

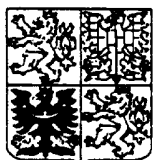
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 280 164

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **833-91**

(22) Přihlášeno: 27. 03. 91

(30) Právo přednosti:  
27. 03. 90 IT 90MI/19829

(40) Zveřejněno: 15. 10. 91

(47) Uděleno: 13. 09. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 11. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/54**  
**A 61 K 47/40**

(73) Majitel patentu:  
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Parma, IT;

(72) Původce vynálezu:  
Carli Fabio, Trieste, IT;  
Chiesi Paolo, Fontanini di Vigatto, IT;

(54) Název vynálezu:  
**Způsob výroby komplexů piroxicamu  
a cyklodextrinu, získané komplexy  
a farmaceutické prostředky s jejich  
obsahem**

(57) Anotace:  
Řešení se týká způsobu výroby komplexů piroxicamu s cyklodextrinem, při němž se piroxicam a cyklodextrin smísí v práškové formě v pevném stavu a směs se zbaví plynů, potom se směs mele v prostoru naplněném parou a získaný produkt se suší ve vakuu a potom se proseje k odstranění agregátu. Vzniklé komplexy, které také tvoří součást řešení, jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků s analgetickým, protizánětlivým a protirevmatickým účinkem, určených pro perorální, rektální a místní použití. Tyto prostředky jsou také součástí řešení.

CZ 280 164 B6

Způsob výroby komplexů piroxicamu a cyklodextrinu, získané komplexy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby komplexů piroxicamu a cyklodextrinu, takto vyrobených komplexů a farmaceutických prostředků, které tyto komplexy obsahují.

### Dosavadní stav techniky

Piroxicam je nesteroidní protizánětlivá látka s analgetickým a protizánětlivým účinkem.

Tato látka je nesnadno rozpustná ve vodě a v biologických tekutinách při fyziologických hodnotách pH. Vstřebává se pomalu a postupně po perorálním i rektálním podání, takže i k protizánětlivému a analgetickému účinku této látky dochází zpomaleně.

Z toho, co bylo uvedeno, je zřejmé, že by bylo vhodné zlepšit vstřebávání uvedené látky. Bylo navrženo zlepšit biologické a farmaceutické vlastnosti tak, že se tato látka spojí s cyklodextriny, tj. ve vodě rozpustnými, přirozeně se vyskytujícími cyklickými látkami typu glykosidů.

V italském patentovém spisu č. 1 196 033 (příhláška podána 22. února 1984) se popisují inkluzní komplexy piroxicamu a cyklodextrinů v molárním poměru 1:1 až 1:10, s výhodou 1:2,5. Tento komplex má větší rozpustnost než samotný piroxicam a v důsledku toho také zlepšené farmako-kinetické vlastnosti a mimo to je lépe snášen sliznicí žaludku.

Způsob podle shora uvedeného patentového spisu pro výrobu inkluzních komplexů piroxicamu s cyklodextrinem je založen na tom, že se piroxicam a cyklodextrin rozpustí ve vhodném rozpouštědle a vytvořený komplex se izoluje v pevném stavu odpařením krystalizací, lyofilizací nebo rozprašováním.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je nový způsob výroby komplexu piroxicamu s cyklodextrinem, podstatou tohoto postupu je, že se

- a) piroxicam a cyklodextrin smísí v práškové formě v pevném stavu a směs se zbaví plynů,
- b) směs se mele v prostoru, naplněném parou,
- c) získaný produkt se suší ve vakuu a potom se proseje k odstranění agregátů.

Vzniklý produkt je komplex piroxicamu a cyklodextrinu s vysokou hustotou a velkým povrchem při velmi jemných částicích, takže je zvláště výhodný pro výrobu farmaceutických prostředků, které je možno podávat perorálně, rektálně a místně.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu, výhody vyrobeného produktu a výroba farmaceutických prostředků bude dále podrobněji popsána.

Postup je prováděn za sucha. V prvním stupni se smísí v mísicím zařízení piroxicam a cyklodextrin v jemně práškovém stavu a výsledná směs se popřípadě ve vakuu zbaví plynů při teplotě místnosti nebo za slabého zahřátí.

Ve druhém stupni se směs piroxicamu a cyklodextrinu společně mele ve výkonném mlýnu s komorou, nasycenou parou.

Ve třetím stupni se produkt suší ve vakuu při teplotě místnosti nebo za slabého zahřátí a potom se nechá projít sítím k vyloučení jakýchkoliv shluků. Použitý piroxicam a cyklodextrin má průměr částic pod 0,250 mm a do mlýnu se obě složky uvádí v hmotnostním poměru cyklodextrinu k piroxicamu 10:1 až 1:1.

Obě složky se společně melou 0,10 až 48 hodin, s výhodou 0,25 až 4 hodiny.

Vzniklý produkt se protlačí sítím s průměrem otvorů 0,250 mm a homogenizuje se mísením.

Produkt je charakterizován vysokou hustotou, velkým povrchem a velmi malými částicemi, je dobře rozpustný a má malý úhel styku s vodou.

Jde o molekulový inkluzní komplex piroxicamu a cyklodextrinu, jak je možno prokázat spektrofotometricky v infračerveném světle a diferenciální kalorimetrií. K průkazu skutečnosti, že skutečně běží o komplex, přikládáme příslušné grafy, získané diferenciální kalorimetrií, jak bude dále uvedeno.

Vzhledem k jeho vlastnostem je možno komplex piroxicamu a cyklodextrinu podle vynálezu s výhodou užít pro výrobu farmaceutických prostředků s analgetickým, protizánětlivým a protirevmatickým účinkem, tyto prostředky je možno podávat perorálně, rektálně a místně. Například tablety, připravené s obsahem komplexu podle vynálezu mají daleko vyšší rychlost rozpouštění než běžně dodávané prostředky, které obsahují pouze piroxicam.

Pokusy in vivo prokázaly, že komplex podle vynálezu se daleko rychleji vstřebává ve srovnání s běžně dodávanými prostředky s obsahem piroxicamu, který netvoří komplex.

Prostředky pro perorální a rektální podání obsahuje 10 až 50 mg uvedeného komplexu v jednotlivé dávce, zatímco pro místní podání prostředek obsahuje 0,2 až 5 % hmot. komplexu. V tabletách s obsahem tohoto komplexu je možno přidat pro rychlý rozpad a vysokou rychlost rozpouštění ke komplexu piroxicamu a cyklodextrinu, který je obsažen ve 40 až 60 % hmot. ještě koloidní oxid křemičitý, laktózu, zesíťný polyvinylpyrrolidon, stearan hořečnatý nebo také škrob nebo jeho karboxymethylový derivát jako pomocné látky.

Je nutno uvést, že způsob podle vynálezu je ekonomický a z průmyslového hlediska velmi jednoduchý a snižuje náklady na pracnost i na zařízení

### Přehled obrázků na výkresech

Vynález je vysvětlen na připojených výkresech, kde na obr. 1 je znázorněn průběh diferenciální kalorimetrie pro komplex podle vynálezu a na obr. 2 je znázorněn průběh diferenciální kalorimetrie pro piroxicam.

Obě zkoušky byly prováděny na zařízení Perkin-Elmer DSC7. V obou případech je na ose úseček nanášena teplota ve stupních Celsia a na ose pořadnic vývoj tepla v mW. Ze srovnání obou výkresů je zcela zřejmé, že produktem podle vynálezu je komplex piroxicamu. Mimoto je tavné teplo v případě piroxicamu 109,21 J/g, zatímco celkové tavné teplo pro komplex je pouze 0,098 J/g.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu pro výrobu komplexů piroxicamu a cyklodextrinu, průkaz vlastností tohoto komplexu, výroba farmaceutických prostředků a jejich podání in vivo budou osvětleny v následujících příkladech.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

4 g pyroxicamu a 12 g beta-cyklodextrinu se protlačí sítem s průměrem ok 0,250 mm a smísí na 10 minut ve vhodném zařízení. Směs se potom vloží do komory vysokoenergetického rotačně-odstředivého mlýnu v hmotnostním poměru 1:55 s prostředky pro mletí.

Mlecí komora je nasycena parou, která se přivede otevřením ventilu mezi komorou a zásobníkem páry a směs se potom mele 2 hodiny. Na konci tohoto postupu se produkt vyjme, protlačí se sítem s průměrem ok 0,250 mm a homogenizuje mísením.

#### Příklad 2

200 g piroxicamu a 1 720 g beta-cyklodextrinu se protlačí sítem s průměrem ok 0,250 mm a vloží do komory vysokoenergetického vibračního mlýnu spolu s mlecím prostředkem ve hmotnostním poměru 1:2,34.

Mlýn se udržuje na minimální vibrační frekvenci a práškový materiál se vystaví na 15 minut působení proudu páry otevřením ventilu mezi komorou a zásobníkem páry. Jde o mísicí a aktivační systém.

Po tomto stupni se směs skutečně mele ještě 4 hodiny. Potom se produkt vyjme, protlačí sítem s průměrem ok 0,250 mm a homogenizuje mísením.

Fyzikální a chemické vlastnosti komplexu piroxicamu (P) a  $\beta$ -cyklodextrinu ( $\beta$ -CD).

Průkaz interakce mezi oběma látkami v produktech z příkladů 1 a 2 byl prokázán spektrofotometricky v infračerveném světle a diferenciální kalorimetrií.

V tabulce 1 jsou uvedeny kalorimetrické údaje, které byly provedeny za následujících podmínek: počáteční teplota 35 °C, konečná teplota 240 °C, rychlost zahřátí byla 10 °C/min.

Aby bylo možno prokázat úplnou tvorbu komplexu, bylo stanoveno ještě teplo při roztavení piroxicamu samotného při jeho teplotě tání 202 až 203 °C.

T a b u l k a 1

Diferenciální kalorimetrie (DSC)

| komplex P/β-CD | teplota tání (°C) | tavné teplo J/g |
|----------------|-------------------|-----------------|
| příklad 1      | 189,0             | 14,2            |
| příklad 2      | 192,3             | 7,5             |

Fyzikálně-chemické vlastnosti a farmaceutické vlastnosti komplexu

Jsou uvedeny údaje smáčivosti vodou, které byly stanoveny analýzou úhlu při styku s vodou, dále je uvedena hustota (heliový pyknometr) specifický povrch, stanovení porosimetricky při použití mědi (tabulka 2).

T a b u l k a 2

Fyzikálně-farmaceutické vlastnosti různých komplexů ve srovnání s výchozím materiálem

| sloučenina                   | hustota (g/ml) | styk s vodou úhel | specifický povrch (m <sup>2</sup> /g) |
|------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------|
| piroxicam lyofilizovaný      |                | 76°               |                                       |
| P/β-CD                       | 1,51           | 45°50'            | 0,30                                  |
| P/β-CD, sušený rozprašováním | 1,29           | 54°79'            | 0,85                                  |
| P/β-CD z příkladu 1          | 1,74           | 35°89'            | 2,07                                  |

Byly také provedeny testy na kinetiku rozpouštění komplexu pyroxicamu a β-CD v 500 ml octanového pufru o pH 5,0, při 125 ot/min a teplotě 37 °C. Množství produktu, alespoň 10x vyšší než potřebné k nasycení roztoku bylo vloženo do zkušebního zaří-

zení, opatřeného kontinuální průtokovou buňkou, která dovozovala kontinuální spektrofotometrickou detekci rozpuštěného piroxicamu ve velmi krátké době 1 až 5 sekund. Tento postup poskytuje již několik minut po počátku rozpouštění údaje, které jsou velmi důležitými parametry pro biofarmaceutické hodnocení tohoto produktu.

Srovnání rozpustnosti různých komplexů piroxicamu a  $\beta$ -CD, připravených různými postupy a nekomplexovaného produktu je uvedeno v tabulce 3.

T a b u l k a 3

| sloučenina                              | rozpustnost<br>(mg/l) | C <sub>max</sub> (přesycení)<br>(mg/l) |
|-----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|
| piroxicam                               | 30                    | 30                                     |
| lyofilizovaný<br>komplex P/ $\beta$ -CD | 81                    | 883,2                                  |
| P/ $\beta$ -CD, sušený<br>rozprašováním | 73,1                  | 317,9                                  |
| P/ $\beta$ -CD z příkladu 1             | 80,2                  | 272,3                                  |

Rozpustnost byla měřena po dosažení rovnovážného stavu při shora uvedeném pokusu.

## Příklad 3

Tablety s rychlým rozpadem a vysokou rychlostí rozpouštění byly připraveny takto: 30 % hmot. společně mletého piroxicamu a cyklodextrinu se přidá ke koloidnímu oxidu křemičitému a směs se protlačí sítím s průměrem ok 1,0 mm. Potom se přidá zbytek mletého produktu a směs se mísí ještě 15 minut.

Potom se přidá zbytek pomocných látek a směs se mísí ještě 15 minut a se potom se lisuje na tablety.

Jedna tableta má následující složení:

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| společně mletý piroxicam/cyklodextrin | 215 mg |
| koloidní oxid křemičitý               | 10 mg  |
| laktosa, sušená rozprašováním         | 87 mg  |
| škrob                                 | 10 mg  |
| karboxymethylový derivát škrobu       | 20 mg  |
| zesíťený polyvinylpyrrolidon          | 50 mg  |
| stearan hořečnatý                     | 8 mg   |
| celkem                                | 400 mg |

Tablety měly tvrdost přibližně 10 kgp a průměrnou dobu rozkladu 2 minuty a 30 sekund. Údaje o rozpouštění jsou uvedeny v tabulce 4.

#### Příklad 4

Tablety s ještě rychlejším rozpadem a rychlejším rozpouštěním je možno vyrobit tak, že se všechny složky včetně společně mletého piroxicamu a cyklodextrinu smísí, protlačí sítem s průměrem ok 0,42 mm a potom se ještě dále mísí.

Získaná směs se potom zpracuje na tablety, jedna tableta má toto složení:

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| společně mletý piroxicam a cyklodextrin | 210,32 mg |
| koloidní oxid křemičitý                 | 3 mg      |
| laktosa, sušená rozprašováním           | 130,68 mg |
| zesíťený polyvinylpyrrolidon            | 50 mg     |
| stearan hořečnatý                       | 6 mg      |
| celkem                                  | 400 mg    |

Tablety měly průměrnou dobu rozpadu 1 minutu a 30 sekund a velmi rychle se rozpouštěly, jak je zřejmé z tabulky 4.

Rychlost rozpouštění tablet s obsahem komplexu piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu

Rychlost rozpouštění tablet z příkladu 2 byla srovnávána s rozpouštěním podobných farmaceutických prostředků, které obsahovaly jako svou účinnou složku inkluzní komplex piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu, získaný různými postupy a se standardním běžným prostředkem, který obsahuje piroxicam.

Jak je z tabulky 4 zřejmé, mají tablety, které obsahují komplex piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu větší rychlost rozpouštění, která daleko převyšuje stejnou vlastnost u běžného prostředku, který obsahuje krystalický piroxicam. Je nutno uvést, že podstatné rozdíly jsou také mezi různými komplexy piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu. Rozdíl mezi tabletami z příkladu 3 a tabletami z příkladu 4 zřejmě prokazuje důležitost způsobu výroby a vhodné volby pomocných látek.

T a b u l k a 4

Rychlost rozpouštění různých pevných prostředků pro perorální podání s obsahem piroxicamu nebo komplexů piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu

| sloučenina                                                                                                                                                                                                   | prostředek             | podíl v %, rozpuštěný po různé době (s) |       |        |        |        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                                                                                                                                                                                                              |                        | 60                                      | 120   | 180    | 240    | 300    | 600    |
| piroxicam<br>komplex P/ $\beta$ -CD,<br>připravený rozprašováním<br>komplex P/ $\beta$ -CD, připra-<br>vený lyofilizací<br>komplex P/ $\beta$ -CD<br>z příkladu 2<br>komplex P/ $\beta$ -CD,<br>z příkladu 2 | kapsle                 | 0,00                                    | 3,02  | 44,00  | 57,08  | 78,62  | 93,66  |
|                                                                                                                                                                                                              | tablety                | 16,69                                   | 50,62 | 80,58  | 79,99  | 104,34 | 107,59 |
|                                                                                                                                                                                                              | tablety                | 9,33                                    | 24,97 | 42,69  | 59,39  | 74,64  | 101,64 |
|                                                                                                                                                                                                              | tablety<br>(příklad 3) | 22,13                                   | 67,00 | 93,59  | 97,11  | 98,12  | 98,88  |
|                                                                                                                                                                                                              | tablety<br>(příklad 4) | 31,44                                   | 85,88 | 100,14 | 101,59 | 101,93 | 102,13 |

#### Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické zkoušky byly provedeny u zdravých dobrovolníků tak, aby bylo možno stanovit důležitost těchto vlastností in vivo. Různé prostředky s obsahem komplexu piroxicamu a  $\beta$ -cyklodextrinu, připraveného různým způsobem jako lyofilizací, rozprašováním a společným mletím byly srovnávány navzájem a s běžně dodávaným prostředkem.

Prostředky byly podávány dobrovolníkům obvyklým způsobem perorálně a bylo pozorováno také vylučování účinné látky.

Pro všechny farmaceutické formy byla podávána dávka 20 mg piroxicamu. Koncentrace piroxicamu v plazmě byly vyhodnoceny vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v tabulce 5. Je zřejmé, že bylo možno pozorovat podstatné rozdíly v obsahu účinné látky v plazmě v průběhu prvních 120 minut po podání různých prostředků.

Bylo potvrzeno, že komplexy se rychleji vstřebávají než běžné prostředky s obsahem piroxicamu, mimoto však bylo také prokázáno, že důležité je také složení farmaceutického prostředku, pokud jde o pomocné látky.

Farmakokinetické vlastnosti uvedených komplexů v sobě odrážejí zejména rychlosti rozpouštění a kinetiku solubilizace.

$x_p$  = 0,05 ve srovnání s kapslemi piroxicamu

$C_{max}$  = maximální koncentrace v plazmě

$T_{max}$  = doba do dosažení maximální koncentrace



AUC = plocha pod křivkou pro koncentraci v čase v rozmezí 0 až 2 hodiny a 0 až 24 hodiny po podání.

T a b u l k a 5

Hodnoty v plazmě a farmakokinetické parametry pro odlišné pevné orální prostředky s obsahem piroxicamu a komplexu P/β-CD (N=4, dvojitá slepá zkouška)

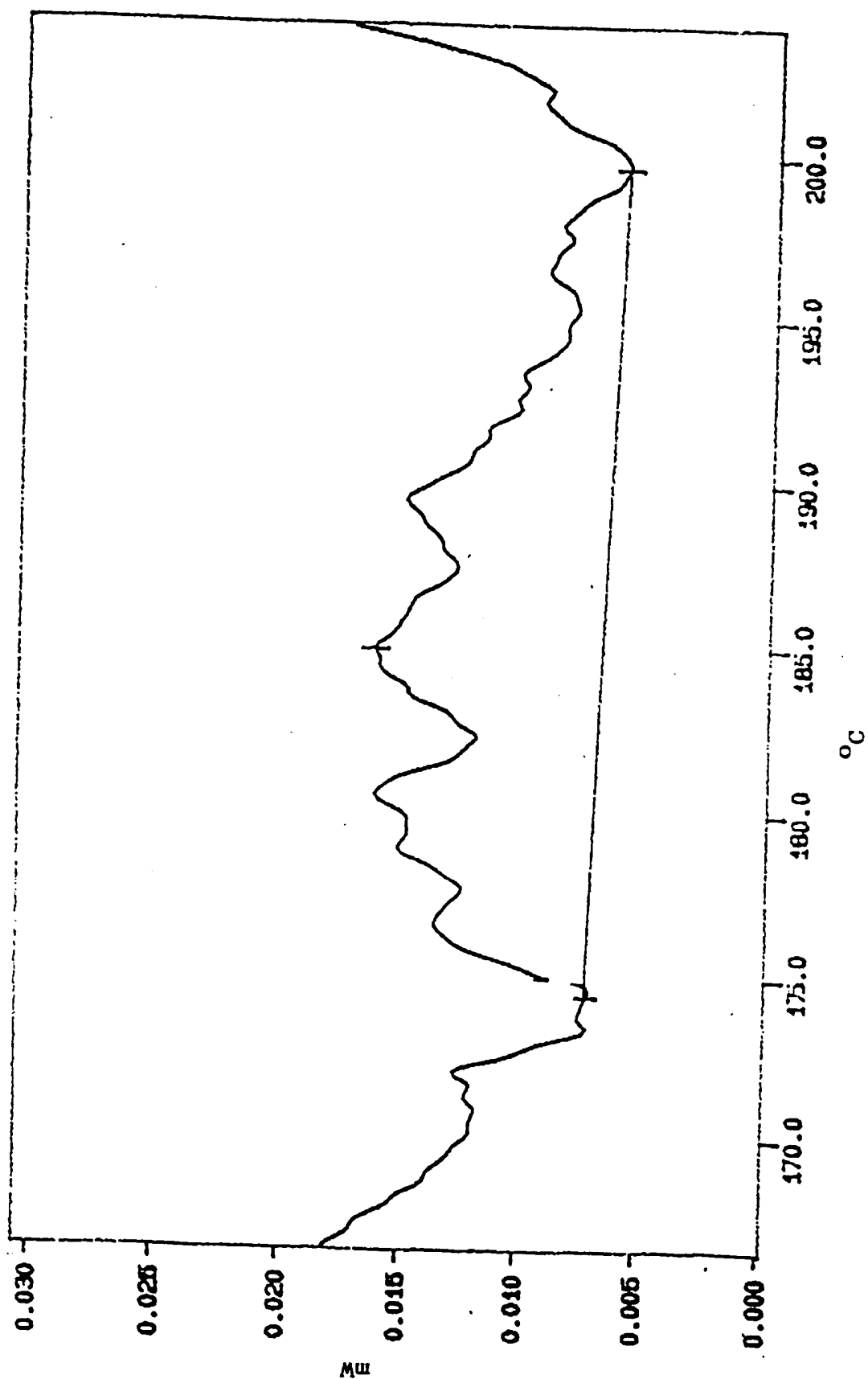
| prostředek                                   | obsah v plazmě (μg/ml) (X±SE) po různé době (h) |               |               |                            |               |               |                            | C <sub>max</sub> T <sub>max</sub> |                | AUC(0-2h)                  | AUC(0-24h)     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|---------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
|                                              | 0,25                                            | 0,50          | 1,0           | 2,0                        | 4,0           | 8,0           | 24,0                       | μg/ml.h                           |                | μg/ml.h                    | μg/ml.h        |
| piroxicam kapsle                             | 0,31<br>±0,20                                   | 1,37<br>±0,27 | 1,44<br>±0,23 | 1,48<br>±0,21              | 1,26<br>±0,21 | 1,37<br>±0,32 | 1,02<br>±0,09              | 1,65<br>±0,15                     | 4,60<br>±1,90  | 2,41<br>±0,39              | 29,10<br>±4,41 |
| lyofilizovaný<br>P/β-CD-tablety              | 1,27 <sup>x</sup><br>±0,15                      | 2,25<br>±0,18 | 2,08<br>±0,05 | 2,22 <sup>x</sup><br>±0,15 | 1,87<br>±0,14 | 2,04<br>±0,13 | 1,31<br>±0,03              | 2,40 <sup>x</sup><br>±0,08        | 3,10<br>±1,60  | 3,76 <sup>x</sup><br>±0,14 | 42,10<br>±1,10 |
| P/β-CD, sušený<br>rozprašováním<br>(tablety) | 0,92<br>±0,20                                   | 1,39<br>±0,26 | 2,16<br>±0,23 | 2,31<br>±0,31              | 1,84<br>±0,10 | 1,84<br>±0,17 | 1,25 <sup>x</sup><br>±0,08 | 2,36<br>±0,28                     | 1,50<br>±0,30  | 3,52<br>±0,44              | 39,78<br>±3,32 |
| P/β-Ce z pří-<br>kladu 4 (tablety)           | 1,54 <sup>x</sup><br>±0,11                      | 2,31<br>±0,07 | 1,98<br>±0,13 | 2,16 <sup>x</sup><br>±0,12 | 1,68<br>±0,10 | 1,80<br>±0,11 | 1,27<br>±0,04              | 2,34 <sup>x</sup><br>±0,06        | 0,88<br>±0,038 | 3,82 <sup>x</sup><br>±0,17 | 39,19<br>±1,17 |

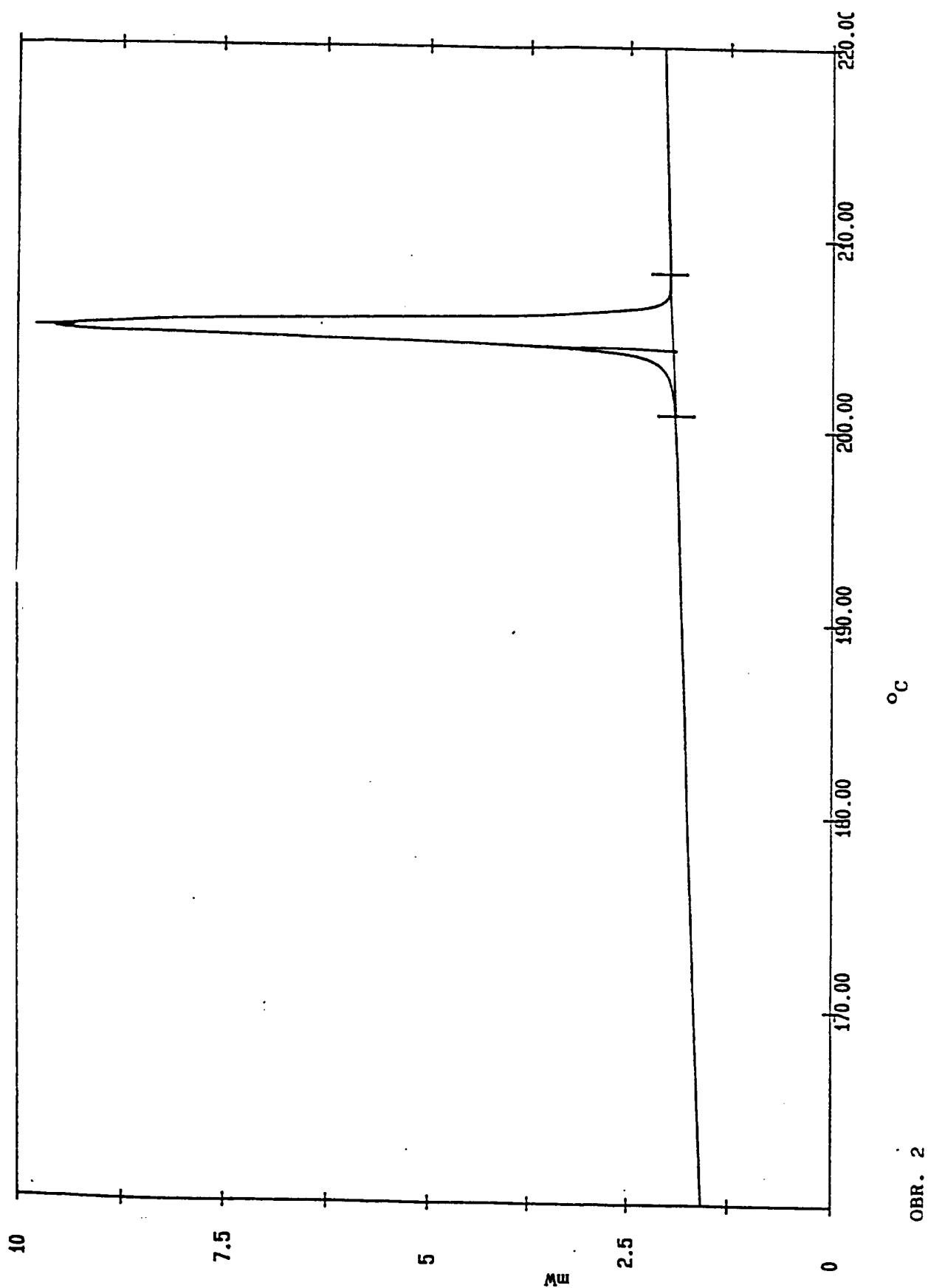
## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob výroby komplexů piroxicamu a cyklodextrinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
  - a) piroxicam a cyklodextrin smísí v práškové formě v pevném stavu a směs se zbaví plynů,
  - b) směs se mele v prostoru, naplněném parou,
  - c) získaný produkt se suší ve vakuu a potom se proseje k odstranění agregátů.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se cyklodextrin a piroxicam mísí v hmotnostním poměru 10:1 až 1:1.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se složky společně melou 0,10 až 48 hodin.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se složky společně melou 0,25 až 4 hodiny.
5. Komplex piroxicanu a cyklodextrinu, získaný způsobem podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho rozpustnost po dosažení rovnovážného stavu v acetátovém pufru o pH 5,0 je v rozmezí 60 až 100 mg piroxicamu na litr, maximální koncentrace piroxicamu v acetátovém pufru o pH 5,0 při přesycení je 100 až 1 000 mg/litr a úhel při styku komplexu s vodou je menší nebo je roven 55°.
6. Farmaceutický prostředek s analgetickým, protizánětlivým a protirevmatickým účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje komplex piroxicamu a cyklodextrinu podle nároku 5, určený pro perorální, rektální nebo místní podání.

2 výkresy

OBR. 1





Konec dokumentu