

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164911 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0760/85

(22) Indleveringsdag: 19 feb 1985

(41) Alm. tilgængelig: 23 aug 1985

(44) Fremlagt: 07 sep 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 feb 1984 IT 19735/84

(71) Ansøger: *CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.; Via Palermo, 26/A; Parma, IT

(72) Opfinder: Paolo *Chiesi; IT, Vittorio *Servadio; IT

(51) Int.Cl.5

C 07 D 417/12

C 08 B 37/16

/(C 07 D 417/12,

C 07 D 213:00,

C 07 D 279:00)

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Inklusionskompleks mellem piroxicam og cyklodextriner og analogifremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske midler indeholdende et sådant kompleks

(56) Fremdragne publikationer

DK freml.skrift nr. 154977

760-85

(57) Sammendrag:

Indeslutningsforbindelser af 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid med α -, β - eller γ -cyklodextriner, der er opnået ved omsætning af nævnte cyklodextriner og nævnte 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid i vandige eller vandige/organiske opløsninger. Forholdet mellem 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid og cyklodextrinerne ligger mellem 1:10 og 1:1, og fortrinsvis er det ca. 1:2,5.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har kraftige antiinflammatoriske og analgetiske virkninger tillige med en betydeligt formindsket maveskadende virkning.

DK 164911 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte inklusionskomplekser, som opnås ved kompleksdannelse mellem 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (i det følgende omtalt som piroxicam) og cyklodextriner af α -, β - eller γ -type, en analogifremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske midler indeholdende sådanne inklusionskomplekser.

Piroxicam er en forbindelse hørende til klassen af Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAI), som takket være dens bemærkelsesværdige analgetiske og antiflogistiske virkning effektivt anvendes til behandling af arthro-reumatiske lidelser. På den anden side er piroxicam ansvarlig for skadende virkninger på mave-tarmslimhinden, omend i et mindre omfang i forhold til andre lægemidler inden for samme terapeutiske klasse, der i vidt omfang anvendes inden for den kliniske praksis.

Endvidere er piroxicam praktisk taget uopløseligt i vand, og dette kan repræsentere en begrænsende faktor for en optimal anvendelse af stoffet.

Det har nu vist sig, og dette er genstand for den foreliggende opfindelse, at piroxicam fordelagtigt kan danne kompleks ved inkorporering i cyklodextriner af α -, β - eller γ -type.

Cyklodextrinerne er naturlige cykliske forbindelser bestående af 6(α)-, 7(β)- eller 8(γ) (1 \rightarrow 4)-D-glucopyranosidiske enheder.

Det således opnåede kompleks har en høj opløselighed, absorberes hurtigt og tåles bedre. I inklusionskomplekset ifølge opfindelsen er forholdet mellem piroxicam og cyklodextrinerne mellem 1:1 og 1:10, og forholdet er fortrinsvis 1:2,5.

Fra Dansk fremlæggeskrift nr. 154.977 kendes en analogifremgangsmåde til fremstilling af et inklusionskompleks af

cyklodextrin og indomethacin. Dette kompleks har forbedrede egenskaber i forhold til indomethacin som sådan, og det har således vist sig, at et 2:1 kompleks af β -CD-indomethacin mindskede bivirkningerne af indomethacin, hovedsagelig maveirritation eller ulcerogene virkninger. Et 1:1 kompleks forværrer imidlertid de skadelige bivirkninger (J. Szejtli, Cyclodextrins and their inclusion complexes, Akademiai Kiado, Budapest 1982, side 211).

10 N. Nambu et al., Chem. Pharm. Bull. 26 (12), side 3609 - 3612, 1978, har forsøgt at undersøge virkningen på maveirritation af inklusionskompleksdannelse med β -cyklodextrin af 3 ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler, nemlig indomethacin, flufenaminsyre og phenylbutazon, og det viste sig, at inklusionsforbindelsen kun var effektiv til reduktion af mavebeskadigelsen i tilfælde af phenylbutazon. I tilfælde af indomethacin og flufenaminsyre iagttoges ingen signifikant forskel i forhold til virkningen af selve forbindelsen.

20 For såvidt angår piroxicam har man opnået meget gunstige virkninger ved kompleksdannelsen med cyklodextrin med hensyn til absorptionsmønsteret.

25 Biotilgængeligheden af lægemidlet stiger i virkeligheden signifikant i løbet af de første 2 timer efter oral administration, hvilket således resulterer i en tidligere terapeutisk virkning, der navnlig er nyttig for indtrædelsen af den analgetiske virkning. Herved har man således også opnået en selektiv forøgelse af en særlig komponent i forbindelsens aktivitetsspektrum.

30 Piroxicam-cyklodextrin-inklusionskomplekset frembyder også en anden uforudsigelig fordel bestående i, at inklusionskompleksets maveacceptabilitet er så betydeligt forøget, at kompleksets terapeutiske indeks er 2,65 gange højere end det terapeutiske indeks for den aktive bestanddel alene. Reduktionen af lægemiddeltoksicitet er en iboende egenskab hos cyklodextrin-komplekset.

Fremstillingen af inklusionskomplekset kan gennemføres på forskellige måder:

- 5 a) Piroxicam kan opløses direkte i en vandig opløsning af den valgte cyclodextrin, hvorfra komplekset separerer ved krystallisation,
- 10 b) piroxicam opløses i et organisk medium, hvorpå den organiske opløsning under omrøring blandes med en vandig opløsning af den valgte cyclodextrin, og det opnåede kompleks til slut fraskilles ved krystallisation,
- 15 c) forbindelserne opløses under omrøring i en vand/ammoniakopløsning, og komplekset fraskilles derpå ved inddampning,
- d) forbindelserne opløses under omrøring i en varm vand/ammoniakopløsning, og komplekset fraskilles derefter ved frysetørring eller forstøvning i en luftstrøm.
- 20 Den ved denne sidstnævnte procedure opnåede forbindelse synes at udvise mere gunstige biologiske egenskaber.

De følgende eksempler anføres med henblik på bedre illustration af opfindelsen.

25

EKSEMPEL 1.

30 50 mg (0,15 mmol) piroxicam og 426 mg (0,375 mmol) β -cyclodextrin blev opløst i 100 ml vand ved 60°C. Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur og køling til 3°C separerede produktet ved krystallisation.

EKSEMPEL 2.

35

3 g (2,643 mmol) β -cyclodextrin opløstes i 100 ml vand under

forsigtig opvarmning, og den resulterende opløsning blev tilsat en opløsning af 352,11 mg (1,06 mmol) piroxicam i 50 ml af et organisk med vand ublandbart opløsningsmiddel, f.eks. ethylacetat. Efter rystning i 12 timer ved stuetemperatur og køling til 3°C, atter under rystning, opsamledes et præcipitat, som blev vasket med ethylacetat og tørret under vakuum ved 40°C.

EKSEMPEL 3.

1,3 g (3,92 mmol) piroxicam og 11,18 g (9,85 mmol) β-cyklo-dextrin blev under omrøring udhældt i 780 ml vand. Den resulterende opløsning blev derefter tilsat 26 ml vandig 30% ammoniumhydroxid, og det hele blev omrørt i 3 timer ved stuetemperatur. Efter 48 timer blev opløsningen inddampet til tørhed, og det opnåede produkt blev yderligere tørret under vakuum i en ovn ved 40°C.

EKSEMPEL 4.

250 g (0,220 mol) β-cyklodextrin blev suspenderet i 1500 ml vand, og suspensionen blev bragt op på 60°C under omrøring og derpå tilsat 29,20 g (0,088 mol) piroxicam og 50 ml vandig 30% ammoniumhydroxid. Den klare opløsning blev derpå udhældt i en frysetørrer, der var for-kølet til -20°C. Efter frysetørring blev produktet rensat.

EKSEMPEL 5.

250 g (0,220 mol) β-cyklodextrin blev suspenderet i 1500 ml vand, hvorpå suspensionen blev bragt op på 60°C under omrøring

og derpå tilsat 29,2 g (0,088 mol) piroxicam og 50 ml vandig 30% ammoniumhydroxid. Den klare opløsning blev derefter tørret ved forstøvning i en luftstrøm, pH = 5,7 (bestemt på en mættet opløsning af piroxicam/ β -cyklodextrin).

5 Det således opnåede produkt blev karakteriseret som følger:

a) Kvantitativ bestemmelse af med β -cyklodextrin kompleksdannet piroxicam.

10 En mængde kompleks svarende til ca. 10 mg piroxicam, der var nøjagtigt afvejet, blev optaget i 1000 ml 0,1N NaOH i methanol. Mængden af piroxicam i komplekset blev spektrofotometrisk bestemt på opløsningen, der forud var filtreret gennem papir, ved 358 nm mod 0,1N NaOH i methanol.

b) Karakterisering af komplekset ved hjælp af Differential Scanning Calorimetry (D.S.C.).

15 Ca. 5 mg af komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin, der var nøjagtigt afvejet, blev analyseret under følgende betingelser:

Begyndelsestemperatur	70°C
Temperaturgradient	10°C/min.
Sluttemperatur	350°C.

20 De typiske entoterme toppe af fri piroxicam, som forekommer ved ca. 200°C, skal være fraværende. Resultaterne er vist på tegningen, hvor D.S.C.-kurven for komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin (kurve A) er sammenlignet med kurven for en fysisk blanding af piroxicam og β -cyklodextrin (kurve B).

25 Opløseligheds-egenskaberne for komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5), som er opnået ved hjælp af frysetørringsmeto-

den blev bestemt ved hjælp af et "Dissolution Tester"-apparat i overensstemmelse med specifikationen i den amerikanske farmakopé, 20. udgave, ved en hastighed på 100 omdrejninger pr. minut og ved temperaturen 25°C.

5 EKSEMPEL 6.

7,5 g piroxicam/ β -cyklodextrin blev udhældt i 150 ml vand ved 25°C under omrøring. Med forudbestemte tidsintervaller blev prøver på 5 ml suspension opsamlet og filtreret gennem 0,2 μ . 2 ml af filtratet blev fortyndet 1:500 med 0,1N NaOH i methanol umiddelbart efter filtreringen. Det hele blev atter filtreret gennem papir.

Mængden af piroxicam i opløsningen blev spektrofotometrisk bestemt ved 358 nm mod en opløsning af 0,1N NaOH i methanol.

15 Efter 30 minutter, regnet fra begyndelsen af opløsningsforsøget, var den procentiske koncentration af med β -cyklodextrin kompleksdannet piroxicam 0,0463 (udtrykt som g/100 ml), hvorefter den procentiske koncentration af piroxicam alene under de samme forsøgsbetingelser og på samme tidspunkt var 0,0111 (udtrykt som g/100 ml).

20 Følgelig er opløseligheden af piroxicam i komplekset med β -cyklodextrin 4 gange højere end opløseligheden af piroxicam som sådant.

25 Komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin 1:2,5, som er opnået ved hjælp af frysetørringsproceduren, blev undersøgt med hensyn til dets farmako-toksikologiske egenskaber sammenlignet med piroxicam som sådant.

Alle de anførte doser er udtrykt som doser af aktivt stof (piroxicam).

Antiinflammatorisk virkning.

5 Den antiinflammatoriske virkning blev bestemt ved hjælp af forsøget med carrageenin-induceret ødem i overensstemmelse med den metodik, der er omtalt af C.A.Winter et al. i Proc. Soc.Exptl.Biol.Med. 111, 544, 1962. Som forsøgsdyr benyttes hanrotter Crl:CD(SD) med en vægt på 150 - 170 g. Dyrene blev opbevaret under standardbetingelser og fastede i 10 18 timer før forsøgets begyndelse. Vand stod til rådighed ad libitum.

Virkingen af forsøgsforbindelserne, der blev administreret i forskellige doser ad oral vej, blev bestemt ved måling af 15 inhiberingen af det ødem, som blev fremkaldt i rottepoten ved injektion af 0,1 ml af en 1% carrageeninsuspension i fysiologisk opløsning i den højre bagpotes subplantare aponeurosis.

De opnåede resultater blev udtrykt både som ED₅₀-værdier, der blev bestemt i overensstemmelse med aktivitetstoppen på 20 regressionslinien for logaritmen af dosen - % inhibering af ødemet, og som ED₃₀-værdier, beregnet på regressionslinierne for logaritmen af dosen - % inhibering af ødemet, i forhold til kontroldyrene, bestemt som middelværdien af AUC (areal under kurve, der repræsenterer udviklingen af potevolumenet 25 med tiden).

Endvidere bestemtes kinetikken for aktiviteten af de to undersøgte produkter ved beregning af ED₃₀-værdier efter 2, 3, 4 og 6 timer, regnet fra carrageenin-injiceringen.

Resultaterne er anført i tabellerne I og II.

5 TABEL I. Antiinflammatorisk virkning bestemt ved forsøget med carrageenin-induceret ødem hos rotter. Sammenligning mellem komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin og piroxicam.

Forbindelse	Top-aktivitet		Virkning på AUC	
	ED ₅₀ (mg/kg)	PR	ED ₃₀ (mg/kg)	PR
Kompleks piroxicam/ β -cyklodextrin	1,1	2,1	1,2	2,1
10 Piroxicam	2,3	1	2,5	1

PR = virkningsstyrke i forhold til piroxicam (piroxicam = 1).

15 TABEL II. Antiinflammatorisk virkning bestemt ved forsøget med carrageenin-induceret ødem hos rotter. Forbindelsernes virkningskinetik, udtrykt som ED₃₀, med forskellige tidsintervaller efter carrageenin-injektionen.

Forbindelse	ED ₃₀ (mg/kg) efter forskellige tidsintervaller			
	2 h	3 h	4 h	6 h
Kompleks piroxicam/ β -cyklodextrin	0,38	0,76	1,5	11,9
20 Piroxicam	0,60	1,6	3,1	9,7
Virkningsstyrke (piroxicam = 1)	1,6	2,1	2,1	0,82

Maveskadende virkning.

Den maveskadende virkning blev undersøgt på rotter, der havde fastet i 18 timer, ved hjælp af makroskopisk undersøgelse af maveslimhinden 5 timer efter administration af de undersøgte produkter. For hver behandling bestemtes regressionslinierne for logaritmen af dosen -mm sårdannelse (enkelte værdier for hvert dyr). Disse linier gjorde det muligt for hver forbindelse at beregne UD_0 -værdier, d.v.s. de maksimale doser, ved hvilke ingen skader iagttages.

Endelig bestemtes også det terapeutiske indeks for den hidtil ukendte forbindelse piroxicam/ β -cyklodextrin i sammenligning med piroxicam. Nævnte indeks blev udtrykt som forholdet UD_0/ED_{30} , hvor UD_0 og ED_{30} er som ovenfor defineret.

De opnåede resultater er anført i den efterfølgende tabel III.

TABEL III. Bestemmelse af de absolutte og relative terapeutiske indekser for komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin i sammenligning med piroxicam, udtrykt som UD_0/ED_{30} -forholdet.

	Anti-inflammatorisk virkning ED_{30} (mg/kg)	Mave-skadende virkning UD_0 (mg/kg)	Absolut terapeutisk indeks	Relativt terapeutisk indeks	
20					
	Kompleks piroxicam/ β -cyklodextrin	1,2	1,4	1,17	2,65
25	Piroxicam	2,5	1,1	0,44	1

Ved undersøgelse af resultaterne kan man konkludere, at i sammenligning med piroxicam alene udviser komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin en udtalt virkningsstigning tillige med en forøget mave-acceptabilitet.

- 5 Forholdet mellem disse to værdier, d.v.s. det terapeutiske indeks, viser sig at være særlig fordelagtigt for komplekset, idet det er 2,65 gange højere end forholdet for den aktive bestanddel som sådan, der konventionelt er lig med 1.

Biotilgængelighed og farmakokinetik.

- 10 Med henblik på disse undersøgelser anvendtes hvide New Zealandkaniner med en vægt på 2,5 - 3,0 kg. Dyrene blev holdt ved en konstant temperatur og fastede i 17 timer forud for forsøgene. Vand blev givet ad libitum.

- 15 Den orale administration af forsøgsforbindelserne blev foretaget ved hjælp af en spiserørssonde og i form af en suspension i carboxymethylcellulose (CMC). Forbindelserne blev administreret i en dosis svarende til 10 mg/kg aktiv bestanddel og med et konstant volumen på 10 ml/kg.

- 20 Bestemmelsen af plasmamængderne af det aktive stof på forskellige tidspunkter efter administrationen blev udført ved hjælp af højtrykssvæskerkromatografi (HPLC). De opnåede resultater er anført i tabel IV.

- 25 Komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin er i stand til at tilvejebringe høje plasmamængder af aktiv bestanddel, der er signifikant højere end de mængder, der iagttages efter administrationen af nævnte aktive bestanddel som sådan, endog på tidspunkterne 15, 30 og 60 minutter efter administrationen deraf. Det vil derfor fremgå, at AUC-værdien (areal under kurveplasmamængderne/tid) for komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin,

der refererer til de første 2 timer efter behandlingen, og som er lig med $29,59 \pm 3,38$ mikrogram $\text{ml}^{-1} \times \text{h}$ ($\bar{X} \pm \text{S.E.}$), er signifikant større - 55% større - end værdien for den aktive bestanddel som sådan.

- 5 Endvidere forekommer den maksimale koncentrationstop hurtigt (i løbet af de første 30 minutter efter behandlingens begyndelse), og den er betydeligt højere end den, der opnås efter administration af piroxicam som sådant.

- 10 For det andet forbliver den totale biotilgængelighed i løbet af de 24 timer stort set uændret. Dette skyldes det faktum, at i denne dyreart (kanin) udviser piroxicam selv i virkeligheden en næsten fuldstændig biotilgængelighed.

- 15 I en anden dyreart, d.v.s. hunden, hvori biotilgængeligheds-mønstrene, især med hensyn til piroxicam, er noget lignende de mønstre, der iagttages hos mennesket, viste opførselen af komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin sig at være betydeligt anderledes.

- 20 4 Beagle-hunde på 8 - 10,5 kg blev benyttet som forsøgsdyr. Hundene blev holdt ved konstant temperatur og fastede i mindst 17 timer før forsøgets begyndelse. Vand stod til rådighed ad libitum.

- 25 De to produkter, der skulle undersøges, blev administreret oralt i en dosis svarende til 10 mg/kg aktiv bestanddel i overensstemmelse med et overkrydsningsskema. Bestemmelsen af plasmakoncentrationerne af den aktive bestanddel med forskellige tidsintervaller efter administrationen blev udført ved hjælp af højtryksvæskekromatografi (HPLC).

Det opnåede resultat er anført i tabel V.

Fra sammenligningen af plasmakinetikken fremgår det umiddelbart, at for så vidt angår absorptionen adskiller de to produkter sig både fra et kvalitativt og fra et kvantitativt synspunkt. I virkeligheden er plasmamængderne af den kompleks-

5 dannede form yderst høje (ca. 80% af de maksimale værdier), og de forekommer næsten øjeblikkeligt (15 minutter efter administrationen). Samtidig godtgør analysen af AUC-værdierne inden for tidsrummet 0 - 2 timer en signifikant forskel ($p < 0,005$) ved de to behandlinger. Også forskellene i plasma-

10 koncentrationerne på næsten alle iagttagelsestidspunkterne, og følgelig AUC-værdierne i tidsrummet 0 - 72 timer, er absolut signifikante. I betragtning af disse resultater kan det konkluderes, at i hunden er dannelsen af et indeslutnings-

15 kompleks mellem piroxicam og β -cyklodextrin i stand til at fremkalde ikke alene en accelereret absorption, men også en total stigning i biotilgængelighed (ca. 40%). Det skal pointeres, at øjeblikkelig fremkomst af de terapeutisk anvendelige plasmamængder er af primær betydning for den analgetiske virkning, som skal være hurtig og effektiv.

TABEL IV. Plasmakinetik for piroxicam i kanin efter oral administration af ækvivalente doser af aktiv bestanddel (10 mg/kg) af piroxicam og piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5).

(x): Statistisk signifikant forskel (Student t-forsøg af hensyn til uafhængige data) med hensyn til de tilsvarende værdier opnået efter administration af piroxicam.

Forbindelser	Antal dyr	Plasmakonzentrationer ($\mu\text{g ml}^{-1}$) af piroxicam ($\bar{X} \pm \text{S.E.}$) på de forskellige tidspunkter (h) efter administrationen					AUC (0-24 h) $\mu\text{gml}^{-1} \times \text{h}$	AUC (0-2 h) $\mu\text{gml}^{-1} \times \text{h}$	$C_{\text{maks.}}$ μgml^{-1}	$T_{\text{maks.}}$ h		
		0,25	0,50	1	2	4					8	24
Piroxicam	6	-	4,3	7,4	10,9	10,1	6,5	0,3	121,28	13,17	11,7	2,3
	$\pm \text{S.E.}$	-	0,9	1,1	1,8	2,2	0,9	0,1	18,22	2,00	1,9	
Kompleks piroxicam/ β -cyklodextrin	5	15,1	17,3	16,6	13,8	8,5	3,8	0,9	114,53	29,59	18,4	0,6
	$\pm \text{S.E.}$	2,9	1,5	2,0	1,6	0,8	0,9	0,5	12,96	3,38	2,0	
p (x)		-	<0,001	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<0,005	<0,005	<0,05	-

<0,005

TABEL V. Plasmakinetik for piroxicam i hund efter oral administration af ækvivalente doser af aktiv bestanddel (10 mg/kg) af piroxicam og piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5).

(x): Statistisk signifikant forskel (Student T-forsøg af hensyn til uafhængige data) med hensyn til de tilsvarende værdier opnået efter administration af piroxicam.

Forbindelser	Antal dyr	Plasmakoncentrationer ($\mu\text{g ml}^{-1}$) af piroxicam ($\bar{x} \pm \text{S.E.}$) på de forskellige tidspunkter (h) efter administrationen										AUC (0-72 h) $\mu\text{gml}^{-1}\text{h}$	AUC (0-2 h) $\mu\text{gml}^{-1}\text{h}$	C_{maks}	T_{maks} h
		0,25	0,50	1	2	4	8	24	48	72					
Piroxicam	4	\bar{x} 1,0	2,8	12,7	19,4	18,9	14,2	11,5	9,2	3,0	723,64	20,44	20,0	1,8	-
		\pm S.E. 0,4	1,0	2,6	0,6	0,2	0,3	0,7	0,4	0,3	20,33	2,18	0,2	-	-
Kompleks piroxicam/ β -cyklodextrin	4	\bar{x} 26,2	30,7	34,8	34,8	28,7	28,6	18,5	11,0	5,5	1167,53	61,53	35,7	1,5	-
		\pm S.E. 3,4	3,7	3,5	2,3	3,2	2,9	2,2	1,2	1,1	97,45	5,43	2,9	-	-
p (x)		<0,005	<0,01	<0,005	<0,005	N.S.	<0,025	N.S.	N.S.	<0,05	<0,025	<0,005	<0,025	-	-

Kinetik vedrørende den analgetiske virkning.

Kinetikken af den orale analgetiske virkning af komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin i sammenligning med piroxicam blev undersøgt ved hjælp af det phenylquinon-inducerede vridningsforsøg, idet man bedømte den beskyttelsesgrad, som forsøgsprodukterne udviste mod et karakteristisk syndrom (vridning), der var fremkaldt efter intraperitoneal injektion af 10 ml pr. kg legemsvægt af en vandig opløsning af phenylquinon (0,02% i 5% vandig ethanol). Den benyttede forsøgsmodel er en smule modificeret i forhold til den af Siegmund i J.Pharm. Exptl.Ther. 119, 184, 1957, beskrevne.

NMRI-hunmus, der blev opbevaret under standardbetingelser og under faste i 18 timer, blev benyttet som forsøgsdyr. Vand stod til rådighed ad libitum.

Forsøgsforbindelserne blev administreret oralt ved hjælp af en spiserørssonde og var suspenderet i en vandig opløsning indeholdende 0,5% carboxymethylcellulose i en koncentration svarende til 0,5 mg/kg aktivt stof (piroxicam).

De opnåede resultater bekræfter atter den bemærkelsesværdige stigning i absorptionshastigheden for piroxicam, når det er kompleksdannet ved indeslutning i β -cyklodextrinet, sammenlignet med absorptionshastigheden ved anvendelse af det aktive stof som sådant, efter den orale administration. I virkeligheden blev, endog 5 minutter efter administrationen, 99% af den maksimale godtgjorte inhibering iagttaget for komplekset piroxicam/ β -cyklodextrin, medens den for piroxicam som sådant iagttagne på samme tidspunkt var 78%.

Aktivitetstoppen, som i tilfælde af piroxicam/ β -cyklodextrin er den netop efter 5 minutter målte, forekommer først efter 20 minutter i tilfælde af piroxicam som sådant.

Alle disse egenskaber, nemlig den forbedrede biotilgængelighed, aktivitetsstigningen samt dens hurtige indtræden og den forbedrede tolerans, bevirker, at forbindelsen ifølge opfindelsen får en særlig terapeutisk interesse.

5 Den foreliggende opfindelse angår også farmaceutiske midler, der som aktiv bestanddel indeholder piroxicam, som er kompleksdannet ved indeslutning i cyklodextriner i de ovenfor definerede forhold, i blanding med farmaceutisk acceptable excipienser.

10 Midlerne kan administreres ad oral eller rektal vej i form af kapsler, tabletter, poser, sirupper, opløsninger og lignende eller suppositorier.

Ved fremstillingen af farmaceutiske præparater i enhedsdosisform, der er egnede til oral administration, kan den aktive
15 bestanddel blandes med en fast, pulveriseret excipiens, såsom eksempelvis lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, kartoffel-majs eller majsstivelse eller amylopectin, et cellulose- eller gelatinederivat, og det kan også indeholde smøremidler, f.eks. talk, magnesium- eller calciumstearat,
20 polyethylenglycol eller silica.

Tabletterne kan overtrækkes på forskellige måder i overensstemmelse med metoder, der er velkendte inden for den farmaceutiske praksis. Hårde gelatinekapsler kan indeholde granulat
25 er af den aktive bestanddel i blanding med faste, pulveriserede excipienser, såsom eksempelvis lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, stivelser (som ovenfor anført), cellulose- eller gelatinederivater, og de kan også indeholde stearinsyre eller magnesiumstearat eller talk.

Enhedsdosisformer til rektal administration repræsenteres ge-

nerelt af suppositorier, og de indeholder den aktive bestanddel i blanding med en neutral fedtbase (f.eks. glycerider af fedtsyrer) eller i blanding med vandopløselige eller autoemulgerbare excipienser (f.eks. blandinger af polyethylenglycoler). Enhedsdosen kan til de ovenfor illustrerede præparater variere fra ca. 10 til ca. 50 mg aktiv bestanddel og gives fortrinsvis i en enkelt administration på dagsbasis.

Nogle repræsentative farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er anført nedenfor til illustrative formål.

Tabletter:

	Piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5) (svarende til 20 mg piroxicam)	mg	191,2
15	Mikrokrystallinsk cellulose eller stivelse	mg	80
	Natriumcarboxymethylstivelse	mg	8
	Lactose eller calciumphosphat	mg	108
	Magnesiumstearat	mg	2,8

Brusende tabletter:

20	Piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5) (svarende til 20 mg piroxicam)	mg	191,2
	Glycin-natriumcarbonat	mg	500
	Citronsyre	mg	500
	Natriumbenzoat	mg	40
	Polyethylenglycol 6000	mg	15
25	Monoammoniumglycyrrhizinat	mg	30
	Myntearoma	mg	5
	Saccharose	mg	718,8

Poser:

30	Piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5) (svarende til 20 mg piroxicam)	mg	191,2
----	--	----	-------

	Silicagel	mg	10
	Natriumsaccharin	mg	10
	Monoammoniumglycyrrhizinat	mg	30
	Myntearoma	mg	5
5	Saccharose (Mannitol, sorbitol, xylitol, fructose eller blanding deraf)	mg	4753,8

Suppositorier:

10	Piroxicam/ β -cyklodextrin (1:2,5) (svarende til 20 mg piroxicam)	mg	191,2
	Halvsyntetiske faste glycerider	indtil	mg 1600

P a t e n t k r a v .

15

1. Inklusionskompleks mellem piroxicam og cyklodextriner af α -, β - eller γ -type i forhold mellem 1:1 og 1:10 mellem piroxicam og cyklodextriner.

20

2. Inklusionskompleks ifølge krav 1, kendetegnene ved, at piroxicam/cyklodextrin-forholdet er 1:2,5.

25

3. Inklusionskompleks ifølge krav 1, kendetegnene ved, at cyclodextrinerne er af β -typen.

30

4. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et inklusionskompleks ifølge ethvert af kravene 1 - 3, kendetegnene ved, at piroxicam og cyklodextrinerne omsættes i en vandig opløsning, hvorfra komplekset udvindes ved krystallisation.

35

5. Fremgangsmåde til fremstilling af et inklusionskompleks ifølge ethvert af kravene 1 - 3, kendetegnene ved, at en opløsning af piroxicam i et organisk medium og en vandig opløsning af β -cyklodextrin omsættes under omrøring, og at det opnåede kompleks derefter fraskilles ved hjælp af krystallisation.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af et inklusionskompleks ifølge ethvert af kravene 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at de to komponenter omsættes under omrøring i en varm vandig opløsning af ammoniumhydroxid.

5

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at komplekset isoleres ved afdampning af opløsningsmidlet og efterfølgende indtørring.

10

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at komplekset udvindes ved frysetørring af opløsningen.

15

9. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at komplekset udvindes ved forstøvning af opløsningen i en luftstrøm.

20

10. Farmaceutiske midler med antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning, k e n d e t e g n e t ved, at de som aktiv bestanddel indeholder mindst ét inklusionskompleks ifølge ethvert af kravene 1 - 3.

25

11. Farmaceutiske midler ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at de foreligger i form af tabletter, piller, pulvere eller analoge præparater, der er egnet til oral administration, eller i form af suppositorier til rektal administration og indeholder fra 10 til 50 mg aktiv bestanddel pr. enhedsdosis.

30

35

