



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101989900086605</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>27/10/1989</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>27/04/1991</b>

<b>Priorità</b>	5621/88
-----------------	---------

<b>Nazione Priorità</b>	HU
-------------------------	----

<b>Data Deposito Priorità</b>	
-------------------------------	--

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

**Titolo**

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA COMPRENDENTE PIROXICAM E PROCEDIMENTO PER LA SUA PREPARAZIONE

parti in peso e preferibilmente da 0,1 a 0,2 parti in peso di un lubrificante, preferibilmente stearato di magnesio.

#### TESTO DELLA DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda un omogeneizzato comprendente piroxicam come ingrediente attivo, un procedimento per la sua preparazione ed un procedimento per la preparazione di capsule o compresse da detto omogeneizzato.

Più particolarmente la presente invenzione riguarda un omogeneizzato in polvere comprendente N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-diossido (qui appresso indicato come piroxicam) come ingrediente attivo assieme con veicoli, ed inoltre capsule o compresse preparate da detto omogeneizzato.

Il piroxicam è stato descritto per la prima volta nel brevetto statunitense N°3.591.584, i cui esempi suggeriscono i seguenti composti da incorporare in compresse o capsule: compresse: piroxicam, citrato di sodio, acido alginico, polivinilpirrolidone stearato di magnesio; capsule piroxicam carbonato di calcio polietilenglicole.

Il suddetto brevetto non descrive alcun dato specifico, per esempio rigidità alla rottura, resistenza all'abrasione, fluidità, tempo di disintegrazione, densità di massa, scioglimento dell'ingrediente attivo che siano caratteristiche per le compresse o le capsule.

La descrizione di brevetto europeo N°66459 riguarda la preparazione di sali di etilendiammina e mono o dietanolammina di piroxicam aventi capacità di scioglimento migliorate. Esempi di tale brevetto descrivono le seguenti composizioni di seguenti e capsule, ma non vengono descritte le proprietà qualitative e le curve di scioglimento:

COMPRESSA

Sale di piroxicam etilendiammina 5,88 mg

Amido di mais USP 34,00 mg

Stearato di magnesio 1,04 mg

Si possono preparare in modo simile compresse con un contenuto di  
ingrediente attivo di 10, 25 e 50 mg, usando quantità proporzionali degli ingredien-  
ti.

Capsula

Sale di piroxicam monoetanolammina	59,21 mg
Fosfato bicalcico anidro	230,10 mg
Amido di mais	32,50 mg
Sodio laurilsolfato	0,32 mg
Stearato di magnesio	2,07 mg

Compressa

Sale di piroxicam monoetanolammina	23,92 mg
Cellulosa microcristallina	311,03 mg
Amido modificato pregelatinizzato	84,00 mg
Stearato di magnesio	0,945 mg
Sodio laurilsolfato	0,105 mg

Compressa:

Sale di piroxicam monoetanolammina	23,69 mg
Fosfato bicalcico anidro	113,37 mg
Polivinilpirrolidone	50,00 mg
Amido modificato pregelatinizzato	10,0 mg
Stearato di magnesio	2,65 mg
	0,294 mg

Sodio laurilsolfato

Quando si prepara una composizione farmaceutica comprendente piroxicam come ingrediente attivo, sorgono i seguenti problemi:

(a) il Piroxicam è scarsamente solubile in un mezzo acquoso, e perciò ha lo scopo di eliminare questo svantaggio la descrizione di brevetto europeo N°66.459 suggerisce l'uso di un sale di piroxicam.

(B) Nel corso di un processo di granulazione ad umido la composizione diventa colorata a causa dell'effetto del liquido granulante acquoso o contenente il gruppo ossidrile, e così la composizione non soddisfa i requisiti di standard internazionali.

(c) L'assorbimento dell'ingrediente attivo dalla formulazione farmaceutica è una caratteristica molto importante che può essere misurata con costose prove biologiche; così si preferisce che le diverse forme di dosaggio abbiano la stessa composizione.

(d) Quando la composizione viene formulata mediante tecnica di granulazione ad umido, si assicura la distribuzione omogenea degli ingredienti, mentre quanto si applica l'omogeneizzazione a secco, nel caso di eccipienti non appropriamente prescelti, particolarmente nel corso della compressatura, si può verificare una selezione dovuta alla distribuzione non uniforme di riempimento per gravità dell'agente attivo, che può produrre una diffusione non ammessa dell'ingrediente attivo.

Lo scopo della presente invenzione è quello di preparare un omogeneizzato (1) che sia adatto per preparare compresse e capsule della stessa composizione, (2) in cui indipendentemente dalla forma del cristallo dell'ingrediente attivo, i valori di scioglimento ed i parametri qualitatativi della capsula e della compressa sono adatti, (3) in cui la diffusione del contenuto di ingrediente attivo avviene in

conformità con gli standard internazionali, (4) che può essere in mezzo secco.

Non si può trovare nella tecnica precedente alcuna composizione che soddisfi ai suddetti requisiti.

Nel corso degli esperimenti effettuati è stato trovato che con la composizione comprendente piroxicam come ingrediente attivo in conformità della USP XXI, non si può ottenere il livello di dissoluzione in vitro desiderato. Questo regime di dissoluzione verrebbe ottenuto se almeno il 75% in peso del contenuto dell'ingrediente attivo fosse dissolto dalla composizione entro 45 minuti.

In conformità delle misurazioni effettuate dalla composizione standard comprendente piroxicam come ingrediente attivo, da 42 a 45% in peso del contenuto di ingrediente attivo è stato sciolto entro 45 minuti ad una temperatura di 37°C ad un regime di agitazione di 50 giri al minuto, usando succo gastrico artificiale in base alle prescrizioni della USP XXI in un'attrezzatura di scioglimento rotante.

La diffusione del contenuto di ingrediente attivo nelle formulazioni farmaceutiche comprendenti piroxicam come ingrediente attivo può essere RSD = 6,0% in conformità della USP XXI.

E' stato ora trovato che se i cristalli di piroxicam vengono micronizzati al di sotto di una dimensione di particelle di 30 um e preferibilmente al di sotto di 10 um, e se eventualmente si aggiungono mannitolo e silice, la composizione comprendente i cristalli di piroxicam micronizzati assicura i valori di dissoluzione desiderati e questi valori possono essere mantenuti con sicurezza.

Sulla base di quanto sopra l'omogeneizzato secondo la presente invenzione è composto da una parte in peso di N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-diossido come ingrediente attivo che almeno nel 90% in peso ha una dimensione di particelle di al massimo 30 um e preferibilmente 10 um,

se lo si desidera da 0,1 a 5,0 parti in peso e preferibilmente una parte in peso di mannitollo facoltativamente con la stessa dimensione di particelle, se lo si desidera da 0,005 a 0,15 parti in peso e preferibilmente da 0,06 a 0,1 parti in peso di silice facoltativamente della stessa dimensione di particelle, da 5 a 25 parti in peso e preferibilmente da 8 a 18 parti in peso di lattosio essiccato a spruzzatura che almeno nell'80% in peso ha una dimensione di particelle da 80 a 200  $\mu\text{m}$ , se lo si desidera da 0,5 a 6,0 parti in peso, e preferibilmente da 1,5 a 4,0 parti in peso di un disintegrante e preferibilmente amido di mais, se lo si desidera da 0,005 a 0,05 parti in peso e preferibilmente da 0,01 a 0,02 parti in peso di un agente tensioattivo preferibilmente sodio laurilsolfato, e se lo si desidera da 0,05 a 0,5 parti in peso, e preferibilmente da 0,1 a 0,2 parti in peso di un lubrificante, preferibilmente stearato di magnesio. Il lattosio ha preferibilmente una dimensione di pori superficiale da 10 a 20  $\mu\text{m}$ .

L'omogeneizzato secondo la presente invenzione viene preparato micronizzando una parte in peso di n-2-piridil-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-diossido come ingrediente attivo con o senza da 0,1 a 5,0 parti in peso, e preferibilmente una parte in peso di mannitollo e da 0,05 a 0,15 parti in peso e preferibilmente da 0,06 a 0,1 parti in peso di silice in maniera tale che almeno il 90% in peso della miscela abbia una dimensione di particelle di al massimo 30  $\mu\text{m}$  e preferibilmente al massimo 10  $\mu\text{m}$ , oppure se mannitollo e silice non sono stati sincronizzati assieme con l'ingrediente attivo, se lo si desidera aggiungere mannitollo e/o silice nelle quantità suddette alla miscela dopo micronizzazione, quindi omogeneizzare la miscela così ottenuta con la miscela parziale o completa da 5 a 25 parti in peso, e preferibilmente da 8 a 18 parti in peso di lattosio essiccato a spruzzo che almeno nell'80% in peso ha una dimensione di

particelle da 80 a 200 um, un agente disintegrante come amido di mais in una quantità da 0,5 a 6,0 parti in peso e preferibilmente da 1,5 a 4,0 parti in peso, un agente tensioattivo come sodiolaurilsolfato in una quantità da 0,005 a 0,05 parti in peso e preferibilmente da 0,01 a 0,02 parti in peso, un lubrificante come stearato di magnesio in una quantità da 0,05 a 0,5 parti in peso e preferibilmente da 0,1 a 0,2 parti in peso, e se lo si desidera riempire l'omogeneizzato così ottenuto in capsule o comprimerlo in compresse.

La composizione secondo la presente invenzione ha attività antireumatica ed antiinfiammatoria.

Le capsule di piroxicam secondo la presente invenzione mostrano i seguenti dati di scioglimento: dissoluzione dell'ingrediente attivo

5 minuti	15 minuti	45 minuti
69%	86%	92%

La diffusione opportunamente bassa del contenuto di ingrediente attivo della compressa o capsula e l'elevata e sicura diluizione dell'omogeneizzato possono essere ottenute mescolando il piroxicam con lattosio essiccato a spruzzo con una dimensione di pori superficiale da 10 a 20 um che almeno nell'80% in peso ha una dimensione di particelle da 80 a 200 um. Così si può ottenere una cosiddetta miscela predisposta, nella quale le particelle di piroxicam micronizzate vengono fatte aderire nei fori del lattosio, mentre vengono mantenute le caratteristiche preferibili di flusso del lattosio, permettendo la facile preparazione dell'omogeneizzato e la facile formulazione delle compresse o capsule dall'omogenizzato.

La diffusione del contenuto di ingrediente attivo nelle capsule è circa RSD = 2,0%, mentre nelle compresse è circa RSD = 2,5%.

L'invenzione viene ulteriormente illustrata dai seguenti esempi non limitati-

vi.

### ESEMPIO 1

#### Micronizzazione

La distribuzione della dimensione di particelle di piroxicam di una qualità in conformità della USP XXI misurata col microscopio è la seguente:

dimensione massima

	500 $\mu\text{m}$	1
sopra	100 $\mu\text{m}$ :	15 %
sotto	100 $\mu\text{m}$ :	85 %
sotto	50 $\mu\text{m}$ :	50 %
sotto	20 $\mu\text{m}$ :	30 %
sotto	10 $\mu\text{m}$ :	10 %
sotto	5 $\mu\text{m}$ :	5 %.

La micronizzazione viene effettuata in un mulino a getto d'aria Fryma JM-80.

300 g di piroxicam, 300 g di mannitolo e 18 g di aerosil 200 ( $\text{SiO}_2$ ) vengono caricati nel mescolatore ed i componenti vengono mescolati. La polverizzazione viene effettuata regolando il caricatore e la valvola dell'aria a 6 bar.

La dimensione di particelle della miscela di polvere micronizzata è la seguente:

90% in peso al di sotto di 10  $\mu\text{m}$

10% in peso tra 10 e 30  $\mu\text{m}$

La densità in massa della miscela di polvere micronizzata è la seguente  
Fluida 3,12 ml/g  
compatta 2,81 ml/g

### Esempio 2

Triturazione

1800 g di lattosio DCL 11 e 3,6 g di sodio laurilsolfato vengono omogeneizzati in conformità delle regole di preparazione del triturato. Una tela da setaccio in bronzo con una dimensione di maglia di 250 um viene usata nel corso del processo. Il triturato viene preparato in 40 minuti.

ESEMPIO 3

Omogenizzazione

L'omogenizzazione viene effettuata in un omogeneizzatore del tipo Lodige FM-50. 3582 g di lattosio DCL 11 e 1160,4 g di amido di mais vengono caricati nell'apparecchiatura ed il micronizzato ed il triturato preparati in conformità degli esempi 1 e 2 vengono aggiunti. L'apparecchiatura viene chiusa e la miscela di polvere viene omogeneizzata per 19 minuti muovendo i bracci ad aratro. Quindi si aggiungono 0,3 di stearato di magnesio e la miscela viene ulteriormente omogeneizzata per 1 minuto. Il tempo di omogenizzazione completa è un'ora.

La densità in massa della miscela di polvere omogeneizzata è la seguente:  
fluida 1,56 ml/g  
compatta 1,20 ml/g  
densità in massa 0,72 g/ml  
scorrevolezza: 2,85 ml/secondo

L'analisi al setaccio della miscela di polvere omogeneizzata è la seguente:  
tra 0,32 e 0,20 mm da 6 a 15%,  
tra 0,20 e 0,10 mm da 35 a 45%  
al di sotto di 10 mm da 45 a 55%.

Esempio 4

Incapsulamento e compressatura

Preparazione di capsule e compresse da 10 mg.

Dall'omogeneizzato secondo l'esempio 3 si preparano capsule e compresse da 10 mg con la seguente composizione:

	capsula	compressa
piroxicam USP XXI	10.00 mg	10.00 mg
mannitolo	10.00 mg	10.00 mg
aerosil 200 ( $\text{SiO}_2$ colloidale)	0.60 mg	0.60 mg
Sodio laurilsolfato	0.12 mg	0.12 mg
lattosio (DCL 11)	179.40 mg	179.40 mg
amido di mais	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
Stearato di magnesio	240.00 mg	240.00 mg

L'incapsulazione viene effettuata in una macchina di riempimento di capsule del tipo Zanasi LZ-64. Massa del riempimento di capsula: 240 mg

Tipo e dimensione della capsula: Capsugel Coni-snap, 2-s Marrone aperto, cuoio aperto 33/35 oppure bianco L 500 - Rosa L 770

L'omogeneizzato secondo l'esempio 3 viene compressato direttamente. La compressatura viene effettuata su una macchina compressatrice del tipo Erweka E XI usando un utensile di compressatura flangiato piatto da 9 mm.

Le proprietà caratteristiche delle capsule sono le seguenti:

tempo di disintegrazione: 3 minuti

Dissoluzione dell'ingrediente attivo dalla capsula

5 minuti 15 minuti 45 minuti

69% 86% 92%

Diffusione dell'ingrediente attivo RSD = 1,8%

Le proprietà caratteristiche delle compresse sono le seguenti:

Compressatura	Polvere di pressatura		
Resistenza alla rottura	10 kN	15 kN	20 kN
perdita per abrasione ad un regime	43.2 N	67.7 N	86.5 N
di 4 minuti/100 giri	0.43 %	0.44 %	0.74 %
tempo di disintegrazione	1.6 min.	1.5 min.	2.6 min.

La dissoluzione dell'ingrediente attivo dà la compressa preparata con una polvere di pressatura da 20 kN: 15 minuti 30 minuti 45 minuti  
83% 87,5% 88,5%

Diffusione dell'ingrediente attivo RSD = 2,5%

### Preparazione di capsule e compressa da 20 mg

Si preparano in modo simile compresse e capsule contenente 20 mg di piroxicam. La composizione delle compresse e delle capsule è la seguente:

	Capsula	compressa
piroxicam USP XXI	20.00 mg	20.00 mg
mannitol	20.00 mg	20.00 mg
aerosil 200 (SiO <sub>2</sub> colloidale)	1.20 mg	1.20 mg
	0.24 mg	0.24 mg
sodio laurilsolfato	162.00 mg	162.00 mg
lattosio (DCL 11)	36.36 mg	36.36 mg
amido di mais	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
Stearato di magnesio	240.00 mg	240.00 mg

Le caratteristiche della capsula sono le seguenti: dissoluzione dell'ingrediente attivo 100% entro 45 minuti. Diffusione dell'ingrediente attivo RSD 2,1%

Le caratteristiche della compressa sono le seguenti: dissoluzione dell'ingrediente attivo 100% entro 10 minuti. Diffusione dell'ingrediente attivo RSD = 2,5%.

Esempio 5

UFFICIO BREVETTI RICORDI & CO.  
20129 MILANO, via... Melloni, 32

Preparazione di capsule e compresse con massa da 10 mg o 20 mg.

Il processo degli esempi da 1 a 4 viene seguito eccetto che la micronizzazione del piroxicam secondo l'esempio 1 viene effettuata senza mannitolato o senza mannitolato e silice.

La composizione di capsule e compresse da 10 mg senza mannitolato e silice è la seguente:

	capsula	compressa
piroxicam USP XXI	10.00 mg	10.00 mg
sodio laurilsolfato	0.12 mg	0.12 mg
lattosio (DCL 11)	190.00 mg	190.00 mg
amido di mais	38.68 mg	38.68 mg
	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
stearato di magnesio	240.00 mg	240.00 mg

La composizione delle capsule e compresse da 20 mg senza mannitolato è la seguente:

	capsula	compressa
piroxicam USP XXI	20.00 mg	20.00 mg
	1.20 mg	1.20 mg
aerosil 200 ( $\text{SiO}_2$ ) colloidale	0.24 mg	0.24 mg
sodio laurilsolfato	162.00 mg	162.00 mg
lattosio (DCL 11)	36.36 mg	36.36 mg
	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
stearato di magnesio	220.00 mg	220.00 mg

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-diossido come ingrediente attivo, che

Esempio 5

UFFICIO BREVETTI RICORDI & CO.  
20129 MILANO, via... Melloni, 32

Preparazione di capsule e compresse con massa da 10 mg o 20 mg.

Il processo degli esempi da 1 a 4 viene seguito eccetto che la micronizzazione del piroxicam secondo l'esempio 1 viene effettuata senza mannitolato o senza mannitolato e silice.

La composizione di capsule e compresse da 10 mg senza mannitolato e silice è la seguente:

	capsula	compressa
piroxicam USP XXI	10.00 mg	10.00 mg
sodio laurilsolfato	0.12 mg	0.12 mg
lattosio (DCL 11)	190.00 mg	190.00 mg
amido di mais	38.68 mg	38.68 mg
	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
stearato di magnesio	240.00 mg	240.00 mg

La composizione delle capsule e compresse da 20 mg senza mannitolato è la seguente:

	capsula	compressa
piroxicam USP XXI	20.00 mg	20.00 mg
aerosil 200 ( $\text{SiO}_2$ ) colloidale	1.20 mg	1.20 mg
sodio laurilsolfato	0.24 mg	0.24 mg
lattosio (DCL 11)	162.00 mg	162.00 mg
sterato di magnesio	36.36 mg	36.36 mg
	<u>1.20 mg</u>	<u>1.20 mg</u>
	220.00 mg	220.00 mg

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-diossido come ingrediente attivo, che

comprende: una parte in peso di n-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-dioido come ingrediente attivo che almeno nel 90% in peso ha una dimensione in particelle di al massimo 30  $\mu\text{m}$  e preferibilmente 10  $\mu\text{m}$ , se lo si desidera da 0,1 a 5,0 parti in peso e preferibilmente una parte in peso di mannitolato facoltativamente della stessa dimensione di particelle, se lo si desidera da 0,005 a 0,15 parti in peso, e preferibilmente da 0,06 a 0,1 parti in peso di silice facoltativamente della stessa dimensione di particelle, da 5 a 25 parti in peso, e preferibilmente da 8 a 18 parti in peso, di lattosio essiccato a spruzzo che almeno nell'80% in peso ha una dimensione di particelle da 80 a 200  $\mu\text{m}$ , se lo si desidera da 0,5 a 6,0 parti in peso, e preferibilmente da 1,5 a 4,0 parti in peso di un disintegrante, preferibilmente amido di mais, se lo si desidera da 0,005 a 0,5 parti in peso e preferibilmente da 0,01 a 0,02 parti in peso di un agente tensioattivo, preferibilmente sodio laurilsolfato e se lo si desidera da 0,05 a 0,5 parti in peso e preferibilmente da 0,1 a 0,2 parti in peso di un lubrificante preferibilmente stearato di magnesio.

2. Procedimento per la preparazione di una composizione farmaceutica comprendente N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-dioido come ingrediente attivo, che comprende le operazioni di micronizzare una parte in peso di N-(2-piridil)-2-metil-4-idrossi-2H-1,2-benzotiazina-3-carbossammide-1,1-dioido come ingrediente attivo con o senza da 0,1 a 5,0 parti in peso e preferibilmente una parte in peso di mannitolato e da 0,005 a 0,15 parti in peso, e preferibilmente da 0,06 a 0,1 parti in peso di silice in maniera tale che almeno il 90% in peso della miscela abbia una dimensione di particelle di al massimo 30  $\mu\text{m}$ , e preferibilmente al massimo 10  $\mu\text{m}$ , oppure se mannitolato e silice non sono stati micronizzati assieme con l'ingrediente attivo, se lo si desidera

aggiungere mannitolo e/o silice nelle quantità sudette alla miscela dopo la micronizzazione, quindi omogeneizzare la miscela così ottenuta con la miscela parziale o completa da 5 a 25 parti in peso e preferibilmente da 8 a 18 parti in peso di lattosio essiccato a spruzzo che almeno nell'80% in peso ha una dimensione di particelle da 80 a 200 um, di un disintegrante come amido di mais in una quantità da 0,5 a 6,0 parti in peso, e preferibilmente da 1,5 a 4,0 parti in peso, di un agente tensioattivo come sodio laurilsolfato con una quantità da 0,005 a 0,05 parti in peso e preferibilmente da 0,01 a 0,02 parti in peso, di un lubrificante come stearato di magnesio in una quantità da 0,05 a 0,5 parti in peso e preferibilmente da 0,1 a 0,2 parti in peso, e se lo si desidera riempire l'omogeneizzato così ottenuto in capsule o comprimerlo in compresse.

pp. EGIS Gyogyszergyar

Il mandatario:

**RICCARDI Sergio**  
Consulente in Proprietà Industriale

