



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 1016/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 27.
(30) Elsőbbségi adatok:
MIA9019829 1990. 03. 27. IT

(40) A közzététel napja: 1992. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

217 834 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 417/12
C 08 B 37/16
A 61 K 31/54

(72) Feltalálók:

Carli, Fabio, Trieszt (IT)
Chiesi, Paolo, Fontanini/Vigatto (IT)

(73) Szabadalmas:

Chiesi Farmaceutici S. p. a., Parma (IT)

(74) Képvisező:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Piroxicam/ciklodextrin komplexeket tartalmazó, gyorsan széteső tabletták, és eljárás ezek előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya piroxicam/ciklodextrin komplexet tartalmazó, gyorsan széteső tabletták és előállításuk. Piroxicam és β -ciklodextrin gőzzel telített őrlőkamrában végzett együttes őrlésével nyert piroxicam/ciklodextrin komplexet kolloidális szilícium-dioxiddal, laktózzal, crospovidonnal és magnézium-sztearáttal elegyítenek, és a kapott elegyet tablettákká formálják.

A piroxicam/ciklodextrin komplex előnyösen 60 és 100 mg/l közötti egyensúlyi oldhatóságú, 100 és 1000 mg/l közötti túltelítettségi értékű (C_{max}) és legfeljebb 55°, vízre vonatkoztatott illeszkedési szögű.

A találmány szerinti tabletták előnyös farmakokinetikai paraméterekkel bírnak.

A találmány tárgya piroxicam/ciklodextrin komplexet tartalmazó, gyorsan széteső tabletták, és eljárás ezek előállítására.

A piroxicam nemszteroid gyulladásgátló gyógyszer, amely jelentős analgetikus és gyulladásgátló hatással bír.

Vízben és biológiai folyadékokban a fiziológiás pH-értéken rosszul oldódik. A piroxicamra jellemző, hogy mind orális, mind rektális úton lassan és fokozatosan abszorbeálódik, ez a gyulladásgátló és analgetikus hatás elnyújtott érvényesülését hozza létre.

A fentiekből látható, hogy milyen érdek fűződik a piroxicam abszorpciós mintájának javításához. Egy, a biofarmakológiai tulajdonságok javítására szolgáló, érdeklődésre számot tartó eljárás azon alapszik, hogy a hatóanyagot ciklodextrinbe, vízben oldható természetes gyűrűs glikozidvegyületekbe zárják.

Az 1 196 033 számú olasz szabadalomban olyan piroxicam/ciklodextrin zárványkomplexeket ismertetnek, amelyekben a piroxicam:ciklodextrin molarány 1:1 és 1:10 közötti, előnyösen 1:2,5. Ennek a komplexnek az oldhatósága sokkal jobb, mint a piroxicamé önmagában, jobb farmakokinetikus jellemzői, valamint ezek a készítmények elviselhetőbbek a gyomor számára.

A fenti szabadalomban a piroxicam ciklodextrinbe zárt komplexeinek előállítására szolgáló minden eljárást folyadék állapotban hajtanak végre, a két komponens (a piroxicamot és a ciklodextrint) megfelelő oldószerben oldják, majd a kapott komplexeket szilárd állapotban különítik el szárítással, kristályosítással, fagyasztva szárítással vagy porlasztva szárítással.

A HU 203 468 lajstromszámú szabadalomból ismertek por alakú hatóanyag és por alakú hordozóanyag oldószerrel nedvesített légtérben való együttes őrlésével nyert hordozós gyógyszerkészítmények. Hatóanyagként többek között piroxicamot, hordozóanyagként többek között β -ciklodextrint alkalmaznak.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a piroxicam és ciklodextrin gőzzel telített őrlőkamrában végzett együttes őrlésével nyert piroxicam/ciklodextrin komplex hatóanyagot, kolloidális szilícium-dioxidot, laktózt, crosopovidont és magnézium-sztearátot tartalmazó tabletták gyorsan szétesnek, az ismert készítményeknél lényegesen jobb oldhatósággal és farmakokinetikai paraméterekkel bírnak.

A hatóanyagul alkalmazott piroxicam/ciklodextrin komplexeket úgy állítjuk elő, hogy

a) mind a piroxicamot, mind a ciklodextrint por formájában alkalmazva elegyítjük, kívánt esetben a szilárd állapotú elegyet gáztalanítjuk;

b) az így kapott elegyet gőzzel telített őrlőkamrát tartalmazó nagy energiájú malomban együtt őrljük;

c) a kapott terméket vákuumban szárítjuk, majd az előforduló aggregátumok eltávolítására szitáljuk.

A kapott piroxicam/ciklodextrin komplex termék nagy sűrűségű, nagy fajlagos felületű, ezzel egyidejűleg rendkívül finom részecskeméretű, ezek a tulajdonságok különösen előnyössé teszik tabletták előállítására való felhasználását. Az ilyen piroxicam/ciklodextrin komplexeket tartalmazó tabletták jellemzői és előnyei az alábbi, részletes leírásban válnak nyilvánvalóvá.

Az eljárás száraz módszeren alapszik. Az első lépésben a finom eloszlású por formájában lévő piroxicamot és az ugyancsak finom eloszlású por formájában lévő ciklodextrint porkeverőben elegyítjük, az elegyet kívánt esetben vákuumban, szobahőmérsékleten vagy enyhe melegítés mellett gáztalanítjuk.

Második lépésben a piroxicam és ciklodextrin elegyét együtt őrljük gőzzel telített őrlőkamrájú, nagy energiájú malomban.

5 A harmadik lépésben a kapott terméket vákuumban, szobahőmérsékleten vagy enyhe melegítés mellett szárítjuk, majd az előforduló aggregátumok eltávolítására szitáljuk.

10 Egy előnyös megvalósítási mód szerint az alkalmazott piroxicam és ciklodextrin részecskemérete legfeljebb 0,25 mm, és az összetevőket a malomba 10:1 és 1:1 közötti ciklodextrin: piroxicam tömegarányban adagoljuk.

15 Az együttes őrlés időtartama előnyösen 0,10 és 48 óra közötti, még előnyösebben 0,25 és 4 óra közötti.

20 A kapott terméket 0,25 mm lyukméretű szitán szitáljuk, majd keveréssel homegenizáljuk.

25 A termék nagy sűrűségű, fajlagos felülete nagy, és rendkívül finom részecskeméretű, jó oldhatóságú, vízre vonatkoztatott illeszkedési szöge alacsony.

A fentiek szerint nyert termék piroxicam/ciklodextrin molekula zárványkomplex, amint azt az IR-spektrofotometriás és DSC-[differenciál pásztázó (scanning) kalorimetriás] elemzés bizonyítja.

30 Jellemzőinél fogva a fenti piroxicam/ciklodextrin komplex előnyösen használható analgetikus és gyulladásgátló hatású, valamint antireumatikus aktivitású tabletták előállítására.

35 A fenti módon előállított piroxicam/ciklodextrin komplexet kolloidális szilícium-dioxiddal, laktózzal, crosopavidonnal és magnézium-sztearáttal elegyítjük, és az elegyet tablettákká formáljuk. Előnyösen egyenként 210–215 mg együttes őrléssel nyert piroxicam/ciklodextrin komplexet, 3–10 mg kolloidális szilícium-dioxidot, 40 87–130 mg laktózt, 50 mg crosopovidont és 6–8 mg magnézium-sztearátot tartalmazó tablettákat formálunk.

45 A találmány szerinti, a fenti komplexből és segédanyagokból készült tabletták lényegesen jobb oldódási sebességgel bírnak, mint a kereskedelmi forgalomban lévő egyéb, piroxicamot tartalmazó készítmények.

Az „in vivo” vizsgálatok azt mutatják, hogy a találmány szerinti tablettákból a komplexek abszorpciója sokkal gyorsabb, mint az ismert piroxicamtartalmú készítményekből.

50 A tabletták 10–50 mg komplexet tartalmaznak egységdózisoként.

55 A találmány szerint olyan tabletták készíthetők, amelyek gyorsan szétesnek és gyorsan oldódnak, piroxicam/ciklodextrin komplex tartalmuk 40–60 tömeg%, ezenkívül kolloidális szilícium-dioxidot, laktózt, crosopovidont, magnézium-sztearátot és adott esetben keményítőt és karboxi-metil-keményítőt tartalmaznak hordozóanyagként.

60 A következőkben a piroxicam/ciklodextrin komplexek előállítását, jellemzőit, az ezeket tartalmazó tablet-

tákat, valamint in vivo alkalmazásukat példákban mutatjuk be.

1. példa (referenciapélda)

4 g piroxicamot és 12 g β -ciklodextrint 0,25 mm lyukméretű szitán szitálunk, és ezeket az összetevőket megfelelő keverőben 10 percig keverjük. Az elegyet ezután az őrlőszkőzettel 1:5,5 tömegarányban egy forgókalapácsos („rotocentrifugal”) nagy energiájú malomkamrájában együtt őrljük. Az őrlőkamrát egy, a kamra és egy gőztartály közötti szelep kinyitásával gőzzel telítjük, majd az együttes őrlést 2 órán át folytatjuk. A művelet befejezése után a terméket a malomból eltávolítjuk, majd 0,25 mm lyukméretű szitán szitáljuk, majd keveréssel homogenizáljuk.

2. példa (referenciapélda)

200 g piroxicamot és 1720 g β -ciklodextrint 0,25 mm lyukméretű szitán átszitálunk, majd nagy energiájú vibrációs malom őrlőkamrájába tápláljuk be az őrlőszkőzettel 1:2,34 tömegarányban.

A malmot a minimális vibrációs frekvencián tartva a porokat 15 percen át a kamra és a gőztartály közötti szelep kinyitásával gőzárannak tesszük ki (keverési és aktiválási lépés).

Ezt a műveletet követően a valódi együttes őrlési szakaszt 4 órán át végezzük. Az őrlés befejezésével a terméket a malomból eltávolítjuk, 0,25 mm lyukméretű szitán szitáljuk, majd keveréssel homogenizáljuk.

2. táblázat

Különböző piroxicam/ β -CD komplexek fizikai-kémiai jellemzői a kiindulási nyersanyaghoz hasonlítva

Vegyület	Valódi sűrűség (g/ml)	Vízre vonatkoztatott illeszkedési szög	Fajlagos felület (m ² /g)
Piroxicam		76°	
Fagyasztva szárított piroxicam/ β -CD	1,51	45°50'	0,30
Porlasztva szárított piroxicam/ β -CD	1,29	54°79'	0,85
Az 1. példa szerinti piroxicam/ β -CD	1,74	35°89'	2,07

A piroxicam/ β -CD komplex oldódásának kinetikájára vonatkozó vizsgálatokat végeztünk (500 ml pH=5,0-ás acetátpuffer, 125 fordulat/perc, 37 °C), a vizsgálat során olyan oldódást vizsgáló berendezésbe (keverős módszer), amely az oldott piroxicam igen rövid idejű (1–5 s) folyamatos spektrofotometriás detektálására alkalmas folyamatos átáramlásos cellával felszerelt, a telített oldat nyeréséhez szükséges mennyiségnek legalább 10-szeresét mérjük be a termékből (túltelítési érték). Ezzel a vizsgálattal az oldási folyamat kezdetétől számítva néhány percen belül olyan eredményeket nyerünk, amelyek a termék biofarmakológiai tulajdonságainak kiértékelése során a legfontosabb paraméterek egyikét adják.

Különböző eljárásokkal előállított piroxicam/ β -CD komplexek és nem komplexben lévő termék oldhatóságának összehasonlítására szolgáló értékeket ismertettünk a 3. táblázatban.

A piroxicam (P)/ β -ciklodextrin (β -CD) komplex fizikai és kémiai jellemzői

Az 1. és 2. példák szerinti termékekben a P/ β -CD kölcsönhatás nyilvánvalóságát IR-spektrofotometriás és DSC-elemzéssel igazoltuk.

Az 1. táblázatban az alábbi működési körülmények között mért DSC-adatokat ismertetjük: kezdeti hőmérséklet 35 °C; végső hőmérséklet: 240 °C; fűtési sebesség: 10 °C/perc.

A komplexképződés bekövetkeztének igazolására szolgáló referenciaérték a piroxicamnak önmagában, olvadáspontján (202–203 °C értéken) való olvadáshője.

1. táblázat

Differenciál pásztázó kalorimetria (DSC)

Piroxicam/ β -CD komplex	Olvadáspont, °C	Olvadáshő, J/g
1. példa	189,0	14,2
2. példa	192,3	7,5

A piroxicam/ β -ciklodextrin komplex fizikai-kémiai jellemzői

A 2. táblázatban adatokat ismertetünk a vízzel való nedvesíthetőségre vonatkozóan a vízre vonatkoztatott illeszkedési szög elemzése alapján, a valódi sűrűsége vonatkozóan héliumpiknometriás elemzés alapján, valamint a fajlagos felületre vonatkozóan higanyporozimetriás vizsgálat alapján.

3. táblázat

Különböző piroxicam/ β -CD készítmények oldhatósági adatainak összehasonlítása a nem komplexben lévő termék oldhatóságával

Vegyület	Egységnyi oldhatóság (mg/l)	C max (túltelítési érték) (mg/l)
Piroxicam	30	30
Fagyasztva szárított piroxicam/ β -CD	81	883,2
Porlasztva szárított piroxicam/ β -CD	73,1	317,9
Az 1. példa szerinti piroxicam/ β -CD	80,2	272,3

3. példa

Gyorsan széteső, nagy oldódási sebességű tabletták előállítására az alábbi készítményt alkalmazzuk: 30 tömeg% együtt őrlött piroxicam/ciklodextrint kolloidális szilícium-dioxiddal előre összekeverünk és 1,00 mm lyukméretű szitán átszítjuk. Ezután hozzáadjuk a maradék együtt őrlött terméket, majd további 15 percig folytatjuk a keverést.

Az összes további összetevőt előre megszítjuk, majd az előbbi módon előkészített termékhez adjuk, és a keverést 15 percig folytatjuk. Ezután az elegyet tabletták formáljuk. Az így nyert tablettakészítmény egy egységének összetétele az alábbi:

Együtt őrlött piroxicam/ciklodextrin	215 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	10 mg
Porlasztva szárított laktóz	87 mg
Keményítő	10 mg
Karboxi-metil-keményítő	20 mg
Crospovidon	50 mg
Magnézium-sztearát tömör por	8 mg
Összesen:	400 mg

A tabletták keménysége mintegy 10 kp, átlagos szétesési idejük 2 perc 30 másodperc. Az oldódási sebességre vonatkozó adatokat a 4. táblázatban mutatjuk be.

4. példa

Még gyorsabban széteső, még nagyobb oldódási sebességű tablettákat állítunk elő az alábbi készítmény

alkalmazásával: minden összetevőt, beleértve az együtt őrlött piroxicam/ciklodextrint is, elegyítünk, 0,42 mm lyukméretű szitán szítalunk, majd megfelelő időtartamon át tovább keverünk. Az elegyet ezután tabletták formáljuk. Egy egység összetétele a következő:

Együtt őrlött piroxicam/ciklodextrin	210,32 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	3 mg
Porlasztva szárított laktóz	130,68 mg
Crospovidon	50 mg
Magnézium-sztearát tömör por	6 mg
Összesen:	400 mg

A tabletták szétesési ideje 1 perc 30 másodperc, oldódási sebességük igen nagy, az erre vonatkozó értékek a 4. táblázatban szerepelnek.

A piroxicam/β-ciklodextrin komplexet tartalmazó tabletták oldódási sebességének összehasonlítása

Hatóanyagként a 2. példa szerinti előállított piroxicam/β-ciklodextrin komplexet tartalmazó tabletták oldódási sebességét összehasonlítottuk hatóanyagként más eljárásokkal előállított piroxicam/β-ciklodextrin zárványkomplexet tartalmazó és hagyományos kereskedelmi forgalomban kapható, piroxicamkészítményt tartalmazó analóg gyógyászati készítmények oldódási sebességével. Eredményeinket a 4. táblázatban mutatjuk be.

4. táblázat

Különböző szilárd, orális adagolásra szolgáló standard piroxicam-és piroxicam/β-ciklodextrin komplex készítmények oldódási sebessége

Vegyület	Készítmény	Átlagos oldódási % különböző időtartamok alatt					
		60 s	120 s	180 s	240 s	300 s	600 s
Piroxicam	kapszula	0,00	3,02	44,00	57,08	78,62	93,66
Piroxicam/β-ciklodextrin komplex porlasztva szárított	tabletta	16,69	50,62	80,58	97,99	104,34	107,59
Piroxicam/β-ciklodextrin komplex fagyasztva szárított	tabletta	9,33	24,97	42,69	59,39	74,64	101,64
A 2. példa szerinti piroxicam/β-ciklodextrin komplex	tabletta (a 3. példa szerint)	22,13	67,00	93,59	97,11	98,12	98,88
A 2. példa szerinti piroxicam/β-ciklodextrin komplex	tabletta (a 4. példa szerint)	31,44	85,88	100,14	101,59	101,93	102,13

Amint az a 4. táblázatból látható, a piroxicam/β-ciklodextrin komplexet tartalmazó tabletták oldódási sebessége jóval nagyobb, mint a kristályos piroxicam-standardot tartalmazó kereskedelmi készítményeké. Érdekes továbbá megjegyezni, hogy jelentős különbség látható a különböző piroxicam/β-ciklodextrin komplexek oldódási sebessége között. A 3. példa szerint és a 4. példa szerinti előállított tabletták oldódási profilja a for-

málás és a segédanyagok optimális megválasztásának fontosságára hívja fel a figyelmet.

Az alábbiakban farmakokinetikai vizsgálatainkat ismertetjük.

A farmakokinetikai vizsgálatokat önként jelentkező egészséges személyeken végeztük a találmány szerinti gyógyászati készítmények fizikogógyászati jellemzői in vivo fontosságának megítélésére. Olyan készítménye-

ket állítottunk elő, amelyek hatóanyagként különböző eljárással előállított piroxicam/ β ciklodextrin komplexet tartalmaznak (fagyasztva szárított, porlasztva szárított és együtt őrlött), ezeket egymással és a kereskedelmi forgalomban kapható standard készítménnyel hasonlítottuk össze.

A készítményeket az önként jelentkező személyeknek a szokásos módon etetési és kimosási periódusok alkalmazásával adagoltuk.

Minden gyógyászati készítménynél az adagolt dózis (egyetlen dózis) 20 mg piroxicamot tartalmazott. A piroxicam plazma-szintet hitelesített nagynyomású folyadékromatográfiás elemzési eljárással határoztuk meg.

Eredményeinket az 5. táblázatban ismertetjük.

Amint az a táblázat adataiból látható, jelentős különbség figyelhető meg a plazmaszintek között a különböző készítmények alkalmazásakor az adagolást követő első 120 percben.

Azon túlmenően, hogy az adatok alátámasztják, hogy a komplexek abszorpciója gyorsabb, mint a nem komplex formájában lévő kereskedelmi piroxicamkészítményé, ezek az eredmények a gyógyászati készítmény minőségének fontosságát tovább hangsúlyozzák.

Ebből a szempontból a komplex farmakokinetikai jellemzői ugyanazt az eredményt adják, mint az oldódási sebesség és az oldáskinetika.

5. táblázat

Standard piroxicamot és piroxicam/ β -ciklodextrin (P/ β -CD) komplexeket tartalmazó különféle szilárd orális készítmények plazmaszintjei és farmakokinetikai paraméterei (N = 4; cross-over vizsgálat)

Készítmény	Plazmaszint (mcg/ml) (X+Sc) különböző időkbén							C _{max} (mcg/ml)	T _{max} (h)	AUC (0–2h) (mcg/ml)· h	AUC (0–24h) (mcg/ml)· η
	0,25	0,50	1,0	2,0	4,0	8,0	24,0 (h)				
Piroxicam	0,31	1,37	1,44	1,48	1,26	1,37	1,02	1,65	4,60	2,41	29,10
Kapszula	±0,20	±0,27	±0,23	±0,21	±0,21	±0,32	±0,09	±0,15	±1,90	±0,39	±4,41
Fagyasztva szárított	1,7*	2,25	2,08*	2,22*	1,87	2,04	1,31	2,40*	3,10	3,76*	42,10
P/ β -CD (tablettá)	±0,15	±0,18	±0,05	±0,15	±0,14	±0,13	±0,03	±0,08	±1,60	±0,14	±1,10
Porlasztva szárított	0,92	1,39	2,16	2,31	1,84	1,84	1,25*	2,36	1,50	3,52	39,78
P/ β -CD (tablettá)	±0,20	±0,26	±0,23	±0,31	±0,10	±0,17	±0,08	±0,28	±0,30	±0,44	±3,32
A 4. példa szerinti	1,54*	2,31	1,98	2,16*	1,68	1,80	1,27	2,34*	0,88	3,82*	39,19
P/ β -CD (tablettá)	±0,11	±0,07	±0,13	±0,12	±0,10	±0,11	±0,04	±0,06	±0,038	±0,17	±1,17

* $p < 0,05$ vs piroxicam cps

C_{max} = maximális plazmakoncentráció

T_{max} = a maximális koncentráció elérésének ideje

AUC = a plazmakoncentrációidő-görbe adagolást követő 0–2, illetve 0–24 órás szakasza alatti terület

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás piroxicam és β -ciklodextrin gőzzel telített őrlőkamrában végzett együttes őrlésével nyert piroxicam/ciklodextrin komplexet tartalmazó, gyorsan szét-eső tabletták előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) a tárgyi körben megjelölt módon előállított, 60 és 100 mg/l közötti egyensúlyi oldhatóságú, 100 és 1000 mg/l közötti túltelítettségi értékű (C_{max}) és legfeljebb 55°, vízre vonatkoztatott illeszkedési szögű piroxicam/ciklodextrin komplexet kolloidális szilícium-dioxid, laktózzal, crospovidonnal és magnézium-sztearáttal elegyítjük, és

b) a kapott elegyet tablettákká formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az a) lépésben kapott elegyet 0,42 mm lyukmére-*

45 *tű szitán szitáljuk, tovább elegyítjük, és ezt követően formáljuk tablettákká.*

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy egyenként 210–215 mg együttes őrléssel nyert piroxicam/ciklodextrin komplexet, 3–10 mg kolloidális szilícium-dioxidot, 87–130 mg laktózt, 50 mg crospovidont és 6–8 mg magnézium-sztearátot tartalmazó tablettákat formálunk.*

4. Piroxicam/ciklodextrin komplexet tartalmazó, gyorsan szét-eső tabletták, amelyek piroxicam és β -ciklodextrin gőzzel telített őrlőkamrában végzett együttes őrlésével nyert, 60 és 100 mg/l közötti egyensúlyi oldhatóságú, 100 és 1000 mg/l közötti túltelítettségi értékű (C_{max}) és legfeljebb 55°, vízre vonatkoztatott illeszkedési szögű piroxicam/ciklodextrin komplex hatóanyagot, kolloidális szilícium-dioxidot, lak-

tózt, cospovidont és magnézium-sztearátot tartalmaznak.

5. A 4. igénypont szerinti tabletták, amelyek 0,42 mm lyukméretű szitán szitált hatóanyagot tartalmaznak.

6. A 4. igénypont szerinti tabletták, amelyek egyenként 210–215 mg piroxicam/ciklodextrin komplex hatóanyagot, 3–10 mg koloidális szilícium-dioxidot, 87–130 mg laktózt, 50 mg cospovidont és 6–8 mg magnézium-sztearátot tartalmaznak.