



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246078
(11) (32)

(22) Přihlášeno 24 04 84

(21) (PV 3036-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 04 83
(488303) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 16 01 86

(45) Vydáno 15 12 87

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44

(72)

Autor vynálezu

NOSEWORTHY MELVIN MACKENZIE, GALES FERRY, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFTZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby na farmaceuticky přijatelném nosiči, uložené soli
piroxicamu s bázi

1

2

Způsob výroby na farmaceuticky přijatelném nosiči uložené sodné, ethanolamoniové nebo diethanolamoniové soli piroxicamu, vyznačující se tím, že se piroxicam smísí s prakticky ekvimolárním množstvím hydroxidu sodného, fosforečnanu sodného, ethanolaminu nebo diethanolaminu a s farmaceuticky přijatelným nosičem v rozpouštědle, směs se granuluje a z produktu se odstraní rozpouštědlo.

Vyráběný produkt je vhodný pro přípravu lékových forem piroxicamu, z nichž se po orální aplikaci piroxicam v gastrointestinálním traktu rychle absorbuje, což je zvláště výhodné při nutnosti použití piroxicamu jako analgetického činidla s rychlým nástupem účinku.

Piroxicam, což je chemicky 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid, je nesteroidním protizánětlivým činidlem, které nachází stále se zvyšující klinické použití při léčbě reumatoidní artritidy v humánní medicíně. K těmto účelům se tato látka obvykle podává orálně ve formě kapslí obsahujících bezvodou účinnou látku (která má nízkou rozpustnost ve vodě) a farmaceuticky přijatelný nosič. Piroxicam však má i analgetické vlastnosti a pro tuto indikaci je výhodné aplikovat jej jako ve vodě rozpustnou sůl, protože tím se usnadní rychlá biologická absorpce.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby určitých ve vodě rozpustných solí piroxicamu s bázemi, zejména pak způsob výroby určitých ve vodě rozpustných solí piroxicamu s bázemi, kteréžto soli jsou uloženy na farmaceuticky přijatelném nosiči. Takto získané preparáty lze zpracovávat na lékové formy, které se rychle rozpádají, rychle se rozpouštějí a po orálním podání savcům se rychle absorbují.

Využití způsobu podle vynálezu poskytuje výhody proti konvenčním metodám přípravy dávkovacích forem solí piroxicamu v tom, že příslušnou sůl není nutno izolovat, čistit a charakterizovat, dále v tom, že odpadají mechanické ztráty a náklady spojené s izolací soli.

Běžné metody přípravy solí piroxicamu jsou popsány v americkém patentovém spisu č. 3 591 584 a v publikované evropské přihlášce vynálezu č. 66 459 [1982].

Předmětem vynálezu je způsob výroby na farmaceuticky přijatelném nosiči uložené soli piroxicamu s bází, již je sůl sodná, ethanolamoniová nebo diethanolamoniová, vyznačující se tím, že se

a) piroxicam smísí se zásaditým činidlem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxid sodný, fosforečnan sodný, ethanolamin a diethanolamin, a s farmaceuticky přijatelným nosičem, v rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující vodu, alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich směsi, při teplotě od 10 do 40 °C, přičemž piroxicam a zásadité činidlo se uvádějí do styku v prakticky ekvimolárních množstvích, hmotnostní poměr nosiče k piroxicamu se pohybuje v rozmezí od 5:1 do 30:1 a hmotnostní poměr rozpouštědla k nosiči se pohybuje v rozmezí od 1:1 do 1:5, s tím, že je-li zásaditým činidlem fosforečnan sodný, musí být toto rozpouštědlo tvořeno alespoň z 90 % hmotnostních vodou,

b) produkt získaný ve stupni a) se granuluje a

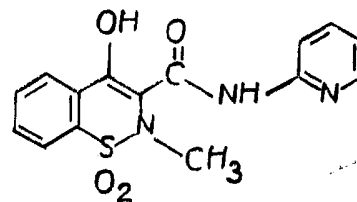
c) z produktu získaného ve stupni b) se odstraní rozpouštědlo.

Typickými farmaceuticky přijatelnými nosiči, které je možno použít při práci způsobem podle vynálezu, jsou mikrokryсталická celulóza a laktosa, popřípadě ve směsi s citronanem sodným.

Při práci způsobem podle vynálezu se vý-

hodný poměr nosiče k piroxicamu pohybuje od 10:1 do 25:1 a výhodný poměr rozpouštědla k nosiči od 1:1,2 do 1:3.

Vynález tedy popisuje způsob výroby solí piroxicamu, což je sloučenina vzorce



a pokud se ve shora uvedeném reakčním stupni a) hovoří o piroxicamu, míní se tím jak bezvodý piroxicam, tak jeho různé, netoxické solváty.

Stupeň a) způsobu podle vynálezu spočívá ve smísení piroxicamu, báze, nosiče a rozpouštědla, přičemž způsob a pořadí, v němž se tyto složky kombinují, nehraje rozhodující úlohu. Tak například je možno piroxicam smístit s nosičem a tuto směs pak za míchání přidat k roztoku báze v rozpouštědle.

Alternativně je možno vnesením jak piroxicamu, tak báze do rozpouštědla připravit roztok soli piroxicamu a tímto roztokem pak zvlhčit nosič. Podle ještě další variace, kterou lze použít zejména při práci s kapalnou bází, se nejprve smísí piroxicam s nosičem, pak se přidá kapalná báze a takto získaná směs se pak nakonec zvlhčí rozpouštědlem.

Rozpouštědlo používané ve stupni a) způsobu podle vynálezu je vybráno ze skupiny zahrnující vodu a alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich směsi. V případě směsi se s výhodou používají směsi homogenní. Navíc pak v případě, že se jako zásadité činidlo použije fosforečnan sodný, musí být rozpouštědlový systém používaný ve stupni a) alespoň z 90 % hmotnostních tvořen vodou.

Při práci postupem podle stupně a) způsobu podle vynálezu se běžně používají různé techniky mísení, třepání apod.

Jako farmaceuticky přijatelný nosič ve stupni a) způsobu podle vynálezu je možno použít libovolnou látku z široké palety takovýchto činidel. Hlavními požadavky kladenými na tento farmaceuticky přijatelný nosič jsou, aby se jednalo o pevný materiál, který nereaguje nepříznivým způsobem ani s piroxicamem, ani s rozpouštědlem používaným ve stupni a) způsobu podle vynálezu, a který je netoxický pro savce, jenž bude výsledným prostředkem ošetřován.

Typickými používanými nosiči jsou mikrokryсталická celulóza, laktosa, síran vápenatý a dikalciumfosfát, jakož i jejich směsi. Zvláště výhodným nosičem je mikrokryсталická celulóza, zejména pak jedná mikrokryсталická, částečně depolymerovaná celulóza

získaná působením minerální kyseliny na rostlinnou celulosu za použití postupu popsaného v americkém patentovém spisu číslo 2 978 446.

Je-li to žádoucí, mohou součást farmaceuticky přijatelného nosiče tvořit určité pufr, jako citronan sodný. Pufr je normálně přítomen v hmotnostním množství, které je stejné nebo nižší než množství ostatních složek.

Je-li to žádoucí, může používaný nosič rovněž obsahovat malé množství, například 10 % hmotnostních nebo méně, vztaženo na celkovou hmotnost nosiče, dalších složek, jako dispergátorů (například škrobu nebo alginové kyseliny), pojidel (například polyvinylpyrrolidonu, sacharosy, želatiny a arabské gumy) a kluzných přísad (například mastku, stearátu hořečnatého nebo natrium-laurylsulfátu).

Při práci ve stupni a) způsobu podle vynálezu se piroxicam a zásadité činidlo normálně uvádějí do styku v ekvimolárních množstvích, je však možno použít i mírný nadbytek (například 5 % molárních) některé z těchto komponent. Větší nadbytek některé z těchto komponent není žádoucí.

Pokud jde o vzájemný poměr piroxicamu a farmaceuticky přijatelného nosiče ve stupni a) způsobu podle vynálezu, pohybuje se hmotnostní poměr nosiče k piroxicamu obvykle v rozmezí od 5:1 do 30:1, s výhodou pak od 10:1 do 25:1. Hmotnostní poměr rozpouštědla vůči nosiči se normálně pohybuje v rozmezí od 1:1 do 1,5, s výhodou od 1:1,2 do 1:3.

Stupeň b) způsobu podle vynálezu spočívá v granulaci produktu získaného ve stupni a). Používaný výraz „granulace“ má svůj normální obvyklý význam běžný ve standardní farmaceutické praxi. V podstatě jde o postup, při němž se individuální částice materiálu vyrobeného ve stupni a) shlukují na aglomeráty. Tímto postupem se malé částice materiálu vyrobeného ve stupni a) převedou na částice větší — aglomeráty, které mají větší hustotu, kulovitější tvar a obecně mnohem jednotnější rozměr.

Granulace se provádí běžným způsobem a v zásadě spočívá v mísení nebo hnětení produktu získaného ve stupni a) až do docílení žádaného nahloučení částic. Velikost částic produktu získaného ve stupni b) se normálně pohybuje v rozmezí od 125 do 400 μm .

Stupeň c) způsobu podle vynálezu spočívá v odstranění rozpouštědla, které bylo přidáno ve stupni a). Toto odstraňování se provádí běžným způsobem. Rozpouštědlo lze jednoduše odstranit tak, že se produkt získaný ve stupni b) vystaví působení vzduchu nebo inertního plynu, jako dusíku nebo argonu, při relativní vlhkosti nižší než 50 % a při teplotě v rozmezí od 20 do 80 °C, za tlaku pohybujícího se od 13,3 Pa do atmosférického tlaku.

Výhodná sušicí teplota se pohybuje okolo 50 °C a sušení se obvykle účelně provádí

zhruba za atmosférického tlaku. Za posledně zmíněných podmínek se sušení běžně provádí několik málo hodin, například 2 až 20 hodin. V každém případě se sušení přeruší jakmile koncentrace rozpouštědla v produktu poklesne zhruba na 0,1 % nebo na hodnotu ještě nižší.

Prostředky vyrobené způsobem podle vynálezu lze přímo použít jako léčiva, obvykle se však zpracovávají na tablety vhodné k orální aplikaci v humánní medicíně. K tomuto účelu se prostředky podle vynálezu obvykle smísí s dalším množstvím farmaceuticky přijatelného nosiče, například mikrokrystalické celulosy, laktosy nebo dikalciumfosfátu.

Je možno přidat i různá desintegrační činidla, jako škroby, například bramborový škrob nebo tapiokový škrob, a pojidla, například polyvinylpyrrolidon, sacharosu, želatinu nebo arabskou gumu. Obvykle se přidávají rovněž kluzné látky, jako stearát hořečnatý nebo/a natrium-laurylsulfát. Po promíchání se z výsledné směsi běžným způsobem lisují tablety.

Takto vyrobené tablety normálně obsahují sůl piroxicamu v množství odpovídajícím 5 až 30 mg piroxicamu ve formě volné kyseliny, a k léčbě rheumatoidní artritidy se pacientům v humánní medicíně podávají orálně jednou denně. Jak již bylo také uvedeno výše, jsou tyto tablety zvláště vhodné k aplikaci jako analgetika, protože se po orálním podání pacientovi rychle rozpádají, rozpouštějí a absorbují.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Sodná sůl piroxicamu uložená na mikrokrystalické celulose

K promíchání směsi 10,0 g piroxicamu a 100,0 g mikrokrystalické celulosy (Avicel pH 101) se za míchání přidá roztok 1,20 g hydroxidu sodného v 80 g ethanolu. Výsledná směs se granuluje a z granulátu se šestnáctihodinovým zahřevem za atmosférického tlaku na teplotu 50 °C odstraní rozpouštědlo. Získá se prostředek uvedený v názvu.

Příklad 2

Tablety obsahující sodnou sůl piroxicamu

Produkt získaný v příkladu 1 se prosije sítem 60 mesh, promíchá se a pak se smísí s 38,0 g mikrokrystalické celulosy (Avicel pH 101) a 58,72 g předželatinovaného kuřičného škrobu (Starch 1500). Směs se promíchá, prosije se sítem s velikostí otvorů 0,42 mm, znovu se promíchá, přidá se k ní 2,08 g směsi stearátu hořečnatého a natrium-laurylsulfátu (9:1 hmotnostně), vý-

sledná směs se 5 minut míchá a pak se z ní na tabletovacím stroji vyrobí 2 000 tablet.

Příklad 3

Sodná sůl piroxicamu uložená na mikrokryсталické celulóse a citronanu sodném

Promíchaná směs 5,0 g piroxicamu, 50,0 g mikrokryсталické celulósy a 50 g citronanu sodného se prosije sítem s velikostí otvorů 0,42 mm a k práškovému produktu se přidá roztok 0,60 g hydroxidu sodného ve 35 g ethanolu. Výsledná směs se granuluje a granulát se 4 hodiny suší při teplotě 50 °C za atmosférického tlaku. Získá se prostředek uvedený v názvu.

Příklad 4

Tablety s obsahem sodné soli piroxicamu.

Produkt z příkladu 3 se smísí s 6,0 g zesítné natrium-karboxymethylcelulósy (Explotabs) a 37 g mikrokryсталické celulósy (Avicel pH 101), směs se promíchá, přidá se k ní 1,40 g směsi stearátu hořečnatého a natrium-laurylsulfátu (9:1 hmotnostně), výsledná směs se znovu promíchá a na běžném tabletovacím zařízení se z ní vyrobí 1 000 tablet.

Příklad 5

Monoethanolamoniová sůl piroxicamu uložená na mikrokryсталické celulóse

K promíchané směsi 5,0 g piroxicamu a 69,0 g mikrokryсталické celulósy (Avicel pH 103) se přidá roztok 0,92 g monoethanolaminu ve 40,0 g ethanolu. Směs se granuluje a z vlhkého granulátu se pětihodinovým zahříváním pod dusíkem za atmosférického tlaku na teplotu 50 °C odstraní rozpouštědlo. Získá se prostředek uvedený v názvu.

Diethanolamoniovou sůl piroxicamu je možno uložit na mikrokryсталickou celulosu opakováním shora popsaného postupu za

použití diethanolaminu namísto monoethanolaminu.

Příklad 6

Tablety s obsahem monoethanolamoniové soli piroxicamu

Směs produktu z příkladu 5 a 29,04 g předželatinovaného kukuřičného škrobu (Starch 1500) se promíchá, třikrát se prosije sítem o velikostí otvorů 0,246 mm, znovu se promíchá, přidá se k ní 1,04 g směsi stearátu hořečnatého a natrium-laurylsulfátu (9:1 hmotnostně), výsledná směs se ještě 5 minut míchá, načež se z ní na běžném tabletovacím zařízení vyrobí 1 000 tablet.

Příklad 7

Sodná sůl piroxicamu uložená na laktose a citronanu sodném

K roztoku 0,6 g hydroxidu sodného v ethanolu se přidá 5,0 g piroxicamu, čímž vznikne čirý nažloutlý roztok. Tento roztok se přidá k promíchané směsi 79,0 g laktosy a 50,0 g bezvodého citronanu sodného, výsledná směs se granuluje a z granulátu se čtyřhodinovým odpařováním při teplotě 50 stupňů C odstraní rozpouštědlo. Získá se prostředek uvedený v názvu.

Příklad 8

Sodná sůl piroxicamu uložená na mikrokryсталické celulóse

K roztoku 5,73 g dodekahydrátu fosforečnanu sodného ve 100 g vody se přidá 5,00 g piroxicamu, směs se zahřeje na 65 °C, čímž přejde na čirý roztok, a pak se znovu ochladí na teplotu místnosti. K ochlazené směsi se přidá 75 g mikrokryсталické celulósy (Avicel pH 101) a výsledná směs se granuluje. Z granulátu se šestnáctihodinovým zahřevem na 50 °C odstraní rozpouštědlo, čímž se získá prostředek uvedený v názvu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby na farmaceuticky přijatelném nosiči uložené soli piroxicamu s bází, již je sůl sodná, ethanolamoniová nebo diethanolamoniová, vyznačující se tím, že se:

a) piroxicam smísí se zásaditým činidlem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxid sodný, fosforečnan sodný, ethanolamin a diethanolamin, a s farmaceuticky přijatelným nosičem, v rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující vodu, alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich směsi, při teplotě od 10 do 40 °C, přičemž piroxicam a zásadité

činidlo se uvádějí do styku v ekvimolárních množstvích, hmotnostní poměr nosiče k piroxicamu se pohybuje v rozmezí od 5:1 do 30:1 a hmotnostní poměr rozpouštědla k nosiči se pohybuje v rozmezí od 1:1 do 1:5 s tím, že je-li zásaditým činidlem fosforečnan sodný, musí být toto rozpouštědlo tvořeno alespoň z 90 % hmotnostních vodou,

b) produkt získaný ve stupni a) se granuluje a

c) z produktu získaného ve stupni b) se odstraní rozpouštědlo.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se postup a) provádí tak, že se roztok zásaditého činidla v rozpouštědle smísí se směsí piroxicamu a nosiče.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako zásadité činidlo použije hydroxid sodný nebo ethanolamin.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako nosič použije mikrokrytalická celulóza, směs mikrokrytalické celulósy a citronanu sodného, laktosa nebo směs laktosy a citronanu sodného.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující

se tím, že se jako rozpouštědlo použije ethanol.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr nosiče k piroxicamu se pohybuje v rozmezí od 10:1 do 25:1 a hmotnostní poměr rozpouštědla k nosiči se pohybuje v rozmezí od 1:1,2 do 1:3.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se postup a) provádí tak, že se roztok piroxicamu a zásaditého činidla v rozpouštědle smísí s nosičem.