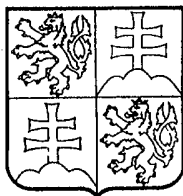


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00833-91.W

(13) A3

5(51) A 61 K 31/54
//(A 61 K 31/54,
31:44)

(22) 27.03.91

(32) 27.03.90

(31) 90/19829

(33) IT

(40) 15.10.91

(71) CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Parma, IT

(72) Carli Fabio, Trieste, IT
Chiesi Paolo, Fontanini di Vigatto, IT

(54) Způsob výroby komplexů piroxicamu a cyklodextrinu
získané komplexy a farmaceutické prostředky s
jejich obsahem

(57) Řešení se týká způsobu výroby komplexů piroxi-
camu s cyklodextrinem, při němž se obě složky v
práškovém stavu předem smísí a pak společně me-
lou ve výkonném mlýnu za přítomnosti páry. Vzni-
klé produkty mají dobré technologické, fyzikální
a biofarmakologické vlastnosti, a jsou vhodné
pro výrobu farmaceutických prostředků pro peró-
rální, rektální a místní použití.

833-91	5281
27. III. 91	POSTIS
PRŮL.	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

- 1 -

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 farmakokinetické vlastnosti a mimo to je lépe snášen sliznicí žaludku.

Způsob podle svrchu 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 postup pro výrobu komplexu piroxicamu s cyklodextrinem, podstatou tohoto postupu je, že se

- a) piroxicam a cyklodextrin smísí v práškové formě v pevném stavu a popřípadě se směs zbaví plynů,
- b) směs se mele ve výkonném mlýnu, jehož mlecí komora je nasycena parou,
- c) získaný produkt se suší ve vakuu a pak se protlačuje sítí k odstranění jakýchkoliv shluků.

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 mísícím 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 pak se nechá projít sítím k vyloučení jakýchkoliv shluků. Použitý piroxicam a cyklodextrin má rozměr částic pod 60 mesh 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 60 mesh a homogenizuje se mísemím.

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,

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,

kdežto pro místní podání prostředek obsahuje 0,2 až 5 % hmotnostních 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 % hmotnostních 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.

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 piroxicamu a 12 g β -cyklodextrinu se protlačí sítem o 60 mesh a smísí na 10 minut ve vhodném zařízení. Směs se pak 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 pak mele 2 hodiny. Na konci tohoto postupu se produkt vyjme, protlačí se sítem o 60 mesh a homogenizuje mísením.

Příklad 2

200 g piroxicamu a 1720 g β -cyklodextrinu se protlačí sítím o 60 mesh 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 mísící a aktivační systém.

Po tomto stupni se směs skutečně mele ještě 4 hodiny. Pak se produkt vyjme, protlačí se sítím o 60 mesh a homogenizuje mísením.

Fyzikální a chemické vlastnosti komplexu piroxicamu (P) a β -cyklodextrinu (β -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 ² /g)
piroxicam		76°	
lyofilizovaný 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 piroxicamu 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 zařízení, opatřeného kontinuální průtokovou buňkou, která dovolovala 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 β -CD, připravených různými postupy a nekomplexovaného produktu je uvedeno v tabulce 3.

T a b u l k a 3

sloučenina	rozpustnost (mg/l)	C_{\max} (přesycení) (mg/l)
piroxicam	30	30
lyofilizovaný komplex P/ β -CD	81	883,2
P/ β -CD, sušený rozprašováním	73,1	317,9
P/ β -CD z příkladu 1	80,2	272,3

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

Příklad 3

Tablety s rychlým rozpadem a vysokou rychlostí rozpouštění byly připraveny takto: 30 % hmotnostních společně mletého piroxicamu a cyklodextrinu se přidá ke koloidnímu oxidu křemičitému a směs se protlačí sítem o 18 mesh. Pak se přidá zbytek mletého produktu a směs se mísí ještě 15 minut.

Pak se přidá zbytek pomocných látek a směs se mísí ještě 15 minut a pak 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
zesítený polyvinylpyrrolidon	50 mg
stearan hořečnatý	8 mg
	<hr/>
	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 o 40 mesh a pak se ještě dále mísí.

Získaná směs se pak 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
zesíťovaný polyvinylpyrrolidon	50 mg
stearan hořečnatý	6 mg
	<hr/>
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 β -cyklodextrinu

Rychlost rozpouštění tablet z příkladu 2 byla srovnávána s rozpouštěním podobných farmaceutických prostředků, které obsahovaly jako svou účinnou složku inkluzní komplex piroxicamu a β -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 β -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 β -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 β -cyklodextrinu

sloučenina	prostředek	podíl v %, rozpuštěný po různé době (s)					
		60	120	180	240	300	600
piroxicam	kapsle	0,00	3,02	44,00	57,08	78,62	93,66
komplex P/ β -CD, připravený rozprašováním	tablety	16,69	50,62	80,58	79,99	104,34	107,59
komplex P/ β -CD, připravený lyofilizací	tablety	9,33	24,97	42,69	59,39	74,64	101,64
komplex P/ β -CD z příkladu 2	tablety (příklad 3)	22,13	67,00	93,59	97,11	98,12	98,88
komplex P/ β -CD, z příkladu 2	tablety (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 β -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 podávaná dávka 20 mg piroxicamu. Koncentrace piroxicamu v plasmě 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 plasmě 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 rychlost rozpouštění a kinetiku solubilizace.

- x
- p = 0,05 ve srovnání s kapslemi piroxicamu
 - C_{max} = maximální koncentrace v plasmě
 - 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 plasmě a farmakokinetické parametry pro odlišné pevné orální prostředky s obsahem piroxicamu a komplexu P/β-CD (N = 4, dvojitá slepá zkouška)

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

833-91

č.j.	015281
DOSLED	27 III 91
ÚŘAD PRO VYNALEZY A OBJEVY	
PŘÍL.	

P A T E N T O V Ě 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 popřípadě se směs zbaví plynů,
- b) směs se mele ve výkonném mlýnu, jehož mlecí komora je naplněna parou,
- c) získaný produkt se suší ve vakuu a pak se protlačuje sítem k odstranění jakýchkoliv agregátů.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr cyklodextrinu k piroxicamu je 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 piroxicamu 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 je v rozmezí 60 až 100 mg/litr, maximální koncentrace při přesycení je 100 až 1000 mg/litr a úhel při styku 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,

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, pro perorální nebo rektální podání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 10 až 50 mg komplexu piroxicamu a β -cyklodextrinu v jednotlivé dávce.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 6 pro místní podání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,2 až 5 % hmotnostních komplexu piroxicamu a β -cyklodextrinu.

Zastupuje:

~~*Zdeňka Korejzová*~~
JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka