismo nivel, con una tendencia del lote producido por medio de la granulación en húmedo a ser más bajo en el contenido de agua que las otras dos composiciones. Hasta ahora, se ha sabido bien que la estabilidad de lornoxicam en combinación con una sustancia alcalina está relacionada estrechamente con un bajo contenido de agua en el comprimido.

En el estudio de estabilidad, la estabilidad se sometió a prueba en diversos puntos de prueba durante un período de 6 meses como aparece en el ejemplo 10. Como el parámetro indicador de la estabilidad se seleccionó en el ejemplo 10 el producto de descomposición HN-10004. En todos estos puntos de prueba, la cantidad de HN-10004 en los

lotes N° 17110431 y 17110432 (co-molidos) fue más baja que en el lote N° 10225671 (granulado en húmedo).

En todos los puntos de prueba, la estabilidad de las dos composiciones co-molidas es superior en una medida significativa a la del lote granulado en húmedo, a pesar del hecho que el lote granulado en húmedo tiene un contenido de agua más bajo.

5 En el punto inicial, la cantidad de HN-10004 también es más baja en el producto co-molido, mostrando que la descomposición tiene lugar incluso en el momento de la producción en los lotes granulados en húmedo.

Muy sorprendentemente, el procedimiento de co-molienda conduce de esta manera a un producto con una estabilidad mejorada significativamente independientemente del contenido de agua más alto.

10 El procedimiento de co-molienda se demostró con lornoxicam como sustancia modelo y lo más probable es que este procedimiento sea adecuado para otras sustancias farmacológicas activas. Estas sustancias farmacológicas son típicamente un ácido débil en el que la sustancia alcalina funcionará como un coadyuvante de disolución y el procedimiento de co-molienda es particularmente adecuado para sustancias farmacológicas activas con problemas de estabilidad.

15 En realizaciones adecuadas de la invención, la forma de dosificación de uso oral comprende además un aglutinante, que a diferencia de una diversidad de procedimientos de fabricación convencionales, no está presente en la solución acuosa durante el procedimiento de fabricación o se ha pretratado con una solución acuosa antes de usar. Por lo tanto, la sustancia aglutinante no está presente en forma hinchada, como se puede determinar con un microscopio, por ejemplo un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) con suficiente efecto de amplificación.

20 Se debe entender que el procedimiento de fabricación y las formas de dosificación de uso oral de la invención pueden caracterizarse en términos de

- el tipo de sustancia terapéuticamente activa
- el tipo de sustancia alcalina
- el procedimiento de mezclado y la mezcla resultante de la sustancia farmacológica activa y la sustancia
25 alcalina
- la disolución rápida de la sustancia farmacológica activa en una solución ácida
- la estabilidad del ingrediente terapéuticamente activo.

Estos aspectos se describirán a continuación.

30 En algunas realizaciones, el procedimiento de fabricación y la forma de dosificación de uso oral de la invención pueden caracterizarse adicionalmente en términos del procedimiento de prensado de comprimidos. Por ejemplo, para un comprimido cóncavo, estándar, redondo de 10 mm se aplica una fuerza mínima de aproximadamente 4 kN.

Resultados de los experimentos

Un equipo diferente para la co-molienda puede estar implicado en el procedimiento. A continuación se presenta un compendio del tipo de equipo de co-molienda, parámetros y ejemplos incluidos en el mismo.

Tipo de equipo de co-molienda	Tipo específico de equipo de co-molienda	Fuerza aplicada por el equipo/parámetros	Tiempo de impacto	Ej.
Compactación por medio de rodillos	Minipactor® de Gerteis Maschinen + Processengineering AG.	Fuera alta Fuerza de compactación: 8 - 12 kN/cm rpm: 2 Tamaño de tamiz: 1.0-1.5 mm Tamaño de separación: 2.5 mm	Tiempo corto tal como menos de 1 min.	6

(continuación)

Tipo de equipo de co-molienda	Tipo específico de equipo de co-molienda	Fuerza aplicada por el equipo/parámetros	Tiempo de impacto	Ej.
Molino de bolas, esferas que se mueven verticalmente	Molino de bolas Struers	Fuerza baja 250 - 400 rpm tamiz: malla 700 µm	Tiempo prolongado: 1/2-24 horas	11
Molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente	Fritsch Pulverisette Tipo 06.002.00	Fuerza intermedia	Tiempo 5 a 30 minutos	2 3 4 10
Mecano-fusión	Unidad de mecano-fusión AMS-LAB de Hosokawa Alpine	Fuerza intermedia Tiempo: 3-30 min. Velocidad de rotor: 1300 - 1500 Temp: 20-45°C	Tiempo intermedio 5 a 30 minutos	5
Molido alcalino, mezcla	-	-	-	7 8
Mezcla simple	-	-	-	9

- Los ejemplos 2, 3, 4 y 10 se refieren a la co-molienda proporcionada por un molino de bolas con esferas que mueven horizontalmente. La sustancia alcalina usada en el ejemplo 2 es fosfato de trisodio. Se usan dos tipos de aglutinante; HPC y VA 64: ambas combinaciones proporcionan una disolución rápida de los comprimidos resultantes. La co-molienda en este caso se proporciona mediante una fuerza intermedia y un tiempo de impacto intermedio. En el ejemplo 3, la sustancia alcalina es carbonato de sodio y el proceso de molienda es nuevamente mediante un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente. De manera similar al ejemplo 2, se utilizan dos tipos de aglutinante; HPC y VA 64: ambas combinaciones proporcionan una disolución rápida de los comprimidos resultantes. Finalmente, en el ejemplo 4 se usa arginina como la sustancia alcalina que proporciona comprimidos con una liberación rápida que está al mismo nivel que la obtenida con fosfato de trisodio. La estabilidad de los comprimidos proporcionados por medio del procedimiento descrito en los ejemplos 2 y 3 se sometió a prueba en un estudio de estabilidad, ejemplo 10. Los comprimidos mostraron una excelente estabilidad en comparación con los comprimidos proporcionados por medio de procedimientos de fabricación conocidos.
- Se investigó otro principio de la co-molienda que también proporciona una fuerza intermedia y un tiempo de impacto intermedio, la molienda por mecano-fusión. En el ejemplo 5, los comprimidos se proporcionan después de la co-molienda con una unidad de mecano-fusión AMS-LAB de Hosokawa Alpine. Los comprimidos contenían ya sea fosfato de trisodio, carbonato de sodio, arginina o lisina como la sustancia alcalina. Todas las composiciones tuvieron una disolución rápida, el lote con lisina mostró resultados de disolución rápida sobresalientes. Dos composiciones se basan en fosfato de trisodio con diferentes tamaños de partícula promedio de la sustancia alcalina; 203 µm, 40 µm, respectivamente. A pesar de que tanto el lote con un tamaño de partícula grande así como también el lote con tamaño de partícula pequeño proporcionaron resultados aceptables, la disolución fue significativamente más rápida en el lote con el tamaño de partícula más pequeño.
- Para demostrar que una fuerza baja en combinación con un tiempo de impacto prolongado pueden proporcionar el efecto de co-molienda, los comprimidos se produjeron con lisina o fosfato de trisodio como la sustancia alcalina en el ejemplo 5. Además, los lotes producidos con una relación molar de lornoxicam:sustancia alcalina de 1:20 se compararon con lotes producidos con una relación molar de 1:40. Todos los lotes exhibieron una disolución rápida y la relación molar no tuvo impacto sobre la velocidad de disolución.
- Finalmente, una fuerza alta en combinación con un tiempo de impacto corto se proporcionó mediante la compactación por medio de rodillos. En el ejemplo 6, los comprimidos se proporcionaron por medio de Minipactor^{MR} de Gerteis Maschinen + Processengineering AG usando las sustancias alcalinas fosfato de trisodio o lisina. Se produjeron lotes, basados tanto en un tamaño de partícula promedio pequeño y un tamaño de partícula promedio

grande de la sustancia alcalina. Todos los lotes mostraron una disolución rápida y el tamaño de partícula no pareció tener un efecto mayor con este procedimiento de co-molienda.

Alternativamente, el contacto estrecho proporcionado por la co-molienda puede establecerse al moler una sustancia alcalina en el equipo usado para la co-molienda u otro equipo adecuado seguido por un mezclado sencillo y la fabricación de comprimidos subsiguiente, en el que la fabricación de comprimidos proporciona una fuerza alta en un tiempo de impacto corto.

En el ejemplo 7, se molió la lisina como la sustancia alcalina en un molino de chorro en espiral Hosokawa Alpine a un tamaño de partícula promedio de 5 μm seguido por la compresión de la mezcla de ingredientes en comprimidos. Se produjeron dos lotes que mostraron ambos una disolución rápida.

A partir de los ejemplos se concluye que ya sea una co-molienda de la sustancia farmacológica activa junto con la sustancia alcalina o un procedimiento de molido de la sustancia alcalina seguido por la compresión en comprimidos o alternativamente una granulación en húmedo, como se describe en la técnica anterior, es necesario para proporcionar comprimidos con una disolución rápida. Para demostrar esta declaración, los comprimidos se produjeron de acuerdo con la enseñanza anterior (por ejemplo los documentos JP 3240729 o EP 1109534), es decir, el proceso de granulación en húmedo pero **sin** la etapa de humedecimiento. Este experimento se describe con mayor detalle en el ejemplo 9 y como se observa en el ejemplo, los comprimidos resultantes tienen una disolución lenta inaceptable.

Finalmente, los ejemplos demuestran que se proporciona una disolución rápida mediante la co-molienda de una sustancia farmacológica terapéuticamente activa que tiene una solubilidad a temperatura ambiente inferior al 0,1 % p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o que tiene un valor de pKa inferior a 5,5 junto con una sustancia alcalina, seguido opcionalmente por el mezclado de otros excipientes y seguido opcionalmente por la fabricación de comprimidos de la mezcla de ingredientes.

Alternativamente, la sustancia alcalina puede tratarse por medio del molido de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento para mezclarla subsiguientemente con la sustancia farmacológica activa, seguido opcionalmente por la mezcla de otros excipientes para prensarla subsiguientemente en comprimidos.

Finalmente, la disolución rápida puede proporcionarse mediante la co-molienda de la sustancia farmacológica activa junto con una sustancia alcalina y opcionalmente junto con otros excipientes seguido por la mezcla opcional de otros excipientes adicionales más y seguido subsiguientemente por la compresión de la mezcla de ingredientes en comprimidos.

Ingrediente terapéuticamente activo

En principio, cualquier ingrediente activo caracterizado por tener una mala solubilidad en una solución ácida puede someterse al procedimiento de fabricación mencionado anteriormente a fin de mejorar la disolución en una solución ácida y de asegurar de esta manera una absorción rápida del fármaco en el tubo gastrointestinal superior después de la administración por vía oral de la composición resultante.

De acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo es un compuesto terapéuticamente activo con mala solubilidad en ácido clorhídrico 0,1 N, tal como una solubilidad en ácido clorhídrico 0,1 N inferior al 0,1 % p/v. Alternativamente definido, el compuesto terapéuticamente activo tiene un valor de pKa inferior a 5,5 debido a que estos compuestos también son conocidos por disolverse mal en el fluido gástrico. Además, el ingrediente activo puede definirse como que pertenece al grupo de NSAID que están caracterizados por ser ácidos débiles. Los ejemplos de NSAID son lornoxicam y naproxeno.

Una mayor parte de las sustancias farmacológicas activas mencionadas son ácidos débiles, es decir sustancias que tienen un valor de pKa inferior a aproximadamente 5,5 tal como, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,5 o en un intervalo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0. Con relación a esto, se puede mencionar que el valor de pKa para lornoxicam es aproximadamente 4,7, para naproxeno es aproximadamente 4,2, para indometacina aproximadamente 4,5, para ibuprofeno aproximadamente 5,2 y para ácido acetilsalicílico aproximadamente 3,5. Además, las sustancias farmacológicas activas como las mencionadas anteriormente tienen generalmente una solubilidad mala en medios que tienen un pH inferior al valor de pKa. Como ejemplo, la solubilidad de lornoxicam a un pH de HCl 0,1 N es inferior a aproximadamente 1 mg/100 ml a temperatura ambiente. Las sustancias farmacológicas activas como ácido acetilsalicílico, indometacina y naproxeno se consideran como sustancias que son prácticamente insolubles en agua y en HCl 0,1 N a temperatura ambiente.

La expresión "sustancia farmacológica activa" en la presente descripción y las reivindicaciones se usa con el mismo significado que "sustancia terapéuticamente activa", "ingrediente terapéuticamente activo" y "compuesto terapéuticamente activo".

Del mismo modo, la expresión "composición farmacéutica" se usa en la presente descripción y reivindicaciones con el mismo significado que "formulación farmacéutica", "formulación" y "forma de dosificación".

Los ejemplos relevantes de sustancias farmacológicas activas que son adecuadas para el uso en composiciones de acuerdo con la invención son en general sustancias de ácidos débiles tales como, por ejemplo, paracetamol y/o sustancias de NSAID como

- 5 – derivados de ácido aminoarilcarboxílico como por ejemplo ácido enfenámico, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, morniflumato, ácido niflúmico y ácido tolfenámico,
- derivados de ácido arilacético como por ejemplo aceclofenaco, acemetacina, amfenaco, bromfenaco, cimetacina, diclofenaco, etodolaco, fentiazaco, glucametacina, indometacina, lonazolaco, ácido metiavínico, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina y zomepiraco,
- ácidos arilcarboxílicos como por ejemplo cetorolaco y tinoridina,
- 10 – derivados de ácido arilpropiónico como por ejemplo alminoprofeno, bermoprofeno, carprofeno, dexibuprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido protizínico y ácido tiaprofénico,
- pirazoles como por ejemplo epirazol,
- pirazonas como por ejemplo benzpiperilona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona y ramifenazona,
- 15 – derivados de ácido salicílico como por ejemplo acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, benorilato, eterisalato, fendosal, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, salicilato de morfolina, parsalmida, ácido salamidacético y salsalato,
- tiazincarboxamidas como, entre otras, ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam y tenoxicam,
- 20 – otros como bucillamina, bucoloma, bumadizon, diferenpiramida, ditazol, emorfazona, nabumetona, nimesulida, proquazona, acrivastina y piroxicam (por ejemplo en la forma de un complejo de betaciclodextrina), en donde el NSAID puede estar en la forma de una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

25 Desde un punto de vista comercial, los siguientes NSAID son especialmente interesantes: lornoxicam, diclofenaco, nimesulida, ibuprofeno, piroxicam, piroxicam (betaciclodextrina), naproxeno, cetoprofeno, tenoxicam, meloxicam, ácido tolfenámico, bromazepam, aceclofenaco, indometacina, nabumetona, acemetacina, morniflumato, meloxicam, flurbiprofeno, ácido tiaprofénico, proglumetacina, ácido mefenámico, fenbufeno, etodolaco, ácido tolfenámico, sulindaco, fenilbutazona, fenoprofeno, tolmetina, ácido acetilsalicílico, dexibuprofeno y sales, complejos y/o profármacos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

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

Otras sustancias farmacológicas activas relevantes son inhibidores de COX-2 (COX es una abreviación de ciclooxigenasa) como por ejemplo celecosib y flosulida.

35 En la actualidad, la sustancia farmacológica más preferente es lornoxicam y sales, complejos y/o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como ésteres del mismo. El lornoxicam puede estar presente en una composición de acuerdo con la invención como la única sustancia farmacológica o en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como opioides o triptanos.

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

40 Los ejemplos relevantes de sustancias de triptano son metoclopramida, sumatriptano, rizatriptano, naratriptano, colmitriptano, eletriptano, almotriptano, zolmitriptano y frovatriptano.

45 En aquellos casos en los que una composición de liberación rápida de la presente invención incluye una sustancia de NSAID como el ingrediente terapéuticamente activo, la cantidad de la sustancia farmacológica activa corresponde de 1 a aproximadamente 1600 mg en peso. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades molares equivalentes de sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La forma de dosificación contiene una cantidad apropiada para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente.

50 En realizaciones preferentes de la invención, el ingrediente activo es lornoxicam. Este fármaco es un ácido débil (valor pKa inferior a 5,5) y tiene una solubilidad en HCl 0,1 N inferior al 0,1 % p/v y es propenso a la degradación en presencia de agua. La tendencia a la degradación en presencia de agua depende de la presencia de excipientes, tales como sustancias alcalinas y en particular depende del procedimiento de fabricación como se demostró en la presente memoria descriptiva.

La velocidad de disolución de una sustancia farmacológica activa puede estar afectada adicionalmente por el tamaño de partícula de la sustancia farmacológica. Por consiguiente, en realizaciones interesantes de la invención, la sustancia farmacológica activa puede definirse adicionalmente en términos de su distribución de tamaño de partícula. La distribución de tamaño de partícula puede determinarse por medio de la difracción de rayos láser (por ejemplo usando un dispositivo Malvern Mastersizer 2000). La distribución de tamaño de partícula se calcula de acuerdo con las teorías de Mie respectivas para Fraunhofer. La muestra se dispersa en primer lugar en una solución de tensoactivo como un procedimiento de pretratamiento. Después, una parte alícuota de la predispersión se transfiere a un baño de dispersión en el que tiene lugar una dispersión de partículas adicional mientras se agita y se trata con ultrasonidos. Esta suspensión se hace circular a través de la celda de medición. Durante la medición, la agitación permanece activa mientras que los ultrasonidos están desactivados.

Típicamente, la distribución de tamaño de partícula determinada por medio de la difracción de rayos láser mencionada anteriormente de la sustancia farmacológica activa es tal que al menos el 90 % en volumen tiene un tamaño de partícula inferior a 100 μm , preferentemente inferior a 75 μm , más preferentemente inferior a 50 μm , tal como aproximadamente 40 μm . En algunas realizaciones, la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos el 95 % en volumen tiene un tamaño de partícula inferior a 32 μm , tal como inferior a 20 μm o del modo más preferente inferior a 10 μm . En otras realizaciones, la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos 80 % en volumen tiene un tamaño de partícula inferior a 10 μm .

Sin embargo, como se puede entender, el uso de tamaños de partícula en el intervalo más bajo puede no ser aceptable en la práctica. De esta manera, en realizaciones aún más interesantes de la invención, la sustancia farmacológica activa tiene una distribución de tamaño de partícula, determinada por medio de la difracción de rayos láser, en la que al menos el 90 % en volumen de la sustancia farmacológica activo tiene un tamaño de partícula superior a 0,1 μm .

En algunas realizaciones, se usa el tamaño de partícula promedio, $D(v;0,5)$ (μm). Típicamente, el tamaño de partícula promedio se refiere a un excipiente, tal como el tamaño de partícula promedio de una sustancia alcalina. Por el tamaño de partícula promedio se entiende una distribución de partículas determinada por la difracción de rayos láser como se ha descrito anteriormente, en el que la distribución de las partículas es tal que el 50 % de las partículas son superiores y el 50 % de las partículas son inferiores al tamaño de partícula promedio, y en las que la distribución se determina en volumen.

Sustancia alcalina

Como se ha indicado, la forma de dosificación de uso oral de la invención debe comprender además una sustancia alcalina. Se considera importante que la sustancia alcalina esté en contacto físico con la sustancia farmacológica activa, tal como lornoxicam. Se piensa que la sustancia alcalina posibilita un microambiente alrededor de la sustancia farmacológica activa de manera que ayuda a la disolución de la sustancia farmacológica activo en soluciones ácidas cuando la composición se expone a una solución ácida o a agua.

Típicamente, la relación molar entre la sustancia farmacológica activo y la sustancia alcalina varía entre 1:100 y 1:1, preferentemente, la relación molar es 1:80, 1:60, 1:40 o 1:30, del modo más preferente 1:20. En otras realizaciones más, la relación molar de la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina es 1:10. La relación de 1:10 es especialmente interesante en la realización en la que la sustancia alcalina es un aminoácido o un derivado del mismo, por ejemplo, lisina, histidina o arginina o un derivado de las mismas.

Como se usa en el presente documento, la expresión una "sustancia alcalina" se pretende que incluya sustancias que proporcionen un pH alcalino en el intervalo de 8-14, preferentemente 8-13, cuando se disuelven en agua a temperatura ambiente en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml.

Por consiguiente, la expresión "sustancia alcalina" incluye la base correspondiente de un ácido orgánico o inorgánico, proporcionada en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico y sus mezclas, aminas orgánicas y algunos aminoácidos o derivados de los mismos. Típicamente, el ácido orgánico o inorgánico del que se deriva la base correspondiente tiene un valor de pKa en el intervalo de 4-14.

Las sustancias alcalinas relevantes se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Lista de sustancias alcalinas

Sustancia	Ejemplos	Estructura	pKa*
Sales de ácido carbónico (carbonatos e hidrogenocarbonatos) y ácido fosfórico (fosfatos y monohidrogenofosfatos). Sales solubles con valores de pKa de 4 a 11	Carbonato de disodio = carbonato de sodio	Na ₂ CO ₃	10,3
	Hidrógencarbonato de sodio = Bicarbonato de sodio	NaHCO ₃	6,4
	Fosfato de trisodio	Na ₃ PO ₄	12,4
	Fosfato ácido de disodio	Na ₂ HPO ₄	7,2
Sales de ácidos orgánicos con valores de pKa de 4 a 11	Acetato de sodio	CH ₃ COONa	4,8
	Citrato de sodio	C ₆ H ₅ O ₇ Na ₃	6,4
	Maleato de sodio	C ₄ H ₂ O ₄ Na ₂	6,2
	Fumarato de sodio	C ₄ H ₂ O ₄ Na ₂ (trans)	4,4
Aminas orgánicas	Hidroxilamina	NH ₂ OH	6
	Dietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	11
	Trietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₃ NH	10,8
	Hidrazina	NH ₂ NH ₂	8
	Codeína	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	8,2 (pH en solución saturada ≈ 9,8)
Aminoácidos con valores de pKa ₃ de 8 a 14	Lisina	C ₆ H ₁₄ O ₂ N ₂	pKa ₁ : 2,2 pKa ₂ : 8,9 pKa ₃ : 10,3
	Arginina	C ₆ H ₁₄ O ₄ N ₂	pKa ₁ : 2,2 pKa ₂ : 9,1 pKa ₃ : 13,2 pH ≈ 11,4 (100 g/L H ₂ O)
	Histidina	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	pKa ₁ : 1,8 pKa ₂ : 6,0 pKa ₃ : 9,0 pH ≈ 7,7 (100 g/L H ₂ O)
* Los valores de pKa en esta tabla son valores aproximados y se refieren al valor de pKa del ácido.			

5 En una realización de la presente invención, la sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico o inorgánico o una de sus mezclas, el ácido orgánico o inorgánico tiene un valor de pKa en el intervalo de 4-14, preferentemente en el intervalo de 6 a 13,5, aún más preferentemente en el intervalo de 7-13, del modo más preferente en el intervalo de 8-13, tal como 8,5-13, tal como 9-13, tal como 9-12,5.

En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia alcalina es una sal de un ácido inorgánico

seleccionado de ácido carbónico o ácido fosfórico, tal como ácido hidrogenocarbónico, ácido fosfórico dihidrogénico y ácido fosfórico hidrogénico.

5 Es decir, que la sal tiene como anión un anión seleccionado de un grupo carbonato, fosfato e hidrogenofosfato y como el catión un metal terreo seleccionado de sodio, potasio, calcio, magnesio y similares, por ejemplo una sal que contiene un anión seleccionado de CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Típicamente, la sal de un ácido inorgánico se selecciona de carbonato de disodio, hidrogenofosfato de disodio y fosfato de trisodio. Típicamente, las sales de carbonato de hidrógeno no son muy viables debido al efecto efervescente, a menos que éste sea un objetivo.

10 En algunas realizaciones más de la presente invención, la sustancia alcalina es una sal de un ácido orgánico, seleccionándose el ácido orgánico de ácido cítrico, ácido maléico o ácido acético. Es decir, en las que la sal tiene un anión seleccionado de acetato, hidrogenocitrato, citrato, hidrogenomaleato o maleato. Típicamente, la sal de un ácido orgánico es acetato de sodio, citrato de trisodio, hidrogenocitrato de disodio o maleato de disodio y preferentemente citrato de trisodio.

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

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

20 Se contempla además que la sustancia alcalina debe ser soluble en agua, tal como al menos para cumplir con la categoría de ser escasamente soluble en agua: 1 parte de sustancia alcalina se puede disolver en un máximo de 100 partes de agua. Preferentemente, la sustancia alcalina debe ser soluble en agua: 1 parte de sustancia alcalina se disuelve en un máximo de 30 partes de agua.

Además, se debe entender que la sustancia alcalina debe proporcionarse en forma sólida, tal como en la forma de un polvo, gránulo o similares.

Procedimiento

25 Como se ha mencionado, el procedimiento inventado incluye una etapa de mezclado de la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina mediante co-molienda sin añadir líquido. De manera importante, la etapa de mezclado mencionado tiene un objetivo, específicamente asegurar el contacto físico estrecho entre la sustancia farmacológica activo y el agente alcalino para lograr el microambiente deseado. Para asegurar el contacto físico estrecho, puede ser apropiado no añadir excipientes adicionales y usar la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina en relaciones molares que varían entre 1:100 y 1:1. Preferentemente, la relación molar es 1:80, 1:60, 1:40 o 1:30, del modo más preferente 1:20.

35 Típicamente, no es un objetivo del procedimiento de mezclado mencionado afectar al tamaño de partícula de la sustancia farmacológica activo. En algunos casos, se puede esperar que el mezclado intensivo pueda disminuir el tamaño de partícula de la sustancia alcalina, cuando se está aplicando en tamaños de partícula superiores a 100 μm .

De manera importante, el mezclado debe llevarse a cabo en condiciones que excluyen la adición de líquido tales como líquidos acuosos, agua, mezclas de solventes orgánicos y agua, para proporcionar condiciones que reducen potencialmente la degradación de la sustancia farmacológica activa. De esta manera, se excluye del procedimiento cualquier etapa de granulación en húmedo convencional.

40 El mezclado se lleva a cabo por medio de co-molienda, que transfiere energía a la mezcla de sustancia farmacológica activa y agente alcalino para poner en contacto físico estrecho la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina, mucho más estrecho que el esperado con el mezclado convencional con la formación de un material en partículas. El material en partículas resultante comprende la sustancia farmacológica activo y la sustancia alcalina mezcladas de manera sustancialmente homogénea entre sí, pero no dispersadas molecularmente una en de la otra. De esta manera, se debe entender que el material en partículas resultante contiene cada uno de los constituyentes (sustancia alcalina y sustancia farmacológica) como partículas separadas.

45 Por la expresión "co-molienda" se quiere decir un mezclado mecánico altamente intensivo de dos o más sustancias que pone en contacto físico estrecho estas dos sustancias una con la otra, más estrecho que al usar un procedimiento de mezclado convencional tal como el procedimiento de mezclado en tambor giratorio.

50 La expresión "co-molienda", como se usa en el presente documento, también se pretende que incluya cualquier procedimiento que logre el mismo material en partículas que el obtenido por medio de la co-molienda, por ejemplo el mezclado proporcionado mediante la granulación en seco, por ejemplo mediante la compactación por medio de rodillos como se describe en el presente documento.

El procedimiento de co-molienda se aplica preferentemente solo a la sustancia farmacológica activa y la sustancia

alcalina, pero se pueden añadir cantidades más bajas de otros ingredientes en el caso que se logre la disolución rápida. En las realizaciones en las que la sustancia alcalina tiene una tendencia a la adherencia, que se observó con relación al uso de algunos aminoácidos como la sustancia alcalina, es ventajoso añadir cantidades más bajas de otros ingredientes tales como hidrogenofosfato de calcio, anhidro (CaPHO_3), fosfato de trisodio (Na_3PO_4), silicato de aluminio y magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio (CaCO_3), dihidrato de sulfato de calcio ($\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$), sorbitol o talco. En una realización preferente, la co-molienda se lleva a cabo en una mezcla que consiste esencialmente en la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina.

En una realización, la molienda se realiza únicamente sobre la sustancia alcalina y la molienda se proporciona por medio de los mismos procedimientos que la co-molienda u otro equipo adecuado. La molienda da como resultado típicamente un tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina en el intervalo de 1 a 400 μm , tal como de 1 a 300 μm , tal como de 5 a 200 μm . Después del molido de la sustancia alcalina, esta sustancia se mezcla con la sustancia farmacológica activa que tiene una distribución de tamaño de partícula de al menos el 95 % en volumen, tiene un tamaño de partícula inferior a 32 μm , tal como inferior a 20 μm o del modo más preferente inferior a 10 μm . En otras realizaciones, la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos el 80 % en volumen tiene un tamaño de partícula inferior a 10 μm . Por mezclado se propone un procedimiento de mezclado en el que el procedimiento no implica una fuerza significativa sobre la mezcla sino únicamente tiene el objetivo de mezclar los componentes. El mezclado está seguido por la compresión en comprimidos, compresión que tiene el efecto de poner en contacto estrecho la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina tal como el contacto estrecho que se proporciona de otro modo en la co-molienda.

La co-molienda se puede realizar usando un equipo de molienda estándar, tal como un molino de martillos (por ejemplo Fitz Mill, suministrado por Fitz Patrick). El procedimiento de co-molienda también se puede llevar a cabo usando un molino de bolas (por ejemplo Fritz Pulverizette), que es un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente. Otro principio es un molino de bolas que tiene esferas que se mueven verticalmente, tal como un molino de bolas Struers también disponible en Hosokawa. Un equipo de mecano-fusión (suministrado por Hosokawa) o un molino de microanillos. Finalmente, un compactador por medio de rodillos puede proporcionar la co-molienda, por ejemplo Minipactor de Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

Por la expresión "co-molienda" se entiende de esta manera un procedimiento que da por resultado la creación de un contacto físico estrecho entre lornoxicam y una sustancia alcalina. Este contacto se puede crear por medio del uso de una fuerza relativamente alta combinada con un período de impacto relativamente corto como cuando se usa la compactación por medio de rodillos. Cuando se usa la compactación por medio de rodillos, la fuerza de compactación está típicamente en el intervalo de 6-14 kN/cm con un tiempo de impacto inferior a 1 minuto. La compactación de comprimidos también proporciona una fuerza relativamente alta combinada con un período de impacto relativamente corto. La fabricación de comprimidos proporciona típicamente una fuerza de 4 kN o superior para un comprimido redondo, cóncavo, estándar de 10 mm y un tiempo de impacto inferior a un minuto. Alternativamente, usando una fuerza relativamente baja combinada con un tiempo de impacto más prolongado se puede proporcionar el mismo grado de co-molienda. Como ejemplo, el molino de bolas con esferas que se mueven verticalmente proporciona una fuerza baja y en este último caso se requiere un tiempo de impacto considerablemente más prolongado. El uso de una cantidad intermedia de tiempo de impacto también es posible cuando se proporciona una fuerza intermedia por medio de la mecano-fusión o molido con bolas con esferas que se mueven horizontalmente. Si la sustancia alcalina tiene un tamaño de partícula pequeño, el contacto físico se puede crear por medio de un mezclado simple y la compresión subsiguiente en comprimidos. Se puede obtener un tamaño de partícula pequeño por medio de molido.

Molienda con bolas

La co-molienda realizada por medio de molienda con bolas se puede dividir en molienda con bolas con esferas que se mueven horizontalmente o con esferas que se mueven verticalmente. El uso de molienda con bolas realizado con esferas que se mueven horizontalmente proporciona una intensidad de fuerza intermedia y, por lo tanto, necesita un tiempo de impacto intermedio, tal como de 5 a 30 minutos. Un ejemplo de un equipo adecuado para realizar la molienda con bolas con esferas que se mueven horizontalmente es Fritz Pulverizette. El molido con bolas realizado con esferas que se mueven verticalmente proporciona una fuerza baja y por lo tanto requiere un tiempo de impacto prolongado. Un ejemplo de un equipo adecuado para realizar el molido con bolas usando esferas que se mueven verticalmente es el molino de bolas Struers.

Mecano-fusión

El principio de operación básico es hacer circular un polvo por medio de un rotor mientras que recibe una gran fuerza cuando se encuentra con un cabezal de prensa. Este procedimiento se repite a alta velocidad dándole forma al polvo en un material en partículas. Un ejemplo del equipo es la unidad de mecano-fusión AMS-LAB de Hosokawa Alpine.

Compactación por medio de rodillos

El principio de operación de la compactación por medio de rodillos es comprimir polvo entre 2 rodillos

contrarrotativos para hacer una lámina sólida que se tritura subsiguientemente en un tamiz para formar un material en partículas. En este material en partículas, se ha obtenido un contacto mecánico estrecho entre el polvo. Un ejemplo del equipo es Minipactor de Gerteis Maschinen + Processengineering AG.

5 Por el término “micronizado”, tal como se usa en el presente documento, se quiere decir partículas que tienen un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 5 µm resultante de un proceso de molienda.

Por el término “rpm” se debe entender “rotaciones por minuto”. El término se usa típicamente para describir el número de revoluciones de una parte móvil del equipo tal como la cuchilla de un equipo de mezclado o la paleta de un equipo de disolución.

Por la expresión “tamaño de tamiz” se debe entender el diámetro de la malla de un tamiz.

10 Por el término “HR” se debe entender la “humedad relativa”, que describe típicamente la cantidad de vapor de agua presente en el aire a una temperatura definida.

En principio, la mezcla resultante de la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina (la mezcla co-molida) de la invención se puede usar directamente para fabricar formas de dosificación administrables por vía oral. Es decir, sin la adición de excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

15 Sin embargo, en algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende una segunda etapa que comprende mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con el material en partículas usando un mezclado convencional, tal como el mezclado en tambor giratorio. De esta manera, una forma de dosificación de uso oral de la invención puede comprender uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como un material de carga (diluyente), aglutinante, disgregante, deslizante, colores y así sucesivamente.
20 Frecuentemente, la forma de dosificación comprenderá una carga, o una sustancia aglutinante, o un disgregante, o un deslizante, o un color o una combinación de uno o más de los excipientes.

Por ejemplo, el excipiente adicional farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar con el objetivo de proporcionar una forma de dosificación de uso oral en forma de un comprimido, píldora, cápsula, sobrecito o similares.

25 Por consiguiente, en una realización preferente de la invención, el procedimiento comprende además la etapa de comprimir el material en partículas en condiciones de fabricación de comprimidos para obtener un comprimido. La compresión de un polvo en un material en partículas mejora la fluidez por medio de la fabricación de comprimidos, lo que puede mejorar adicionalmente la disolución de la sustancia activa.

30 En una realización, los excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables son un aglutinante, preferentemente un aglutinante hidrófilo seleccionado de derivados de celulosa, sacarina o povidona. Típicamente, se puede aplicar cualquier aglutinante siempre y cuando el comprimido resultante tenga un tiempo de disgregación en el agua a 37 °C inferior a 30 minutos, preferentemente inferior 15 minutos, más preferentemente inferior a 5 minutos.

Propiedades de disolución

35 A diferencia de lo que se conocía previamente, se mostró la evidencia de que una disolución rápida de una sustancia farmacológica activa se puede obtener usando un procedimiento que excluye la adición de un líquido, tal como un líquido acuoso, a un material en partículas que comprende la sustancia farmacológica activa y la sustancia alcalina.

40 Por lo tanto, en una realización de la invención, el material en partículas resultante o la mezcla de ingredientes de la sustancia farmacológica activa y sustancia alcalina, opcionalmente en una mezcla con excipientes adicionales, tiene un perfil de disolución *in vitro*, cuando se somete a un procedimiento de prueba de disolución usando 1300 ml de HCl 0,1 N o HCl 0,07 N equilibrado a 37 °C como el medio de disolución y un aparato de disolución por paletas USP II aplicado con una velocidad de agitación de 50 rpm, caracterizado porque al menos el 50 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

45 En otra realización, un procedimiento de prueba de disolución se aplica usando una velocidad de agitación de 150 rpm pero manteniendo de otro modo los mismos parámetros que se han descrito anteriormente. El perfil de disolución *in vitro* de la composición farmacéutica está caracterizado porque al menos el 50 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

50 Preferentemente, el material en partículas resultante o la mezcla de ingredientes tiene un perfil de disolución *in vitro*, caracterizado porque al menos el 55 % p/p, tal como al menos el 60 % p/p, al menos el 65 % p/p, al menos el 70 % p/p, al menos el 75 % p/p o al menos el 80 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

Como se ha indicado, se pueden añadir excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables al material en

partículas, por ejemplo con el objetivo de mejorar adicionalmente la velocidad de disolución.

En realizaciones preferentes de la invención, el material en partículas se comprime dando un comprimido. El presente inventor proporciona la evidencia en el presente documento de que la etapa adicional de compresión del material en partículas proporciona una disolución aún más rápida de lornoxicam en HCl 0,1 N.

- 5 De esta manera, en una realización adicional, el comprimido resultante tiene un perfil de disolución *in vitro*, cuando se somete al procedimiento de prueba de disolución usando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como el medio de disolución y un aparato de disolución por paletas USP aplicado con una velocidad de agitación de 50 rpm como el equipo, caracterizado porque al menos el 75 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.
- 10 Preferentemente, el comprimido resultante tiene un perfil de disolución *in vitro*, caracterizado porque al menos el 80 % p/p, tal como al menos el 85 % p/p, al menos el 90 % p/p, al menos el 95 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

Estabilidad

- 15 La forma de dosificación de uso oral de la invención tiene un período de vida útil en almacenamiento al menos tan bueno como la forma de dosificación de uso oral procesada con la adición de líquidos acuosos. Durante la fase de desarrollo, se ha vuelto evidente, sorprendentemente, que la estabilidad de las composiciones co-molidas es significativamente mejor que las composiciones producidas convencionalmente, a pesar de que el contenido de agua está al mismo nivel.
- 20 Por lo tanto, una realización particular de la invención se refiere a una forma de dosificación de uso oral que comprende lornoxicam en contacto físico con una sustancia alcalina, en la que la forma de dosificación de uso oral es químicamente estable con respecto al lornoxicam, de tal manera que al menos el 85 % en peso de lornoxicam está presente en la forma de dosificación de uso oral después de al menos 3 meses de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de HR en la oscuridad. El almacenamiento se puede realizar en recipientes cerrados, material de envase tipo ampolla o en recipientes abiertos. Preferentemente, al menos el 85 % p/p, más preferentemente el 90 % p/p, aún más preferentemente al menos el 95 % p/p, del modo más preferente al menos el 98 % p/p del lornoxicam está presente en la composición o unidad de dosificación después de al menos 6 meses, preferentemente más de 12 meses, aún más preferentemente más de 24 meses y del modo más preferente más de 36 meses de almacenamiento en las condiciones mencionadas anteriormente.
- 25 Otra forma de definir el aspecto de estabilidad de la invención se refiere a la concentración de productos de degradación o impurezas en la forma de dosificación de uso oral de lornoxicam. La concentración de productos de degradación presente en la forma de dosificación de uso oral se determina después de al menos 3 meses, tal como en 3 meses, de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de HR en la oscuridad. El almacenamiento se puede realizar en recipientes cerrados, material de envase tipo ampolla o en recipientes abiertos. Preferentemente, la suma total de productos de degradación en la forma de dosificación de uso oral es inferior al 15 % de la cantidad inicial de lornoxicam, más preferentemente inferior al 10 %, aún más preferentemente inferior al 5 %, del modo más preferente inferior al 2 % p/p.
- 30 Esto permite un período de vida útil en almacenamiento superior a 6 meses, preferentemente superior a 12 meses, aún más preferentemente superior a 24 meses y del modo más preferente superior a 36 meses.
- 35 Esta es una razón para creer que cuando se formula una composición de acuerdo con la invención usando otras sustancias farmacológicas activas, tales como NSAID, por ejemplo tiazincarboxamidas, que esas otras sustancias farmacológicas activas también satisfarán los requerimientos de estabilidad descritos anteriormente.

Excipientes adicionales

- 45 Como se ha indicado anteriormente, la forma de dosificación de uso oral de la invención puede comprender una diversidad de excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables que son diferentes de la sustancia alcalina, tales como disolventes, tensioactivos, aglutinantes, cargas, disgregantes, recubrimientos, diluyentes, deslizantes, estabilizadores, lubricantes, edulcorantes artificiales, agentes saborizantes, tampones o colorantes.
- Se pueden incorporar agentes disgregantes tales como por ejemplo ácido alginico - alginatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponibles de Shin-Etsu Chemical Co.) y celulosa microcristalina, poliacrilina de potasio o sodio, ácido poliacrílico, policarbofil, polietilenglicol, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona (por ejemplo Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); carboximetil-almidón de sodio (por ejemplo Primogel® y Explotab®), croscarmelosa de sodio (es decir sal sódica de carboximetilcelulosa reticulada; por ejemplo Ac-Di-Sol®) glicolato de almidón sódico, almidones (por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz), almidón pregelatinizado.
- 50
- 55

Los expertos en la técnica apreciarán que es deseable que los comprimidos comprimibles se disgreguen en un periodo de 30 minutos, de forma más deseable en un periodo de 15 minutos, del modo más deseable en un periodo de 5 minutos; por lo tanto, el disgregante usado da como resultado preferentemente la disgregación del comprimido en un periodo de 30 minutos, más preferentemente en un periodo de 15 minutos, del modo más preferente en un periodo de 5 minutos.

5 Se pueden incorporar cargas/diluyentes/aglutinantes tales como por ejemplo dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomaltosa, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trealosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponibles en Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, diversos grados de Avicel® tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivaces®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado), polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, agar (por ejemplo alginato de sodio), fosfato ácido de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo fosfato de calcio básico, fosfato ácido de calcio), sulfato de calcio, carboxialquilcelulosa, dextratos, fosfato de calcio dibásico, gelatina, goma arábica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, metilcelulosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, polisacáridos por ejemplo dextrano, polisacárido de soya, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio.

20 Se pueden incorporar deslizantes y lubricantes tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con altas temperaturas de fusión, aceites vegetales hidrogenados, sílice coloidal, fumarato de estearilo sódico, polietilenglicoles y sulfatos de alquilo.

Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferentemente, se usa estearato de magnesio.

25 Se pueden incorporar tensioactivos tales como tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de glicerilo y alcohol polivinílico), aniónicos, (por ejemplo, docusato de sodio y lauril-sulfato de sodio) y catiónicos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y cetrimida) o mezclas de los mismos. Otros excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables pueden incluir colorantes, agentes saborizantes y tampones.

30 También se puede aplicar un revestimiento de película sobre una composición de acuerdo con la invención con la condición que el revestimiento no retarde sustancialmente la liberación de la sustancia farmacológica activa de la composición, sino que solo aumente la capacidad de deglución, apariencia, estabilidad y a fin de minimizar cualquier problema pulvígeno.

35 Se pueden aplicar revestimientos de película tales como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo HPMC E5, HPMC E15), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polidextrosa y maltodextrina, Sepifilm^{MR} y Sepifilm LP^{MR} disponibles de Seppic S.A., Pharmacoat® disponible de Shin-Etsu Chemical Co.

40 Se pueden incorporar aditivos de películas tales como monoglicérido acetilado, acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, benzoato de bencilo, estearato de calcio, aceite de ricino, cetanol, clorobutanol, dióxido de sílice coloidal, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, oxalato de dietilo, malato de dietilo, maleato de dietilo, malonato de dietilo, fumarato de dietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, succinato de dietilo, fumarato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, glicerina, tributirato de glicerol, triacetato de glicerol, behanato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, lecitina, leucina, silicato de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol, propilenglicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, estearato de cinc, cera.

Definiciones de términos seleccionados que se usan en el presente documento

50 El término "período de vida útil en almacenamiento" se pretende que signifique el período de tiempo en el que las sustancias terapéuticamente activas de una composición son estables en condiciones ambientales, por ejemplo 25 °C al 60 % de HR (humedad relativa), de tal manera que al menos el 90 %, preferentemente el 95 %, más preferentemente el 98 % de la cantidad inicial de las sustancias aún está presente en la composición dentro del período de vida útil en almacenamiento especificado.

55 Los términos "liberación ligera", "liberación rápida" o "liberación aumentada" en el presente contexto se refieren a composiciones de liberación modificada de las que la liberación de la sustancia farmacológica activa y su absorción subsiguiente son rápidas. Más específicamente, los términos "liberación apresurada", "liberación rápida" o "liberación aumentada" significan que para una composición - cuando se somete a un procedimiento de disolución como se ha descrito anteriormente en el que al menos el 50 % p/p de la sustancia activa se disuelve dentro de los primeros 20 minutos de la prueba.

5 El término “formulado” se pretende que se refiera a la selección de excipientes, diluyentes, vehículos, disolventes, codisolventes, conservantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y así sucesivamente en la preparación de un medicamento usando la composición. El término “formulado” se pretende que se refiera adicionalmente a la selección del dispositivo para el suministro de la composición o la selección del dispositivo de contención para la administración o almacenamiento de la composición.

En el presente contexto, el término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se pretende que signifique cualquier material que sea inerte en el sentido de que no tiene sustancialmente ningún efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede añadirse a la sustancia farmacológica activa con el propósito de posibilitar la obtención de una formulación farmacéutica que tenga propiedades técnicas aceptables.

10 El término “NSAID” o la expresión “sustancias de NSAID” se usan en el presente documento para designar un grupo de fármacos que pertenecen a sustancias farmacológicas antiinflamatorias no esteroideas y sales, profármacos y/o complejos farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como también mezclas de las mismas.

15 El término “opioides” o la expresión “sustancias opioides” se usan en el presente documento para designar un grupo de sustancias, sales, profármacos y/o complejos farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como también mezclas de las mismas que se usan en el manejo del dolor moderado a grave debido a su eficacia, facilidad de valoración y relación favorable de riesgo respecto a beneficio. Los opioides producen analgesia al enlazarse a receptores específicos tanto dentro como fuera del SNC.

20 El término “triptanos” o la expresión “sustancias de triptanos” se usan en el presente documento para designar un grupo de sustancias farmacológicas y sales, profármacos y/o complejos farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como también mezclas de las mismas que actúan como agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Los triptanos son frecuentemente muy eficaces en el alivio de la migraña pero no impiden ataques futuros o disminuyen su frecuencia.

Realizaciones adicionales

25 En un aspecto, una composición farmacéutica se puede obtener por medio del procedimiento de acuerdo con la descripción, en el que la composición farmacéutica en una realización comprende:

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

En otra realización

30 - la sustancia farmacológica activa es amproxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

En otra realización

35 - la sustancia farmacológica activa es lornoxicam o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.

En otra realización

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

En un aspecto adicional

40 La composición farmacéutica para la administración oral comprende:

- un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;
- una o más sustancias alcalinas seleccionadas de una sal que contiene un anión seleccionado de CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado de Na^+ y K^+ ;
- y un aglutinante en forma de un polímero hidrófilo;

45 en la que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que usa un mezclado intensivo en forma de co-molienda y sin usar ningún líquido en el que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) o un derivado de las mismas

varía entre 1:100 y 1:1.

En un aspecto adicional más

Una composición farmacéutica para la administración oral comprende:

- un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 - uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos.

en la que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que comprende mezclar dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dichos uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos y opcionalmente uno o más excipientes mediante co-molienda sin adición de líquido, en el que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho(s)

10 aminoácido(s) o un derivado de los mismos varía entre 1:100 y 1:1.

En una realización de este aspecto, el aminoácido es histidina, lisina o arginina.

En una realización de ambos aspectos anteriores, el NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización de ambos aspectos anteriores, el NSAID es lornoxicam o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de ambos aspectos anteriores, el NSAID es lornoxicam.

En una realización de ambos aspectos anteriores, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro*, cuando se somete a un procedimiento de prueba de disolución usando HCl 0,1 N equilibrado a 37 °C como el medio de disolución y un aparato de disolución por paletas USP aplicado con una velocidad de agitación de 50 rpm como el equipo, caracterizado porque al menos el 50 % p/p de la sustancia activa está presente en forma disuelta en el medio de disolución en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución.

20

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se pretende que ilustren la presente invención.

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Disolución del material en partículas resultante y forma de dosificación de uso oral

Procedimiento de disolución para someter a prueba la liberación de lornoxicam de un comprimido

Procedimiento de disolución

30 El siguiente procedimiento de disolución se dirige a la simulación de las condiciones del estómago:

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

Filtros: filtros de fibra de vidrio Whatman GF/F

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

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

Temperatura: 37 °C ± 0,5 °C

Toma de muestras: Las muestras se toman cada 5 minutos durante un periodo de al menos 60 minutos.

Cuantificación: La concentración de lornoxicam se determina en cada muestra usando un espectrofotómetro UV/Vis que está equipado con una cubeta de 10 mm y una longitud de onda de detección de 378 nm. $E_{1\text{cm}}^{1\%}$: 587,0. Cada muestra se sometió a prueba con n = 3.

40

Ejemplo 2

Efecto de la co-molienda de lornoxicam y fosfato de trisodio sobre la disolución de lornoxicam en una solución ácida.

En el presente ejemplo, la co-molienda se realizó con un molino de bolas que tiene esferas que se mueven

horizontalmente.

Ingredientes:

	1. Lornoxicam	8	mg/comprimido
	2. Fosfato de trisodio (Na ₂ PO ₄)	78	mg/comprimido
5	3. Celulosa, microcristalina	96	mg/comprimido
	4. Fosfato monoácido de calcio, anhidro	110,4	mg/comprimido
	5. Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	48	mg/comprimido
	6. Aglutinante (ya sea a o b)	16	mg/comprimido
	a) Hidroxipropilcelulosa (HPC-L-fine)		
10	b) Vinilpirrolidona-acetato de vinilo		
	7. Estearato de calcio	1,6	mg/comprimido
	Masa del núcleo total:	358	mg

Tamaño de lote: aproximadamente 750 g

La cantidad de lornoxicam y fosfato de trisodio estuvo en la relación molar de 1:20.

- 15 El lornoxicam (1) y el fosfato de trisodio (2) se co-molieron durante 5 minutos usando un dispositivo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente). A la mezcla co-molida de 1 y 2 se añadieron y se mezclaron ingredientes adicionales (3), (4), (5), (6) y (7) usando una mezcladora de tambor giratorio Erweka^{MR} a 25 rpm durante 5 minutos. La mezcla resultante ("mezcla de ingredientes 1-7") se comprimió dando comprimidos usando una máquina formadora de comprimidos Korsch 106 y punzones cóncavos,
- 20 estándar, redondos de 10,0 mm.

La prueba de disolución de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 se realizó en la "mezcla de ingredientes 1-7" así como también en los comprimidos resultantes.

Tabla 2

Resultados de disolución tanto para la "mezcla de ingredientes 1-7" como para los comprimidos correspondientes			
Tipo de aglutinante	Tipo de producto	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos (n=3)*	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos (n=3); valores corregidos
HPC	Mezcla en polvo "mezcla de ingredientes 1-7"	81	51
	Comprimido	96	88
VA 64	Mezcla en polvo "mezcla de ingredientes 1-7"	77	54
	Comprimido	92	82

* En una última etapa en el proceso de desarrollo, el procedimiento de disolución probó ser engañoso al proporcionar valores muy altos. Los valores corregidos se enumeran en la última columna.

- 25 Como se puede deducir en de la Tabla 2, la disolución rápida del lornoxicam en una solución ácida se logra al aplicar la co-molienda del lornoxicam y fosfato de trisodio en que más del 50 % del lornoxicam se disuelve de la "mezcla de ingredientes 1-7" en el punto temporal de 20 minutos después del inicio de la prueba de disolución. Además, se puede concluir que el proceso de compresión de la "mezcla de ingredientes 1-7" en comprimidos da como resultado una disolución aún más alta del lornoxicam en 20 minutos después del inicio de la prueba de
- 30 disolución. Nuestra teoría es que el proceso de compactación que puede fortalecer el contacto entre el lornoxicam y el fosfato de trisodio causa esto.

Ejemplo 3

Efecto de la co-molienda del lornoxicam y el carbonato de sodio sobre la disolución de lornoxicam en una solución ácida.

5 En el presente ejemplo, la co-molienda se realizó con un molino de bolas que tenía esferas que se movían horizontalmente.

Ingredientes:

	1. Lornoxicam:	8	mg/comprimido
	2. Decahidrato de carbonato de sodio (Na ₂ CO ₃ , 10 H ₂ O))	136,2	mg/comprimido
	3. Celulosa, microcristalina	96	mg/comprimido
10	4. Fosfato monoácido de calcio, anhidro	110,4	mg/comprimido
	5. Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	48	mg/comprimido
	6. Aglutinante (ya sea a o b)	16	mg/comprimido
	a. Hidroxipropilcelulosa (HPC-L-fine)		
	b. Vinilpirrolidona-acetato de vinilo		
15	7. Estearato de calcio	1,6	mg/comprimido
	Masa de núcleo total:	416,2	mg

El tamaño del lote fue: aproximadamente 750 g

La cantidad de lornoxicam y decahidrato de carbonato de sodio está en una relación molar de 1:20.

20 La "mezcla de ingredientes 1-7" así como también los comprimidos correspondientes se fabricaron como se describe en el ejemplo 2 y la prueba de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el ejemplo 1.

Se obtuvieron los siguientes resultados de disolución:

Tabla 3

Resultados de disolución tanto para la "mezcla de ingredientes 1-7" como para los comprimidos correspondientes			
Tipo de aglutinante	Tipo de producto	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos (n=3)*	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos (n=3) valores corregidos
HPC	Mezcla en polvo "mezcla de ingredientes 1-7"	83	49
	Comprimido	89	68
VA 64	Mezcla en polvo "mezcla de ingredientes 1-7"	75	51
	Comprimido	91	73

* En una última etapa en el proceso de desarrollo, el procedimiento de disolución probó ser engañoso al proporcionar valores muy altos. Los valores corregidos se enumeran en la última columna.

25 Los resultados son de acuerdo con los resultados obtenidos en el ejemplo 2, mostrando de esta manera que la disolución rápida en una solución ácida también se logra mediante la co-molienda de lornoxicam y carbonato de sodio.

Ejemplo 4

Efecto de la co-molienda del lornoxicam y arginina sobre la disolución de lornoxicam en una solución ácida

ES 2 450 648 T3

En el presente ejemplo, la co-molienda se realiza por medio de un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente.

Ingredientes:

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

- 5 La cantidad de lornoxicam y arginina está en una relación molar de 1:20.

Los comprimidos se fabricaron como se describe en el ejemplo 2 y la prueba de disolución se llevó a cabo de acuerdo con el ejemplo 1.

Tabla 4. Disolución de los comprimidos obtenidos

Tipo de sustancia alcalina	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos
Arginina	78,0

- 10 Como se puede observar en la tabla 4 cuando se compara con el ejemplo 9 (proceso anterior sin la etapa de granulación en húmedo), se puede lograr un aumento significativo en la cantidad disuelta en 20 minutos cuando se usa la co-molienda de lornoxicam y arginina por medio del uso de un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente.

Ejemplo 5

- 15 Efecto de la mecano-fusión como el procedimiento de co-molienda sobre la disolución de lornoxicam en una solución ácida

Ingredientes:

	Ingredientes	Lote 170305				
		31 % (p/p)	32 % (p/p)	34 % (p/p)	37 % (p/p)	38 % (p/p)
1	Lornoxicam	1,7	1,7	2,8	2,6	2,3
2	Carbonato de sodio, Na_2CO_3			17,9		
2	Fosfato de trisodio, Na_3PO_4	19,0	19,0			
2	Arginina				18,1	
2	Lisina					18,4
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8

(continuación)

	Ingredientes	Lote 170305				
		31 % (p/p)	32 % (p/p)	34 % (p/p)	37 % (p/p)	38 % (p/p)
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47,8	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso del comprimido (mg)	314	306	278	298	244
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D (v;0,5) (µm)	203	40	48	68	46

5 La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20. Antes de la mecano-fusión, la sustancia alcalina (2) se molió por medio de un molino de chorro en espiral Alpine® AS de Hosokawa Alpine. El tamaño de partícula promedio resultante se determinó y se enumeró en la tabla anterior.

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

- Tiempo: 3 -30 minutos
- Velocidad del rotor: 1300 - 1500
- 10 •Temperatura: 20 – 45 °C.

El resto de los ingredientes enumerados (3) a (6) se mezclaron y se prensaron dando comprimidos con un diámetro de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

Tabla 5. Resultados de disolución de los comprimidos resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote No.	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos	Tamaño de partícula promedio D(v;05) (µm)
Fosfato de trisodio, Na ₃ PO ₄	17030531	57,0	203
Fosfato de trisodio, Na ₃ PO ₄	17030532	67,2	40
Carbonato de sodio , Na ₂ CO ₃	17030534	63,2	
Arginina	17030537	62,3	
Lisina	17030538	80,1	

15 En la tabla 5 se observa que la co-molienda por medio de la mecano-fusión de lornoxicam y la sustancia alcalina lisina da como resultado un aumento significativo en la cantidad disuelta en 20 minutos cuando se compara con el ejemplo 9 (procedimiento anterior sin la etapa de granulación en húmedo). Cuando se usa arginina, fosfato de trisodio o carbonato de sodio, también se puede observar un impacto positivo sobre la disolución. Además, los resultados ilustran que cuando se usa la mecano-fusión, un tamaño de partícula promedio pequeño de la sustancia alcalina tiene un impacto positivo sobre la disolución. Esto se ilustra por medio de los resultados obtenidos con las mezclas co-molidas que contienen fosfato de trisodio en las que el lote que tiene el tamaño de partícula promedio pequeño de la sustancia alcalina tiene una disolución más rápida que uno que tiene el tamaño de partícula promedio relativamente grande.

Ejemplo 6

25 *Efecto del uso de la compactación por medio de rodillos como el procedimiento de co-molienda sobre la disolución de lornoxicam en una solución ácida*

Ingredientes:

	Ingredientes	Lote 13050534 % (p/p)	Lote 13050535 % (p/p)	Lote 13050543 % (p/p)	Lote 13060531 % (p/p)	Lote 13060534 % (p/p)
1	Lornoxicam	1,7	1,7	2,3	2,3	2,3
2	Fosfato de trisodio, Na ₃ PO ₄	19,0	19,0			
2	Lisina			18,4	18,4	18,4
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47,8	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso del comprimido (mg)	336	318	261	314	324
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D (v;0,5) (µm)	24µm	203µm	158µm	26µm	15µm

La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20.

- 5 Antes de la compactación por medio de rodillos, la sustancia alcalina (2) usada en los lotes 13050534 y 13060531 se molió usando un dispositivo Fritz Pulverisette (tipo 14.702). Los tamaños de partícula promedio resultantes se enumeran en la tabla anterior.

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

- 10 Fuerza de compactación: 8 - 12 kN/cm
rpm: 2
Tamaño de tamiz: 1,0 – 1,5 mm
Tamaño de abertura: 2,5 mm

El resto de los ingredientes mostrados anteriormente (3) a (6) se mezclaron y se prensaron dando comprimidos que tenían un diámetro de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

- 15 Tabla 6: Disolución de los comprimidos resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote No.	% (p/p) lornoxicam disuelto en 20 minutos
Fosfato de trisodio, Na ₃ PO ₄	13050534	59,2
Fosfato de trisodio, Na ₃ PO ₄	13050535	57,6
Lisina	13050543	89,5
Lisina	13060531	79,3
Lisina	13060534	82,3

En la tabla 6 se observa que al realizar la co-molienda por medio de la compactación por medio de rodillos, el uso de

lisina como la sustancia alcalina conduce a un aumento significativo en la cantidad disuelta en 20 minutos cuando se compara con los resultados del ejemplo 9 (proceso anterior sin la etapa de granulación en húmedo). Cuando se usa fosfato de trisodio como la sustancia alcalina, también se puede observar un impacto positivo sobre la disolución. La diferencia del tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina no tiene un impacto mayor sobre la disolución cuando se usa la compactación por medio de rodillos como el procedimiento de co-molienda.

Ejemplo 7

Efecto sobre la disolución de lornoxicam en un comprimido en el que la sustancia alcalina se micronizó antes de la mezcla simple seguido por la compresión dando un comprimido

Ingredientes

	Ingredientes	Lote 02060531 % (p/p)	Lote 02060532 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,3	1,2
2	Lisina	18,4	19,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato, CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3
	Peso del comprimido (mg)	300	429
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D (v;0,5) (µm)	5,0	5,0

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

La sustancia alcalina (2) se micronizó por medio del uso de un molino de chorro en espiral Alpine® AS de Hosokawa Alpine.

La sustancia alcalina (2) y el lornoxicam (1) se mezclaron por medio del uso de una mezcladora (con cuchillas similares a hélices en el fondo).

Después, el resto de los ingredientes (3) a (6) se mezclaron por medio del uso de una mezcladora de tambor giratorio y se formaron comprimidos que tenían un diámetro de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

Tabla 7. Resultados de disolución de los comprimidos resultantes

Tipo de sustancia alcalina	Lote No.	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos
Lisina	02060531	82,0
Lisina	02060532	82,9

En la tabla 7 se observa que la combinación de lisina micronizada y lornoxicam conduce a un aumento significativo en la cantidad disuelta en 20 minutos cuando se compara con el ejemplo 9 (procedimiento anterior sin la etapa de granulación en húmedo). Un aumento en la relación molar de lisina, cambiando la relación entre lornoxicam y lisina de 1:20 a 1:40 no tiene ningún impacto mayor sobre la disolución.

Ejemplo 8

Efecto sobre la disolución de lornoxicam de comprimidos en los que la sustancia alcalina se sometió al molido antes de la compresión de la mezcla de ingredientes dando comprimidos. La disolución se realiza en una solución ácida.

Ingredientes

	Ingredientes	Mezcla molida % (p/p)
1	Lornoxicam	1,7
2	Fosfato de trisodio, seco * Na_3PO_4	19,0
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8
3	Celulosa microcristalina, tipo 101	
4	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO_4	47,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10,4
5	Hidroxipropilcelulosa	
6	Estearato de calcio	0,3
	Peso del comprimido (mg)	311
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D (v;0,5) (μm)	79
*): $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ se secaron a un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % (p/p). La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20.		

5

El fosfato de trisodio seco (2) se molió usando un dispositivo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente) y se mezcló con lornoxicam (1) a mano. Después, el resto de los excipientes (3) a (6) se mezclaron en una mezcladora de tambor giratorio. De la mezcla de los ingredientes (1) a (6) se formaron comprimidos que tenían un diámetro de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

10

Tabla 8. Resultados de disolución de los comprimidos resultantes

Sustancia alcalina	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos
Fosfato de trisodio seco* Na_3PO_4	53,1
*): $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ se secaron a un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % (p/p).	

En la tabla 8 se observa que el molido anterior del material alcalino, fosfato de trisodio, antes de comprimir la mezcla de ingredientes dando comprimidos, mejora la cantidad disuelta en 20 minutos cuando se compara con el ejemplo 9.

15

Ejemplo 9

Impacto de abandonar la granulación en húmedo en el procedimiento de fabricación mientras que de otro modo se realiza de acuerdo con el documento EP 1109534

Ingredientes

	Ingredientes	% (p/p)
1	Lornoxicam	2,5
2	Bicarbonato de sodio NaHCO ₃	12,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 101	30,0
4	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO ₄	34,5
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	15,0
5	Hidroxipropilcelulosa	5,0
6	Estearato de calcio	0,5
	Peso del comprimido (mg)	320

5

La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20.

Los ingredientes (2) a (5) se mezclaron usando una mezcladora de alto cizallamiento Diosna. Después, el lornoxicam (1) se mezcló lege artis usando una mezcladora planetaria. Finalmente, el estearato de calcio (6) se mezcló usando una mezcladora de alto cizallamiento. Los comprimidos se formaron usando un diseño de comprimido cóncavo estándar, redondo de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

10

Tabla 9. Resultados de disolución de los comprimidos obtenidas

Sustancia alcalina	% (p/p) de lornoxicam disuelto en 20 minutos
Bicarbonato de sodio, NaHCO ₃	31,3

A partir de la tabla 9 se observa que el resultado de disolución de los comprimidos obtenidos en el que se omiten la etapa de granulación en húmedo es inferior al 50 %. La disolución obtenida es claramente no satisfactoria.

15 Ejemplo 10

Impacto de la co-molienda de lornoxicam y la sustancia alcalina sobre la estabilidad química de lornoxicam

La co-molienda se realiza con un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente.

Para comparar la estabilidad química de composiciones producidas de acuerdo con la invención con composiciones producidas por medio de la granulación en húmedo, se proporcionaron los siguientes lotes:

20 Comprimidos de acuerdo con la invención, lotes nos: 17110431 y 17110432. Los comprimidos fabricados de acuerdo con la invención que comprendían la co-molienda de la sustancia alcalina y lornoxicam se fabricaron de acuerdo con los ejemplos 2 y 3 con las variaciones descritas a continuación:

Ingredientes:

	Ingredientes	Granulación en húmedo Lote 10225671 % (p/p)	Co-molienda Lote 17110431 % (p/p)	Co-molienda Lote 17110432 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,5	2,4	1,7
2	Bicarbonato de sodio, NaHCO ₃	12,5		

(continuación)

	Ingredientes	Granulación en húmedo Lote 10225671 % (p/p)	Co-molienda Lote 17110431 % (p/p)	Co-molienda Lote 17110432 % (p/p)
2	Carbonato de sodio seco*, Na ₂ CO ₃ *		15,6	
2	Fosfato de trisodio seco**, Na ₃ PO ₄			19,0
3	Celulosa microcristalina, tipo 101	30,0		
3	Celulosa microcristalina, tipo 102		21,5	20,7
4	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO ₄	34,5		
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato CaHPO ₄ , 2H ₂ O		49,4	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa sustituida, baja	15,0	10,7	10,4
5	Hidroxipropilcelulosa	5,0		
6	Estearato de Calcio	0,5	0,4	0,4
	Peso del comprimido (mg)	320	329	351
*): Na ₂ CO ₃ , 10 H ₂ O se secaron a un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % (p/p).				
**): Na ₃ PO ₄ , 12 H ₂ O se secaron a un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % (p/p).				

La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20.

- 5 La co-molienda de lornoxicam (1) junto con la sustancia alcalina (2) se llevó a cabo durante 10 minutos por medio del uso de un dispositivo Fritsch Pulverisette (tipo 06.002.00; un molino de bolas con esferas que se mueven horizontalmente). El resto de los ingredientes enumerados anteriormente (3) a (6) se mezclaron y se formaron comprimidos que tenían un diámetro de 10 mm usando un diseño de punzón cóncavo estándar. De la mezcla de los ingredientes (1) a (6) se formaron comprimidos usando un diseño de punzón cóncavo estándar redondo de 10 mm.

Comprimido producido con granulación en húmedo, lote N°: 10225671.

- 10 Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con el documento EP 1109534: Los comprimidos basados en la granulación en húmedo se comprimieron usando un diseño de punzón cóncavo estándar redondo de 9,5 mm. Además, los comprimidos basados en la granulación en húmedo se recubrieron también como se describe en el documento EP 1109534.

Programa de estabilidad

- 15 Se realizó un programa de estabilidad, incluyendo los siguientes lotes:

Lote N°: 10225671, Xefo Rapid, granulación en húmedo

Lote N°: 17110431, co-molienda

Lote N°: 17110432, co-molienda

- 20 Los lotes co-molidos se compararon con un lote que se produjo por medio de la granulación en húmedo. El producto de degradación de lornoxicam, HN-10004, se seleccionó como un parámetro indicador de la estabilidad.

Los tres lotes se envasaron y se almacenaron en bolsas alu-alu.

Condiciones de almacenamiento:

25 °C/60 % de HR durante seis meses

ES 2 450 648 T3

30 °C/65 % de HR durante seis meses

40 °C/75 % de HR durante seis meses

Conclusión

5 En todos los puntos de prueba, la cantidad de HN-10004 en los lotes N° 17110431 y 17110432 (co-molienda) fue inferior a la del lote N° 10225671 (granulado en húmedo).

En el punto de inicio del período de prueba, el contenido de agua de los comprimidos se determinó y se descubrió que estaba al mismo nivel. En todos los puntos de prueba, la estabilidad de los dos lotes co-molidos fue superior en un grado significativo al lote granulado en húmedo, a pesar del hecho de que el lote granulado en húmedo tiene un contenido de agua inferior.

10 De los resultados de la prueba de estabilidad se concluye que el uso de la co-molienda conduce a una composición que tiene un desarrollo significativamente más lento en la formación de los productos de degradación críticos.

Resultados

En el punto de inicio, el contenido de agua de los comprimidos se determinó por la Pérdida en el secado (LOD, por sus siglas en inglés) (30 minutos, 70 °C). Los resultados se muestran en la tabla 10, dada a continuación:

15 Tabla 10: Contenido de agua en los comprimidos resultantes.

Lote N°	Contenido de agua (LOD) %(p/p)
10225671	1,2
17110431	1,5
17110432	1,6

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

Tiempo de almacenamiento (meses)	30 °C/65 % de HR		
	Lote N°: 10225671 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicam	Lote N°: 17110431 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicam	Lote N°: 17110432 HN-10004 en % (p/p) de lornoxicam
0	0,073	0,012	0,010
1,5	0,047	0,015	0,014
3	0,17	0,037	0,024
4,5	0,18	0,047	0,044
6	0,22	0,051	0,053

ES 2 450 648 T3

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

Procedimiento de análisis (HPLC):

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

Temperatura de columna: 35°C

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

Disolvente B: Añadir 1,0 ml de octilamina a 1000,00 ml de acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	Flujo (ml/minutos)	Disolvente A %	Disolvente B %
0	0,5	97	3
32	0,5	70	30
36	0,5	70	30
41	0,5	97	3
50	0,5	97	3

- 10 Temperatura del muestreador automático: 20 °C

Volumen de inyección: 20 µl

Detección: 280 nm

Tiempo de conducción: 50 minutos

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

Ejemplo 11

Efecto de la co-molienda sobre la disolución de lornoxicam. En el presente ejemplo, la co-molienda se realiza por medio de un molino de bolas con esferas que se mueven verticalmente.

Ingredientes

	Ingredientes	Lote 07020533 % (p/p)	Lote 07020534 % (p/p)	Lote 19040531 % (p/p)	Lote 03050532 % (p/p)
1	Lornoxicam	2,3	1,7	1,2	1,2
2	Fosfato de trisodio seco, *) Na ₃ PO ₄		19,0		

(continuación)

	Ingredientes	Lote 07020533 % (p/p)	Lote 07020534 % (p/p)	Lote 19040531 % (p/p)	Lote 03050532 % (p/p)
2	Lisina	18,4		19,5	19,5
3	Celulosa microcristalina, tipo 102	20,8	20,8	20,8	20,8
4	Fosfato monoácido de calcio, dihidrato CaHPO ₄ , 2H ₂ O	47,8	47,8	47,8	47,8
5	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10,4	10,4	10,4	10,4
6	Estearato de calcio	0,3	0,3	0,3	0,3
	Peso del comprimido (mg)	238	318	277	420
	Tamaño de partícula promedio de la sustancia alcalina D (v;0.5) (µm)	158	-	158	26
*): Na ₃ PO ₄ , 12 H ₂ O se secaron a un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % (p/p).					

5 La cantidad de lornoxicam y la sustancia alcalina está en una relación molar de aproximadamente 1:20 para los lotes 07020533, 07020534 y aproximadamente 1:40 para los lotes 19040531 y 03050532. El lornoxicam (1) y la lisina (2) se co-molieron usando un molino de bolas Struers durante 4 - 10 horas y 250 - 400 rpm seguido por el tamizado a través de una malla de 700 µm Después, el resto de los excipientes (3) a (6) se mezclaron y se formaron comprimidos usando un diseño de comprimido cóncavo, estándar, redondo de 10 mm. Se llevó a cabo la prueba de disolución de acuerdo con el ejemplo 1.

Tabla 11. Resultados de disolución de los comprimidos obtenidos.

Sustancia alcalina	Lote N°	% (p/p) lornoxicam disuelto en 20 minutos
Lisina	07020533	80,8
Fosfato de trisodio	07020534	66,2
Lisina	19040531	85,6
Lisina	03050532	82,7

10

En la tabla 11 se puede observar que el uso de un molino de bolas con esferas que se mueven verticalmente da como resultado una cantidad significativamente mejorada de lornoxicam disuelto en 20 minutos cuando se compara con el ejemplo 9 (procedimiento anterior sin la etapa de granulación en húmedo). Un aumento en la relación molar entre lornoxicam y lisina de 1:20 a 1:40 no tiene ningún impacto mayor sobre la disolución.

15 **Ejemplo 12**

Los ejemplos de las composiciones que se desean fabricar mediante la co-molienda por medio de la compactación por medio de rodillos de lornoxicam, la sustancia alcalina y otros excipientes seleccionados seguido por el mezclado del resto de los excipientes y la compresión en comprimidos.

Ingredientes

	Ingredientes	% (p/p)					
1	Lornoxicam	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
2	Lisina	9-20	9-20	9-20	9-20	9-20	9-20
3	Relación molar, lornoxicam:lisina	1:10 - 1:40					

20

(continuación)

	Ingredientes	% (p/p)					
3	Fosfato monoácido de calcio, anhidro CaHPO_3	10-50					
3	Fosfato de trisodio Na_3PO_4		10-50				
3	Carbonato de calcio CaCO_3			10-50			
3	Silicato de Magnesio-Aluminio				10-50		
3	Óxido de Magnesio					10-50	
3	Dihidrato de sulfato de calcio $\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$						10-50
4	Sorbitol			5-15			
5	Talco	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6	Celulosa microcristalina, tipo 102	15-25	15-25	15-25	15-25	15-25	15-25
7	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	5-15	5-15	5-15	5-15	5-15	5-15
8	Estearato de calcio	0.2-1.0	0.2-1.0	0.2-1.0	0.2-1.0	0.2-1.0	0.2-1.0

- Los ingredientes (1) a (2) se mezclaron previamente, se tamizaron y se mezclaron. El tamaño de partícula promedio de (2) varía entre un $D(v;0.5)$ de 5 μm a 160 μm . Después, el ingrediente (5) se mezcla seguido por el mezclado de los ingredientes (3) y (4). Esta mezcla se co-muele por medio del uso de procedimientos como la compactación por medio de rodillos, molido en molino de bolas (con esferas que se mueven tanto horizontalmente como verticalmente) o el mezclado en una mezcladora. Después, el resto de los ingredientes (6) a (8) se combinan con la mezcla de los ingredientes (1) a (5) por medio del mezclado. La mezcla combinada de los ingredientes (1) a (8) se comprime dando comprimidos.
- 10 Las cantidades individuales se ajustan de manera que cada composición contenga 4-12 mg de lornoxicam, la relación molar de lornoxicam con respecto a la sustancia alcalina está en el intervalo de 1:10 a 1:40 y de manera que la cantidad total de ingredientes no exceda el 100 %.

- Los comprimidos que tienen un diámetro de 10 mm se comprimen por medio del uso de un diseño de punzón cóncavo, estándar, redondo. Los comprimidos pueden recubrirse después a fin de obtener comprimidos coloreados o blancos o protegidos contra la humedad como se describe en el documento EP 1109534.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación de uso oral que comprende una sustancia farmacológica activa que tiene una disolución rápida en el fluido gástrico; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 - 5 a) proporcionar la sustancia farmacológica activa,
 - b) proporcionar una o más sustancias alcalinas;
 - c) mezclar dicha sustancia farmacológica activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) por medio de co-molienda sin añadir un líquido, y opcionalmente
 - d) mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente
 - 10 e) comprimir dicha mezcla de c) o d) dando un comprimido;

en el que la sustancia farmacológica activa tiene una solubilidad a temperatura ambiente inferior al 0,1 % p/v en ácido clorhídrico 0,1 N o tiene un valor de pKa inferior a 5,5; y en el que la relación molar entre la sustancia farmacológica activa y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) varía entre 1:100 y 1:1.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de co-molienda (c) se aplica solo a la sustancia farmacológica activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s).
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho procedimiento se realiza en condiciones secas excluyéndose el uso de líquido.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación molar de la sustancia farmacológica activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) se encuentra entre 1:100 y 1:10.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación molar de la sustancia farmacológica activa y la(s) sustancia(s) alcalina(s) se encuentra en el intervalo de 1:10 a 1:40, y en el que dicha sustancia farmacológica activa es lornoxicam.
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la(s) sustancia(s) alcalina(s) es(son) soluble(s) en agua, **caracterizado porque** 1 parte de la sustancia alcalina puede disolverse en un máximo de 100 partes de agua.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la(s) sustancia(s) alcalina(s) es(son) una sal de un ácido orgánico, una sal de un ácido inorgánico, una amina orgánica o un aminoácido o un derivado del mismo.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la(s) sustancia(s) alcalina(s) es(son) un aminoácido o un derivado del mismo.
- 30 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el aminoácido o un derivado del mismo es lisina, arginina o histidina.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el ácido orgánico y el ácido inorgánico tienen un valor de pKa en el intervalo de 4-14.
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la(s) sustancia(s) alcalina(s) es(son) una sal de un ácido inorgánico seleccionado de ácido carbónico o ácido fosfórico.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la sustancia farmacológica activa es un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el NSAID es una tiazincarboxamida o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.
15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la co-molienda se proporciona mediante un compactador de rodillo.
- 45 16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el procedimiento de co-molienda se lleva a cabo usando un molino de bolas.

17. Una composición farmacéutica que se puede obtener por medio del procedimiento tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende:
- un NSAID; y
- 5 - un aminoácido o un derivado del mismo.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que
- la sustancia farmacológica activa es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexibuprofeno o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
- 10 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que
- la sustancia farmacológica activa es lornoxicam o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que
- 15 - la sustancia farmacológica activa es lornoxicam; y
- la sustancia alcalina es histidina, lisina o arginina.
22. Una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende:
- un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - una o más sustancias alcalinas seleccionadas de una sal que contiene un anión seleccionado de CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y un catión seleccionado de Na^+ y K^+ ;
- 20 - y un aglutinante en forma de un polímero hidrófilo;
- en el que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que usa un mezclado intensivo en forma de co-molienda y sin usar ningún líquido en el que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicha(s) sustancia(s) alcalina(s) o un derivado de las mismas varía entre 1:100 y 1:1.
- 25
23. Una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende:
- un NSAID o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos.
- en la que dicha composición farmacéutica se ha fabricado mediante un procedimiento que comprende mezclar dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dichos uno o más aminoácidos o un derivado de los mismos y opcionalmente uno o más excipientes mediante co-molienda sin adición de líquido, en la que la relación molar entre dicho NSAID o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho(s) aminoácido(s) o un derivado de los mismos varía entre 1:100 y 1:1.
- 30
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el aminoácido o un derivado del mismo es histidina, lisina o arginina.
- 35
25. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23, en la que el NSAID es ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23, en la que el NSAID es lornoxicam o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el NSAID es lornoxicam y en la que el aminoácido o derivado del mismo es lisina.
28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el NSAID es lornoxicam y en la que el aminoácido o derivado del mismo es arginina.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-28; composición que comprende un opiode o triptano en combinación con lornoxicam.

5 30. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-29 o el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el NSAID o sustancia farmacológica activa es lornoxicam.

31. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-30 o el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que la composición o cada forma de dosificación de uso oral comprende 4-12 mg de lornoxicam.

10 32. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-31 o el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que la composición o la forma de dosificación de uso oral está en forma de un comprimido prensado.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-32 o el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la relación molar de lornoxicam y la(s) sustancia(s) alcalina(s) se encuentra entre 1:100 y 1:10.