

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27367 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/48**
(43) Date de publication : **01.06.2005**

(21) N° Dépôt : **28012**

(22) Date de Dépôt : **17.12.2004**

(30) Données de Priorité : **17.06.2002 EP 02013251.0**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2003/006142 12.06.2003**

(71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A, VIA PALERMO, 26/A, I-43100 PARMA (IT)**

(72) Inventeur(s) : **CAPOCCHI, Andrea**

(74) Mandataire : **TMP AGENTS**

(54) Titre : **PROCÉDE POUR PRÉPARER DES COMPOSÉS D'INCLUSION DE PIROXICAM :B-CYCLODEXTRIN.**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ POUR PRÉPARER DES COMPOSÉS D'INCLUSION DE PIROXICAM ET DE β (B)-CYCLODEXTRINE. SELON CE PROCÉDÉ, LA SOLUTION AQUEUSE DE DEUX COMPOSANTS EST SOUMISE, AVANT SÉCHAGE, À UN PROCESSUS DE CONGÉLATION À TRÈS GRANDE VITESSE. LES PRODUITS RÉSULTANTS PRÉSENTENT DES CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET DES PROPRIÉTÉS TECHNOLOGIQUES ET BIOPHARMACEUTIQUES QUI SONT AVANTAGEUSES PAR RAPPORT À CEUX OBTENUS AU MOYEN DES PROCÉDÉS DE LA TECHNIQUE ANTÉRIEURE. LES PRODUITS RÉSULTANTS SONT ADAPTÉS À UN USAGE DANS LA PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES À ADMINISTRATION ORALE.

ABREGE

La présente invention concerne un procédé pour préparer des composés d'inclusion de piroxicam et de β -cyclodextrine. Selon ce procédé, la solution aqueuse de deux composants est soumise, avant séchage, à un processus de congélation à très grande vitesse. Les produits résultants présentent des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés technologiques et biopharmaceutiques qui sont avantageuses par rapport à ceux obtenus au moyen des procédés de la technique antérieure. Les produits résultants sont adaptés à un usage dans la préparation de compositions pharmaceutiques à administration orale.

PROCEDE POUR PREPARER DES COMPOSES D'INCLUSION DE PIROXICAM : B-CYCLODEXTRIN

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de composés d'inclusion de piroxicam avec la β -cyclodextrine.

Plus particulièrement, suivant le procédé de l'invention, la solution aqueuse de deux composants est soumise, avant le séchage, à un procédé de congélation très rapide. Les produits résultants ont des caractéristiques physico-chimiques ainsi que des propriétés technologiques et bio-harmaceutiques avantageuses en comparaison avec les produits obtenus suivant les techniques antérieures. Les produits résultants conviennent à la préparation des compositions pharmaceutiques administrées par voie orale.

LE CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

Le piroxicam est un composé qui appartient au groupe des Médicaments Anti-Inflammatoires Non -Stéroïdiennes (les DAINS) largement utilisées en cas de polyarthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, des douleurs aiguës, des troubles musculosquelettiques, des douleurs postopératoires et post-traumatiques, et de dysménorrhée.

Le piroxicam est peu soluble dans l'eau (0,003% dans Ph5, et 37 °C). Il montre une basse mouillabilité de surface (l'angle de contact de l'eau est 76%), et un réseau cristallin élevé comme le montre son point de fusion(198- 200 °C).

Puisque la dite molécule montre de bons caractéristiques de perméation de membrane, sa basse solubilité est responsable de la lente vitesse de dissolution dans les fluides gastro-intestinaux, ce qui génère ensuite une lente absorption et un retard au niveau du commencement de l'action.

La lente dissolution peut aussi aggraver les effets secondaires locaux associés au médicament (ex. l'irritation gastrique).

La manipulation du piroxicam est compliquée à cause de ces possibles changements tautomères et son polymorphisme. La dite molécule peut bien exister en deux formes polymorphiques α et β , qui ont la même structure intramoléculaire EZE (I) mais des différentes interactions de liaison hydrogène intra- et intermoléculaires, et dans le pseudo-polymorphe qui est l'hydrate de la forme du zwitterion ionique ZZZ ; l'une de formes de résonance possibles est représentée par la formule (II) (Reck et. al. *Phamazie* 1988, 43, 477 ; Bordner et. al. *Acta Crystallogr* 1984, C40, 989).

Formule (I)

Insérez figure 1

Formule (II)

Insérez figure 2

Une méthode efficace pour surmonter les problèmes liés à la faible solubilité du piroxicam dépend de la préparation des complexes d'inclusions en utilisant les cyclodextrines comme il est revendiqué dans EP 153998. Dans la révélation suivante, les termes complexes, complexes d'inclusion et composés d'inclusion sont utilisés d'une manière indifférente.

Les cyclodextrines (les CDs) sont des oligosaccharides cycliques naturelles qui ont une forme macro-annulaire qui ressemble au torus. Cette forme est obtenue par la dégradation enzymatique d'amidon. Les trois grandes cyclodextrines sont composées des unités de D-glucopyranosidiques 6 (α), 7(β), 8(γ) (1 \rightarrow 4), et parmi lesquelles, il s'est avéré que la β CD est la plus efficace pour la composition du piroxicam.

Les études précliniques et cliniques ont montrées que le piroxicam : composé d'inclusion de β -cyclodextrine (ci-après indiquée par P β CD) est caractérisé par un diagramme d'absorption

orale plus rapide et plus efficace que celui du piroxicam tout seul (Deroubaix et. al. *Eur J Clin Pharmacol* 1995, 47, 531). Particulièrement, la biodisponibilité de l'ingrédient actif en matière de vitesse ainsi que le degré d'absorption pendant les deux premières heures se sont beaucoup améliorés. En ce qui concerne la stoechiométrie, le complexe d'inclusion avec le rapport molaire 1 :2,5 a prouvé d'être le meilleur en comparaison avec des complexes qui ont des rapports de 1:1 et 1:4 (Acerbi, *Drug Invest* 1990, 2(4), 42).

La formation du complexe d'inclusion crée une dissolution et un vitesse d'absorption de piroxicam plus rapides que toute modification technologiques de la forme de la cristalline connue jusqu'à présent (Acerbi et. al. : une étude pharmacocinétique pilote après une seule administration orale d'une formulation en sachet du piroxicam : complexe d'inclusion de β -cyclodextrine chez des volontaires en bonne santé, *Poster presented at the 8th International Cyclodextrin Symposium*, Budapest, Mars30 – Avril 2, 1996 ; Wang D et. al. *J clin Pharmacol* 2000, 40 (11), 1257-1266).

Le commencement très rapide de l'action rend le P β CD particulièrement efficace comme analgésique, autrement dit, en matière de gestion des maladies comme la douleur des dents, les douleurs post-traumatiques, les maux de tête et la dysménorrhée.

Les bons résultats réalisés grâce à l'utilisation des cyclodextrines dépendent du fait que, pendant la complication, il est possible d'obtenir une structure amorphe stable. Puisque la forme amorphe a une zone de surface plus large et son énergie de réseau est beaucoup moins que dans les cristaux, la mouillabilité et la solubilité aqueuse du piroxicam ont augmentées. Le piroxicam amorphe est alors une forme métastable qui se cristallise dans quelques heures (Redenti et. al. *Int J Pharm* 1996, 129, 289).

Par ailleurs, il a été montré par les études de Raman que le piroxicam, dans le composé d'inclusion de β -cyclodextrine, adopte une structure de zwitterion ionique avec des charges délocalisées positives et négatives qui ressemble à celles du pseudo-pléomorphe hydrate (II). Cette structure est stabilisée grâce à l'interaction chimique avec β -cyclodextrine à travers des liaisons électrostatiques et hydrogène. Le caractère dipolaire de la structure zwitterion ionique améliore la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam et ainsi son vitesse d'absorption (Bertoluzza et. al. *J Mol Struct* 1999, 480-481, 535).

Ainsi, afin de garantir les meilleures performances en matière de la vitesse de dissolution et la vitesse d'absorption, qui sont très importantes pour avoir une action analgésique, le procédé de fabrication de P β CD doit être capable d'atteindre pas seulement l'accomplissement de la réaction de l'inclusion mais aussi l'amorphisation complète du produit entier. Par ailleurs, puisque le profile de la dissolution dépend strictement de la structure intramoléculaire adoptée par le piroxicam dans le composé d'inclusion, le procédé de fabrication doit être capable d'atteindre la conversion complète du piroxicam sous forme de zwitterion ionique.

L'amorphe composé d'inclusion P β CD dans le rapport molaire 1 :2,5 et dans lequel le piroxicam est complètement présent sous forme de zwitterion ionique peut être caractérisé par son spectre Raman, diagramme de diffraction aux rayons X, et le fonctionnement thermique.

Le spectre FT-Raman, obtenu tout simplement par la mise de la poudre dans un verre est démontré dans la figure 1. Cela montre les pontes principales suivantes de l'ordre 1650-1000 cm^{-1} , (exactitude $\pm \text{cm}^{-1}$) :

1613 cm^{-1} (E), 1593 (F), 1578 (E), 1561(FL), 1525 (L), 1519 (L), 1464 (M), 1436 (m), 1394 (F), 1331 (LM) /1306(E), 1280 (FL), 1260 (FL), 1234(FL), 1217(TF), 1186 (FL), 1158 (M), 1119 (M), 1083 (FL), 1053 (FL), 1036 (FL), 992 (FL), 947 (LFL).

Légende:

E : épaulement; F: fort; M: moyen ; FL : faible ; TF : très faible ; L : large.

La trace thermique après l'analyse à calorimétrie de balayage différentielle (CBD), ne montre aucune pointe de fusion endothermique à 190-200°C typique au piroxicam cristallin. Une courbe (CBD) typique est démontrée dans la figure 2.

Les conditions sont les suivantes :

La température de commencement est 20°C ; la vitesse de balayage est 10°C/min ; la température à la fin est 250°C.

En général, les complexes d'inclusion de la cyclodextrine peuvent être préparés à base des réactions entre les composés en état liquide, état solide ou état semi solide. Le premier est obtenu en dissolvant la cyclodextrine et le médicament dans un dissolvant adéquat et en isolant, par la suite, le complexe en état solide par cristallisation, évaporation, séchage par pulvérisation (Tokomura et. al. Yakuzaigaku 1985, 45, 1) et lyophilisation (Kurozumi et. al. Chem Pharm Bull 1975, 23, 3062).

Dans l'état semi solide, les deux composés sont malaxés avec une petite quantité d'un dissolvant adéquat, et le complexe résultant est asséché dans le four, criblé et homogénéisés (Toricelli et. al. Int J Pharm 1991, 75, 147).

Dans la méthode d'état solide, les deux composés peuvent être criblés, afin d'unifier les tailles, et ensuite mixés complètement, après quoi ils sont mis dans un broyeur à haute énergie sous un chauffage en option, criblés et homogénéisés.

Les dites méthodes ont été appliquées dans la préparation des composés d'inclusion constitués du piroxicam (P) et des cyclodextrines (des CDs).

Par exemple, EP 153998 révèle que les complexes de P et des CDs dans un rapport molaire d'entre 1 :1 et 1 :10 peuvent être préparés par de différentes façons :

- a) par cristallisation à partir d'une solution aqueuse ou bien organique/aqueuse qui contient les deux ingrédients ;
- b) par évaporation de l'eau d'une solution ammoniacale.
- c) Par lyophilisation ou pulvérisation dans un courant d'air (séchage par pulvérisation) d'une solution ammoniacale.

Tous les exemples portent sur les préparations de 1 :2,5 PβCD à l'échelle du labo (du milligramme au gramme).

EP 449167 révèle le procédé de préparation des complexes du P :CD caractérisés par le fait que les deux ingrédients, les deux sous formes de poudre) sont d'abord mélangées ensemble, et puis placées dans un broyeur à haute énergie dont la chambre de broyage a été saturée de vapeur.

Dans ce cas aussi, la préparation de 1 :2,5 PβCD qui montre la meilleure performance a été obtenue en utilisant le gramme comme mesure.

Dans l'exemple 2 de EP 449167, la vitesse de dissolution des comprimés contenant comme ingrédient actif le 1 :2,5 PβCD préparé suivant le procédé revendiqué a été comparé avec celui des compositions pharmaceutiques analogue contenant le même ingrédient actif obtenue par des méthodes différentes et avec une composition de piroxicam sous forme de capsules disponibles dans le marché. Les conditions du test de dissolution ne sont pas spécifiées.

Dans ce test, même si la vitesse de dissolution du piroxicam à partir du complexe d'inclusion obtenu suivant la méthode de la patente d'invention a été la plus haute, ≥ 90% du piroxicam dissolu pendant 10 minutes (600") a été atteint à partir de toutes les formulations, y compris les capsules.

Le problème technique sous-jacent de l'invention est d'obtenir de bonnes performances des comprimés à partir du complexe, en matière de la vitesse de dissolution, après la transition du labo vers l'échelle industrielle.

Suivant l'invention, sur une échelle industrielle, 1 :2,5 P β CD peut être obtenu par lyophilisation. La lyophilisation est le procédé d'enlever de l'eau d'un produit par sublimation, ce qui veut dire dans une température inférieure de sa température eutectique. Ce procédé est performé grâce à l'utilisation d'un matériel de lyophilisation qui consiste d'une chambre de séchage avec des étagères à température contrôlée, un condensateur pour bloquer l'eau enlevé du produit, un system de refroidissement pour assurer l'approvisionnement du réfrigérant dans les étagères, un condensateur, et un system de dépression dans la chambre du condensateur pour faciliter le procédé de séchage.

Dans le cas de P β CD 1 :2,5 , le procédé de lyophilisation suivant l'invention comprend les étapes suivantes :

- i- dissolution du piroxicam et β -cyclodextrine dans de l'eau chaude avec l'ammonium hydroxyde ;
- ii- mettre la solution dans une température d'au moins -10°C pour qu'elle atteint son refroidissement complet.
- iii- baisser d'avantage la température de la solution gelée, ce qui veut dire à une température inférieure au température eutectique du produit (-18°C), ce qui veut dire moins de -20°C et de préférence entre -30°C et -40°C ;
- iv- Faire sécher la solution gelée sous dépression.

Les inventeurs ont trouvé - et c'est le premier aspect de la présente invention- que pour obtenir P β CD 1 :2,5 caractérisé par : i) l'accomplissement de la réaction d'inclusion ; ii) l'amorphisation complète ; iii) la complète conversion du piroxicam à la forme d'un zwitterion ionique, il est nécessaire de refroidir la solution à une température dans laquelle la congélation complète peut avoir lieu le plus rapidement possible et de toute façon avec une vitesse égale ou supérieur à environ $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Une vitesse de refroidissement haut est nécessaire pour « la congélation », pour garder dans l'état solide la même structure du complexe de l'inclusion que dans la solution, avec le piroxicam dans la forme de zwitterion ionique.

Les inventeurs ont aussi trouvé que si le procédé de refroidissement est réalisé dans une vitesse plus bas, le β -cyclodextrine commencera à se re-cristalliser avant la congélation complète de la solution suivie par la de-complexation du piroxicam et une perte partielle de la structure du zwitterion ionique.

Le refroidissement rapide de la solution peut être performé en divisant la solution sur des plateaux qui sont placés sur des étagères à température contrôlée du lyophilisateur. Pour refroidir la solution dans un taux égale ou supérieur à environ $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$, les étagère à température contrôlée doivent être refroidites d'avance dans une température d'au moins -30°C , et de préférence -40°C .

Dans un autre mode d'application, pour plus de rapidité dans le procédé de refroidissement, la solution du produit peut être congelée en dehors du lyophilisateur; par exemple en la versant dans un Dewar rempli avec l'azote liquide, puis en mettant le produit résultant, une fois récupéré, au procédé d'assèchement dans le lyophilisateur.

En fait, il a été trouvé, et c'est un autre aspect de la présente invention, que comme conséquence du refroidissement en utilisant l'azote liquide, un produit sous forme de granules solides est formé. Les granules solides ont une surface de sublimation plus croissante que la poudre sous forme de couches comme ce qui a été obtenu en refroidissant la solution dans des étagères à température contrôlée, assurant ainsi une réduction en matière du temps de séchage et une augmentation en matière du rendement de production.

Aucun des documents de la technique antérieure n'a mentionné l'importance de la vitesse de refroidissement, pour obtenir le P β CD séché dans un lyophilisateur dans un taux molaire de 1:2,5 qui répond aux conditions susmentionnées, autrement dit : i) l'accomplissement de la réaction d'inclusion ; ii) l'amorphisation complète ; iii) la complète conversion du piroxicam à la forme d'un zwitterion ionique. Cependant, on mentionne les avantages qui peuvent être réalisés au niveau du rendement productif, en soumettant la solution qui contient le complexe à un traitement prérefrigérant dans l'azote liquide.

L'exemple 4 de l'EP 153998, qui fait référence à la préparation de P β CD par lyophilisation affirme que la solution transparente a été versée dans un lyophilisateur, préalablement refroidit jusqu'au degré -20°C . On a rien dit sur l'importance de la vitesse de refroidissement de la solution et la température de -20°C n'est pas suffisante pour garantir une vitesse de refroidissement de la chaude solution égale ou bien supérieur à $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Dans Acerbi et. el. (Drug Invest 1990, 2, Suppl. 4, 29-36) un organigramme qui montre le(s) procédé de fabrication de P β CD est figuré. En ce qui concerne la lyophilisation, tout ce qui est indiqué est la température de la solution gelée avant le séchage.

Toujours dans ce cas, rien n'est mentionné sur la l'importance des conditions de l'étape de refroidissement et surtout celle du taux de refroidissement.

Description détaillée de l'invention

Les caractéristiques du procédé de l'invention pour la préparation des composés d'inclusion de P β CD, seront plus claires avec la suivante description détaillée :

Le procédé de l'invention se compose de la lyophilisation. On peut utiliser la lyophilisation dans une large diversité de mesures et de configurations. Dans une première étape, le piroxicam et la β -cyclodextrine dans un rapport molaire convenable et l'hydroxyde d'ammonium sont ajoutés à une cuve équipée d'un plot qui contient de l'eau chauffée à une température supérieure à 60°C , et de préférence supérieur à 70°C , et plus préférablement entre 70 et 75°C , et puis mixés jusqu'à la dissolution. Dans une seconde étape, la chaude solution est versée dans le plot sur les étagères à température contrôlée, refroidites d'avance jusqu'à au moins -30°C , d'une manière que la température du refroidissement complet (-10°C) est atteinte dans pas moins de 90min. (la vitesse $\approx 1^{\circ}\text{C}/\text{min}$), de préférence moins que 60min (la vitesse $\approx 1.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$). plus préférablement, les étagères sont refroidites d'avance jusqu'au -40°C afin d'atteindre la température de refroidissement initial (environ -5°C) dans environ 30min. Dans la troisième étape, la température est plus baissée jusqu'à au moins -20°C et préférablement jusqu'à entre -30 et -40°C , autrement dit, jusqu'à une température plus inférieure que la température eutectique du produit (-18°C), dans environ 120min (le total du temps de refroidissement : 210min). Le produit gelé est soumis ensuite à l'étape du séchage sous la dépression, en fixant la température des étagères à $50-60^{\circ}\text{C}$, de préférence à -55°C . L'étape de séchage peut être réalisée sur une ou deux phases, et le produit peut être soumis à un séchage secondaire en réglant la température des étagères sur la même de $50-60^{\circ}\text{C}$ afin de réduire de plus le contenu de l'eau résiduelle du complexe.

Autrement, la solution chaude est versée du plot dans un Dewar plein de l'azote liquide d'une manière qu'une température inférieure à la température eutectique (-18°C) est atteinte presque instantanément (le taux est plus haut que $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

Le produit gelé est récupéré et soumis à une phase de séchage dans les étagères d'un lyophilisateur comme sus décrit.

Suivant l'invention, le piroxicam et la β -cyclodextrine sont utilisés dans un rapport molaire de 1 :1 et 1 :4, et de préférence 1 :2,5.

Dans la première étape du procédé l'hydroxyde d'ammonium concentré est avantagement utilisé, préférablement dans un conc. de 28-30% m/m et dans un rapport d'1 :1 m/m en ce qui concerne le piroxicam.

Le complexe de P β CD obtenu par le procédé de l'invention peut être avantagement utilisé pour préparer des composés pharmaceutiques qui ont une activité analgésique, anti-inflammatoire ou anti-rhumatismale, qui sont administrés par voie orale, rectale ou locale, et qui sont de préférence sous forme de comprimés, comprimés effervescents ou bien sachet à administration orale.

Avantagement, les comprimés à administration orale contiennent entre 40 et 200 mg du complexe de 1 :2,5 par unité de dosage, préférablement 95,6 mg ou bien 191,2 mg (ce qui correspond respectivement à 10 jusqu'à 20 mg de piroxicam), et le lactose, le crospovidone, le glycolate d'amidon de sodium, la cilice, l'amidon, et le stéarate de magnésium en tant que excipients.

Les exemples suivants illustre plus clairement l'invention :

Exemple 1 : la préparation du P β CD 1 :25 en utilisant la lyophilisation

Environ 50 litres d'eau sont versés dans une cuve et chauffés jusqu'à une température de 70-73°C. 8.6 kg (7.57 moles) de β -cyclodextrine, 1kg

(3.02 moles) de piroxicam et 1kg de 28% d'hydroxyde d'ammonium sont ajoutés successivement, et le mélange est agité pendant 30min. La solution est versée à l'aide du plot dans les étagères à température contrôlée dans le lyophilisateur préalablement refroidit à -40°C. Après 210 min, le produit gelé atteint une température de -30°C, il est ainsi soumis premièrement à une étape primaire de séchage sous dépression en fixant la température des étagères à 50-60°C, et ensuite à une deuxième étape de séchage à la même température pour réduire le contenu de l'eau résiduelle.

Le produit P β CD 1 :2,5 sous forme de couches est ramassé des plateaux. Le produit résultant montre le spectre Raman et la courbe thermique, mentionnés respectivement dans les figures 1 et 2. L'analyse de la poudre aux rayons X montre le diagramme diffusé de la diffraction aux rayons X typique aux produits amorphes.

Exemple 2 : La vitesse de dissolution des comprimés.

Les comprimés qui contiennent P β CD 1 :2,5 en tant qu'un ingrédient actif préparé suivant la méthode de l'exemple 1, ont été préparés par compression directe selon l'unité de composition suivante :

Ingrédient	Quantité (mg/comprimé)
P β CD 1 :2,5	191,2
Monohydrate de lactose	102,8
Crospovidone	50
Glycolate d'amidon de sodium	20
La cilice hydraté colloïdale	20
Amidon pré gélatinisé	10
Stéarate de magnésium	6
Total	400

Il est bien connu que les paramètres utilisés pour réaliser le test de dissolution sont très critiques et qu'ils peuvent largement affecter les performances de la dissolution.

Pour distinguer les différents complexes d'inclusion, le test de dissolution a été appliqué selon la méthode du palpeur USP avec les modifications suivantes : six comprimés ont été dissolus dans 300ml d'eau dans une température de 37°C et dans 125 r.p.m ; une aliquote a été tirée après 10min et le contenu de piroxicam a été déterminé par une analyse spectrophotométrique.

Afin d'obtenir le profile d'absorption désiré, la spécification de dissolution exige une quantité de piroxicam dissolu $\geq 90\%$ dans 10 min. Les comprimés qui contiennent le complexe P β CD 1 :2,5 obtenu suivant le procédé de la présente invention (Exemple 1) répondent à ce genre de spécifications, alors que les comprimés qui contiennent le même complexe préparé suivant le procédé de la technique antérieure ne répondent pas à cette exigence.

Revendications :

1- Le procédé de lyophilisation utilisé pour la préparation d'un composé d'inclusion piroxicam : β -cyclodextrine dans un rapport molaire de 1 :2,5 composé des étapes suivantes :

a) la dissolution du piroxicam et de β -cyclodextrine dans le rapport molaire de 1 à 2,5 et l'hydroxyde d'ammonium dans de l'eau chauffée à 60°C ;

b) le rabaissement de la température de la solution chauffée jusqu'à -10°C de gélation complète.

c) le séchage de la solution gelée sous pression,

est caractérisé par le fait que la température de -10°C de la gélation complète de la solution chaude de l'étape a) est atteinte à une vitesse de refroidissement égale ou supérieur à 1°C/min.

2- un procédé tel que revendiqué dans la revendication 1, caractérisé par sa vitesse de refroidissement qui est de 1,5°C/min.

3- un procédé tel que revendiqué dans les deux revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que la solution chaude de l'étape a) est versée dans les étagères à température contrôlée d'un lyophilisateur et les dites étagères dudit lyophilisateur sont préalablement refroidîtes à une température d'au moins -30°C afin d'atteindre une vitesse de refroidissement égale ou supérieur à 1°C/min.

4- un procédé tel que revendiqué dans la revendication 3, caractérisé par le fait que les étagères du lyophilisateur sont préalablement refroidîtes à au moins -40°C.

5- un procédé tel que revendiqué dans les revendications 1 à 4, qui comprend l'étape du rabaissement de la température de la solution gelée de l'étape b) à une température de moins -20°C.

6- un procédé tel que revendiquer dans la revendication 5, caractérisé par sa température qui est baissée à entre -30°C et -40°C.

7- un procédé tel que revendiqué dans la revendication 1, caractérisé par le fait que la solution chaude de l'étape a) est versée dans un Dewar avec de l'azote liquide.

8- un procédé tel que revendiqué dans la revendication 7, caractérisé par le fait que le produit obtenu est sous forme de granules solides.

9- un procédé tel que revendiqué dans les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'étape c) de séchage est réalisée dans une température de 50-60°C.

10- un procédé tel que revendiqué dans les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'eau dans l'étape a) a atteint une température d'au moins 70°C.

11- un procédé tel que revendiqué dans la revendication 10, caractérisé par le fait que l'eau a été soumise a une température entre 70 et 75°C.

12- un procédé tel que revendiqué dans les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'hydroxyde de l'ammonium est utilisé avec une concentration de 28 à 30% et dans un rapport (m/m) de 1 :1 en ce qui concerne le piroxicam.

13- un procédé tel que revendiqué dans toutes les revendications précédentes caractérisé par le fait que la température de la gélation complète de la solution chaude est atteinte dans un temps maximal de 90min.

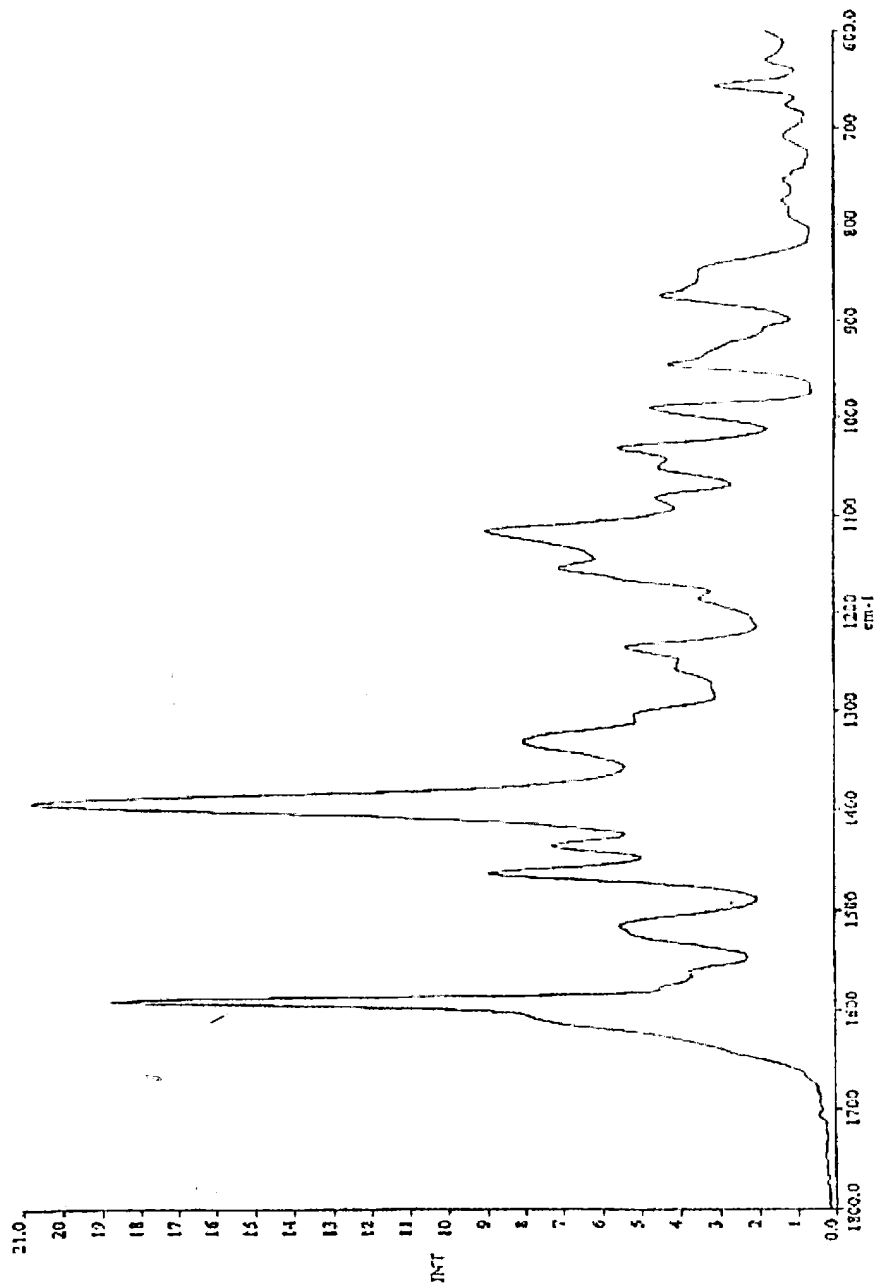


Figure 1

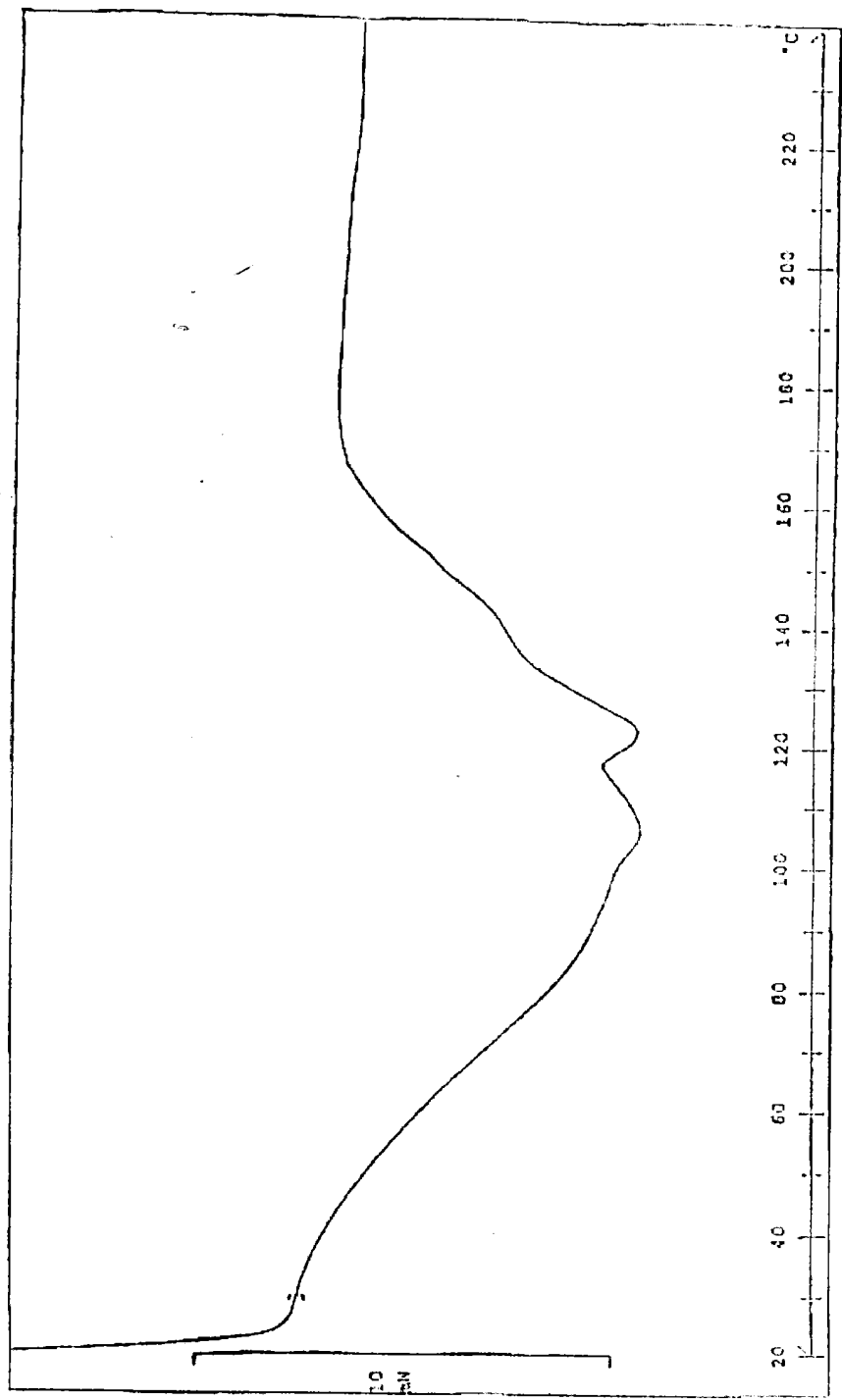


Figure 2