

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28849 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/48**
(43) Date de publication : **03.09.2007**

(21) N° Dépôt : **29734**

(22) Date de Dépôt : **02.03.2007**

(30) Données de Priorité : **02.08.2004 EP 04018261.0**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/008105 26.07.2005**

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

(72) Inventeur(s) : **PIGHI, Roberto ; FJORDGAARD ANDERSEN, Søren**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **PROCEDE POUR LA PREPARATION D'UN PIROXICAME : COMPOSE D'INCLUSION A BASE DE BETA-CYCLODEXTRINE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION A TRAIT À UN PROCÉDÉ POUR LA PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ D'INCLUSION DE PIROXICAME AVEC DE LA β (B)-CYCLODEXTRINE PAR SÉCHAGE PAR ATOMISATION, APPLICABLE À L'ÉCHELLE PRÉINDUSTRIELLE OU INDUSTRIELLE. LE PRODUIT OBTENU PRÉSENTE DES CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES AINSI QUE DES PROPRIÉTÉS TECHNOLOGIQUES ET BIOPHARMACEUTIQUES ET CONVIENT À LA PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES SOLIDES POUR L'ADMINISTRATION ORALE.

ABREGE

La présente invention a trait à un procédé pour la préparation d'un composé d'inclusion de piroxicame avec de la β -cyclodextrine par séchage par atomisation, applicable à l'échelle préindustrielle ou industrielle. Le produit obtenu présente des caractéristiques physico-chimiques ainsi que des propriétés technologiques et biopharmaceutiques et convient à la préparation de compositions pharmaceutiques solides pour l'administration orale.



**PROCEDE POUR LA PREPARATION
D'UN PIROXICAME : COMPOSE D'INCLUSION A BASE DE
BETA-CYCLODEXTRINE".**

La présente invention concerne la découverte d'un processus pour la préparation d'un composé d'inclusion du piroxicam avec de la β -cyclodextrine en utilisant le processus de séchage par pulvérisation applicable sur une échelle expérimentale et industrielle.

Plus particulièrement, la présente invention est orientée vers un procédé pour la préparation du composé d'inclusion du I : 2,5 piroxicam β -cyclodextrin fournis avec des caractéristiques physico-chimiques optimales aussi bien que des propriétés technologiques et bio pharmaceutiques pour la préparation d'une composition pharmaceutique sous forme solide utilisée par voie orale.

Description de l'invention:

Le piroxicam est un composé qui appartient à la classe anti-inflammatoire non stéroïdien (NSAID) largement appliquées dans ostéoarthrite, rhumatoïde d'arthrite, douleurs dues à des problèmes musculosqueletal, douleurs postopératoires et post-traumatiques aigus dysménorrhée.

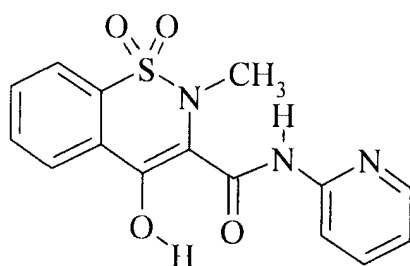
Le Piroxicam est faiblement soluble dans l'eau (0.003% à pH 5, 37°C) et représente une faible mouillabilité sur la surface extérieure (angle de contact d'eau 76°) et une forte énergie de cristallisation, comme indiqué par son point de fusion (198-200°C).

Puisque la molécule de piroxicam manifeste de bonnes caractéristiques de perméation de la membrane, sa faible solubilité est responsable de la faiblesse du taux de dissolution dans les fluides gastro-intestinaux, ce qui en résulte, par conséquent, une faible absorption et un retardement dans l'action.

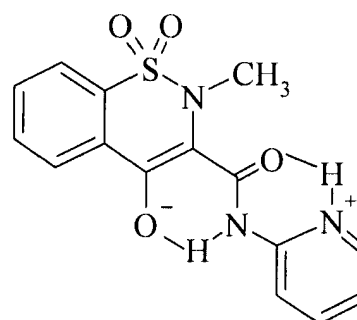
Une lente dissolution peut aussi exacerber les inconvénients locaux associés au médicament (eg. Irritations gastriques).

Le traitement du Piroxicam est compliqué à cause de ses liaisons éventuelles de tautoméries et son polymorphisme. La dite molécule existe en 2 formes polymorphiques α et β , qui ont la même structure moléculaire EZE (I) mais de différentes interactions entre les liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires et dans le pseudo polymorphe qui est l'hydrate de la forme ionique zwitter ZZZ, une des formes éventuelles de résonance représentée par la formule (II).

A



(I)



(II)

Une méthode efficace pour résoudre les problèmes liés à la faible solubilité du piroxicam dépend de la préparation des composés d'inclusion avec le cyclodextrine, comme demandé dans EP 153998. Ci-après les termes composants, composants d'inclusion et composés d'inclusion sont utilisés en tant que synonymes.

Les Cyclodextrines (CDs) sont des oligosaccharides naturels et cycliques ayant une forme torique similaire à un grand anneau obtenu par une dégradation enzymatique de l'amidon. Les trois principaux Cyclodextrines consistent du 6 (α), 7 (β) ou 8 (γ) (1-4) unités D-glucopyranoside. Parmi ces dernières, β CD s'est avéré plus utile pour la composition du piroxicam.

La cinétique de la solubilisation du piroxicam dans l'eau, provenant du composé d'inclusion avec du β -cyclodextrine de préférence avec un ratio molaire de 1 à 2,5, est la plus rapide de tout autre piroxicam obtenu via une modification technologique de la forme cristalline connue à ce jour.

Nous entendons dire par la cinétique de la solubilisation la durée pour atteindre la plus grande concentration du piroxicam dissout après dispersion dans l'eau du composé d'inclusion sous forme de poudre.

Le composé d'inclusion piroxicam 1 :2.5 et β -cyclodextrine (voir 1 :2.5 P β CD) ayant une formule moléculaire $C_{15}H_{13}N_3O_4S \cdot 2.5 C_{42}H_{70}O_{35}$ et un poids moléculaire de 3168.912, a aussi été déterminé en tant que CHI1194.

Le composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD, comme le piroxicam, manifeste des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. En tant que médicament analgésique, il est prescrit pour le traitement de maladies telles que les douleurs dentaires, douleurs post traumatiques, migraines et dysménorrhée. Il est administré par voie orale sous forme de comprimés ou poudres, de préférence sous de forme de comprimés.

Des études précliniques et cliniques ont démontré que l'absorption orale du piroxicam, des comprimés 1 :2.5 P β CD et granules est plus rapide et plus efficace que celle des capsules piroxicam.

En particulier, la biodisponibilité de l'ingrédient actif en terme de ratio et aussi en terme de la capacité d'absorption dans les deux premières heures est tellement augmentée.

Il en résulte de la rapide absorption que le début de l'action du piroxicam du composé 1 :2.5 P β CD est plus rapide, ce qui rend le produit particulièrement efficace en tant qu'analgésique. Il a été observé que pour garantir les meilleures performances en terme du taux de dissolution et ainsi une absorption rapide du piroxicam, suivant une administration des comprimés du 1 :2.5 P β CD, la poudre de la matière première doit être capable de produire, après dispersion dans l'eau, une concentration du piroxicam dissout égale ou supérieur à 0,4 g par 100 ml (0,4% w/v) pendant les 15 premières minutes.

Les bons résultats réalisés avec l'utilisation du cyclodextrine dépendent sur le fait qu'à travers la composition, il est possible d'obtenir une structure amorphe stable ; puisque la forme amorphe a une surface plus large et sa puissance lactique est inférieure à celle dans les cristaux, la mouillabilité et solubilité aqueuse du piroxicam sont augmentées. Le piroxicam amorphe en sa forme actuelle, est en effet d'une forme métastable qui se cristallise dans quelques heures. En plus, il a été aussi démontré par les études de Raman que le piroxicam, dans le composé d'inclusion β -cyclodextrine, assume une structure ionique zwitter avec des charges positives et négatives délocalisées similaires à celles du pseudo polymorphe hydrate (II). Cette structure est stabilisée à cause de l'interaction chimique avec le β -cyclodextrine via des liaisons électrostatiques et hydrogènes. Le caractère dipolaire de la structure ionique zwitter améliore les cinétiques de la solubilisation et une solubilité instantanée du piroxicam.

Puisque la cinétique de la solubilisation du piroxicam dans l'eau dépend aussi de la structure intermoléculaire assumée par le piroxicam dans le composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD, le processus de fabrication doit être capable de réaliser une conversion complète du piroxicam à la forme ionique zwitter.

En plus, le processus de fabrication doit être capable de réaliser la complétion de la réaction de l'inclusion, ainsi que l'amorphisation complète de tout le produit.

D'autre part, une substance amorphe active peut produire le risque de cristallisation pendant le stockage due à la présence de l'eau résiduelle. Une fois la substance amorphe est formulée sous forme de préparations pharmaceutiques solides comme les comprimés, la dite cristallisation peut être responsable de quelques phénomènes tels que l'enflure ou perte de la dureté des comprimés. Par conséquent, il est très important à ce que le processus de fabrication produise une substance amorphe, où la quantité de l'eau résiduelle est la plus faible possible et dans le cas du 1 :2.5 P β CD égale ou inférieure à 5% w/w, de préférence égale ou inférieure à 4% w/w.

En bref, un processus de fabrication convenable pour la préparation du composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD sous forme de poudre doit être capable de produire :

- Aucune dégradation signifiante des 2 ingrédients, i.e. piroxicam et β -cyclodextrine.
- Complétion de la réaction d'inclusion
- Amorphisation complète
- Conversion complète du piroxicam sous forme ionique zwitter
- Une quantité de l'eau résiduelle égale ou inférieure à 5% w/w, de préférence égale à ou inférieure à 4%w/w.

En plus, le dit processus doit fournir un 1 :2.5 P β CD capable de produire après dispersion de la poudre dans l'eau une concentration du piroxicam dissout égale ou supérieure à 0,4 g par 100 ml (0,4% w/w) pendant les 15 premières minutes.

Comme cité ci-dessus, la dernière caractéristique, quand le 1 :2.5 P β CD est utilisé pour la préparation des formulations pharmaceutiques solides pour une administration par voie orale et en particulier sous forme de comprimés, est d'une grande importance pour assurer des performances optimales en terme du taux de dissolution du piroxicam.

Ancienne littérature :

Le composé d'inclusion du cyclodextrine peut être préparé par une réaction entre les composants dans l'état solide, état semi solide ou état liquide.

Dans la méthode de l'état solide, les deux composants peuvent être optionnellement criblés pour uniformiser la taille de la particule et complètement mélangés alors qu'une fois moulu dans moulin à une grande puissance avec un chauffage optionnel, criblés et homogénéisés.

Dans l'état semi solide, les deux composants sont pétris en présence de petites quantités d'un dissolvant convenable et le mélange qui en résulte est sur séché, criblé et homogénéisé.

La formation du composé en état liquide est réalisée, en général, par la dissolution du cyclodextrine et le médicament dans un dissolvant convenable et ensuite en isolant le composé dans son format solide par cristallisation, vaporisation, séchage par pulvérisation (lyophilisation).

En particulier, la lyophilisation et le séchage par pulvérisation sont des méthodes appliquées sur l'échelle industrielle.

La lyophilisation est le processus d'enlèvement de l'eau d'un produit par sublimation, c.à.d. à une température inférieure à la température eutectique.

Dans le WO 03/105906, le demandeur a décrit un processus pour la préparation du 1 :2.5 P β CD par la lyophilisation sur une échelle industrielle où une solution aqueuse diluée des deux composants, le piroxicam et β -cyclodextrine, est soumise, avant séchage, à un processus de réfrigération à un taux trop élevé.

Même étant très commode pour une molécule potentiellement thermolabile, comme le piroxicam et β -cyclodextrine puisqu'elle n'envisage pas un chauffage, la lyophilisation inclut une grande étape pour enlever une grande quantité d'eau par sublimation.

Le séchage par pulvérisation peut constituer un processus alternatif pour l'enlèvement de l'eau d'un produit. Il peut être plus rapide que la lyophilisation mais nécessite un chauffage pour qu'il puisse présenter quelques inconvénients quand appliqués à des molécules thermolabiles telles que piroxicam et β -cyclodextrine.

Le séchage par pulvérisation est réalisé essentiellement en pulvérisant une solution pré-chauffée (de préférence une solution aqueuse) dans la chambre de séchage de l'appareil du séchage par pulvérisation où de petites gouttelettes sont sujettes à un courant de gaz chaud à température contrôlée et converties à des particules en poudre. Quand la poudre est déchargée dans la chambre de séchage, elle est passée à travers un séparateur poudre/gaz, par exemple un cyclone où elle est séchée et collectée.

Les paramètres qui peuvent être ajustés pour obtenir une poudre avec des caractéristiques bien définies sont : i) le type de dispositif de pulvérisation ii) la température du gaz d'entrée, utilisé pour sécher la matière pulvérisée dans la chambre de séchage ; iii) le taux du courant de gaz iv) le taux du courant de la solution d'alimentation (ci-après le taux du courant d'alimentation). Un autre paramètre important qui peut affecter le contenu de l'humidité finale de la poudre est la température du gaz de séchage provenant de la chambre du séchage par pulvérisation (ci-après température de la sortie).

La préparation des composés d'inclusion du piroxicam avec du cyclodextrine en utilisant le séchage par pulvérisation sur l'échelle du laboratoire est mentionnée dans différents documents de l'ancienne littérature. Mais les conditions expérimentales ne sont pas révélées (divulguées) ou une fois révélées, ne s'avèrent pas convenables pour la préparation d'un composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD qui répond aux exigences précédemment illustrées.

Le EP 153998 révèle génériquement que les composés du piroxicam et cyclodextrine dans un ratio molaire compris entre 1 :1 et 1 :10 peuvent être préparés de différentes manières :

- a) par cristallisation d'une solution aqueuse ou organique/aqueuse contenant les deux ingrédients
- b) par évaporation de la solution d'eau/ammoniac
- c) par lyophilisation ou pulvérisation dans un courant d'air (séchage par pulvérisation) de la solution d'eau/ammoniac

Tous les exemples réfèrent aux préparations 1 :2.5 P β CD sur l'échelle du laboratoire (du milligramme aux grammes). Les conditions pour obtenir le produit par le séchage par pulvérisation ne sont pas signalées.

Le EP449167 révèle un processus pour la préparation des composés d'inclusion du piroxicam avec du β -cyclodextrine caractérisé par le fait que les deux ingrédients, sous forme de poudre, sont mélangés, ensuite broyés dans un moulin à une grande puissance dont la chambre de broyage a été saturée avec de la vapeur. Dans l'exemple 2 du EP449167, le taux de dissolution des comprimés contenant en tant qu'ingrédient actif, du 1 :2.5 P β CD préparé avec le processus demandé, a été comparé avec celui d'une composition pharmaceutique similaire contenant les mêmes ingrédients actifs obtenus par différentes méthodes, dont le séchage par pulvérisation et avec de la composition du piroxicam sous forme de capsules disponibles sur le marché. Les conditions pour obtenir le produit en utilisant le séchage par pulvérisation ne sont pas signalées.

Dans Acerbi D et al (Drug Invest 1990, 2Suppl. 4, 29-36), un diagramme indiquant les processus de fabrication du 1 :2.5 P β CD est dessiné. Dans la mesure où le processus du séchage par pulvérisation est concerné, aucune condition n'est signalée à l'exception de la température de la solution aqueuse β CD (65°C – 70°C) avant qu'elle soit ajoutée au dispositif. En plus, et comme il peut être apprécié dans la figure 7 qui traite les courbes de solubilisation du piroxicam des composés préparés avec de différentes méthodes, le 1 :2.5 P β CD obtenu par le séchage par pulvérisation, après dispersion de la poudre, donne naissance à un maximum de concentration du piroxicam dissout de 0,03 g par 100 ml seulement de l'eau dans les premières cinq minutes (0,03% w/v).

Pezoa R et al (Réunions de la 6^{ème} conférence internationale de la technologie pharmaceutique, juin 2 -4 1992 Paris) signale que la caractérisation du composé 1 : 1 P β CD obtenu par les méthodes de la lyophilisation et le séchage par pulvérisation. Les conditions expérimentales ne sont signalées ni pour la lyophilisation ni pour le séchage par pulvérisation. Dans le rapport, il est généralement cité que le profil de la dissolution des capsules de la gélatine solide contenant du composé montre une importante augmentation dans le taux de dissolution mais inférieure à ceux contenant le composant lyophilisé.

Pavlova A V et al (Analyst Lab 1995, 4,87-91) concerne la caractérisation analytique des composés d'inclusion 1 :2.5 P β CD préparés de différentes manières. Parmi les autres méthodes, le composé d'inclusion était préparé par le séchage par pulvérisation, mais aucune condition n'est signalée.

Dans Van Hees T et al (Réunions du Neuvième Symposium sur les Cyclodextrines, Kluwer, 1999, 211-214), une étude comparative des propriétés de la dissolution des composés d'inclusion du piroxicam avec β -cyclodextrine préparés par différentes méthodes est signalée. Les composés étaient préparés par du CO₂ supercritique, par la lyophilisation et par le séchage par pulvérisation. Les conditions pour obtenir le produit par le séchage par pulvérisation ne sont pas signalées. La dissolution ou la cinétique de la solubilisation était déterminée sur une substance séchée par pulvérisation dans un appareil de dissolution US XXIII N.2 utilisant 500 ml des solutions à un pH 1.2 et 6.8. Pendant les 15 premières minutes, de faibles quantités du piroxicam, de 30 à 50 mg par 100 ml, ont été dissoute correspondant à une concentration de 0,03% et 0,05% w/v.

Dans Kata M et al (Réunions du 10^{ème} Symposium International des Cyclodextrines, Wacker, 2000, 629-634) les composés d'inclusion du piroxicam β -cyclodextrine dans les 4 différents ratios molaires (2 :1, 1 :1, 1 :2 et 1 :3) ont été préparés en utilisant le séchage par pulvérisation avec un appareil d'échelonnage (pulvérisateur Niro Minor). Les mélanges de la poudre ont été dissoutes dans le Dimethyl Formamide et dans l'eau et soumises à séchage par pulvérisation sous les conditions suivantes : taux du courant d'alimentation 600 ml/h (i.e. 0.6/h), température de l'air entrant : 155°C ; température de l'air sortant : 90°C, pression : 3 atm (correspondant à environ 3 bars).

Dans Lin S-Y et al (Int J Pharm 1989, 56. 249-259), un 1 :11 P β CD a été préparé en utilisant le séchage par injection sous les conditions suivantes : température d'entrée 145+/- 1°C, température de sortie : 75 +/- 1°C, taux du courant de séchage (gaz) : 0.37 m³/minute (i.e. approximativement 1 bar) vitesse d'alimentation en échantillon (taux du courant d'alimentation) : 4.5 ml/min (i.e. 0.27 l/h). Il s'est avéré que le produit est amorphe. Le taux de dissolution des comprimés préparés avec le produit séché par pulvérisation, réalisé en utilisant la méthode de dissolution USPXX à une vitesse rotative de 50 r.p.m. et à une température de 37°C, était plus rapide que celle du mélange physique et du médicament pur mais comme il pourrait être apprécié de la figure 6, environ 20% seulement de la quantité du piroxicam a été produite après 30 minutes.

Dans les processus de Kata M & Lin S-Y, la température de la sortie est d'au moins de 90°C. Comme signalé dans la page 4 de la présente application, la matière solide 1 :2.5 P β CD à utiliser pour la préparation des formules pharmaceutiques, telles que les comprimés, doit avoir de l'eau résiduelle égale ou inférieure à 5% w/w.

Selon les résultats de l'applicant, les températures de la sortie telles que celles signalées dans les rapports ci-dessus, sont trop faibles pour obtenir la dite spécification du produit.

Par conséquent, Kata M et Lin S-Y révèlent les conditions non convenable pour la préparation du 1 :2.5 P β CD qui répondent aux exigences précédemment mentionnées en terme d'eau résiduelle et cinétiques de solubilisation.

Van Hees T et al Pharm Res 1999, 16, 1864-1870 utilise l'application du dioxyde de carbone supercritique pour la préparation du composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD. A titre de comparaison, le 1 :2.5 P β CD était aussi préparé en utilisant un appareil d'échelonnage du laboratoire "du sécheur par pulvérisation mobile Niro" en appliquant les conditions suivantes : température d'entrée de 175°C, taux du courant d'alimentation de 15 ml/min. (i.e. 0.9 l/h) et pression du vaporisation de 0.2-0.3 MPa (correspondant à 2-3 bars).

Dans la table II, il s'est avéré que le dit 1 :2.5 P β CD séché par pulvérisation inclut une quantité d'eau de 4.4%. Cependant, le rapport ne précise rien sur le taux du courant de gaz, ni sur la température de la sortie, qui constituent des paramètres d'une importance optimale, afin d'obtenir un composé 1 :2.5 P β CD capable d'assurer la cinétique de la solubilisation souhaitée du piroxicam.

D'après l'ancienne littérature, il serait bien avantageux de fournir un processus pour la préparation du composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD en utilisant le séchage par pulvérisation, applicable sur une échelle expérimentale et industrielle, le dit processus étant capable de produire :

- i) aucune dégradation significative des deux ingrédients, c.à.d. le piroxicam et le β -cyclodextrine.
- ii) Complétion de la réaction d'inclusion
- iii) Amorphisation complète

- iv) Conversion complète du piroxicam à une forme ionique zwitter
- v) Une quantité d'eau résiduelle égale ou inférieure à 5% w/w de préférence égale ou inférieure à 4% w/w

En plus, il serait même plus avantageux de fournir le processus spray-drying qui produit un composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD capable de produire, après dispersion de la poudre dans l'eau, une concentration du piroxicam dissout égal ou supérieur à 0.4 g par 100 ml (0,4% w/v) dans les premières 15 minutes.

Domaine de l'invention :

La présente invention est menée vers un processus de préparation d'un composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD en utilisant le séchage par pulvérisation, le dit processus incluant les étapes suivantes :

- i) Dissolution du piroxicam et β -cyclodextrin dans des ratios molaire de 1 à 2.5 dans l'eau chaude en présence du hydroxyde ammonium.
- ii) Alimentation de la solution aqueuse résultante dans la chambre de séchage par pulvérisation à travers un dispositif atomisant pour former des gouttelettes
- iii) Introduire un courant de gaz préchauffé dans la chambre de séchage pour former des particules sous forme de poudre
- iv) Séchage supplémentaire et séparation des particules de la poudre du gaz d'humidité

Caractérisé par le fait que dans l'étape iii) la température du gaz de séchage à l'entrée (température de l'entrée) est entre 165°C et 200°C et la température du séchage à la sortie (température de la sortie) est entre 105°C et 130°C.

Nous avons trouvé qu'afin d'obtenir un composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD qui répond aux exigences mentionnées précédemment, il est nécessaire de contrôler strictement les températures d'entrée et de sortie dans la chambre de séchage.

En particulier, nous avons trouvé qu'en appliquant une température d'entrée supérieur à 200°C, il n'est pas possible d'avoir, après dispersion de la poudre 1 :2.5 P β CD dans l'eau une concentration du piroxicam dissoute égale à ou supérieure à 0.4 g par 100 ml dans les 15 premières minutes. D'un autre côté, nous avons aussi trouvé que si la température de la sortie est inférieure à 105°C,

il ne serait pas possible d'obtenir une quantité d'eau résiduelle inférieure à 5% w/w. Par conséquent, la température d'entrée doit être fixée à une valeur minimale de 165°C et après un réglage adéquat des autres paramètres tels que le taux du courant de la solution aqueuse d'alimentation et le taux du courant du gaz, la température de la sortie dans la chambre de séchage doit être égale ou supérieure à la valeur critique de 105°C.

En agissant dans les écarts (variations) des températures de l'invention, le piroxicam reste chimiquement stable et aucuns des produits 1 :2.5 P β CD de dégradation signifiante n'ont été observés.

La présente invention est aussi menée vers une composition pharmaceutique contenant un ingrédient actif, composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD qui peut être obtenu par le processus susmentionné.

Description détaillée de l'invention :

Les caractéristiques du processus de l'invention pour la préparation du composé d'inclusion 1 :2.5 P β CD sur une échelle expérimentale et industrielle en utilisant le séchage par pulvérisation seront plus apparentes à partir de la description détaillée ci-après.

Par l'échelle expérimentale et industrielle, on entend la préparation de lots d'au moins 10 kg, de préférence de 10 kg à 300 kg.

Les appareils de séchage par pulvérisation, dans leurs différentes dimensions et configurations, peuvent être fournis actuellement par des fournisseurs commerciaux. Le diagramme dans la figure 1 indique une représentation schématique d'un appareil typique de séchage par pulvérisation.

Dans une première étape, le piroxicam et β -cyclodextrine dans un ratio molaire de 1 :2.5 et l'hydroxyde d'ammonium sont versés dans une cuve contenant de l'eau à une température supérieure à 60°C, de préférence supérieure à 70°C, de préférence encore entre 70°C et 80°C, ensuite mélangés jusqu'à la dissolution. La concentration du piroxicam dans l'eau serait de l'ordre de 2% w/v et celle du β -cyclodextrine serait de l'ordre de 17% w/v. Avantagement, l'hydroxyde ammonium concentré est ajouté de préférence dans un concentré de 28-30% w/w et un ratio 1 :1 w/w en ce qui concerne le piroxicam.

Dans une deuxième étape, la solution chaude est chargée avec une pompe de fluide (1 dans la figure 1) à travers un dispositif pulvérisant (2) dans la chambre de séchage (7) du sécheur pulvérisateur.

Dans l'exemple de la présente invention, un dispositif pulvérisant la pression a été utilisé et les paramètres du processus du sécheur pulvérisateur ont été ajustés afin d'avoir une température de sortie entre 105°C et 130°C.

Le dispositif pulvérisant la pression peut consister d'une seule ou plusieurs canules à travers lesquelles la solution est pompée en gouttelettes. Si un dispositif à une seule canule est utilisé, la pression de la canule serait favorablement entre ... et 350 bars, de préférence entre 20 et 200 bars. Typiquement, les canules auront un diamètre interne de 0.5 à 0.7 mm.

En ce qui concerne le processus de pulvérisation, d'autres types de dispositifs de pulvérisation tels que le dispositif pulvérisant rotatif (centrifuge) ou autres dispositifs convenables peuvent être utilisés. La personne qualifiée dans le domaine ajustera les différentes conditions du processus et paramètres.

Le dispositif pulvérisant rotatif (centrifuge), par exemple, consiste en un assemblage d'un disque tournant avec des plateaux en forme radiale ou en courbe (arrondis) qui tournent à des vitesses élevées comprises entre 15 000 et 25 000 r.p.m. La solution est fournie à côté du centre et s'étale entre les deux plateaux et est ensuite accélérée à de grandes vitesses linéaires avant qu'elle soit jetée du disque sous forme de gouttelettes.

Dans la chambre de séchage, les gouttelettes, une fois en contact avec un courant de gaz chaud, perdent leurs humidités très rapidement même encore suspendues dans le gaz de séchage. Quand aucune restriction n'est placée dans le gaz utilisé pour sécher la solution pulvérisée, il est plus avantageux d'utiliser l'air, le gaz du nitrogène ou un gaz inerte, de préférence l'air et encore plus de préférence avec un contenu d'humidité résiduelle égal ou inférieur à 7000 p.p.m. le gaz est électriquement chauffé (5) et peut être introduit via un distributeur convenable.

Le courant de gaz chauffé peut circuler en même temps avec les gouttelettes, mais il serait aussi possible d'utiliser un contre-courant, un courant transversal ou autres types de courants.

La température d'entrée dans la chambre de séchage du pulvérisateur-sécheur variera avantageusement entre 165°C et 200°C, et plus favorablement entre 170°C et 200°C, de préférence entre 175°C et 120°C, et même plus préférablement entre 112°C et 115°C.

Afin de préparer une quantité du composé d'inclusion d'environ 10 kg, le processus de séchage par pulvérisation de l'invention est réalisé par l'application d'un taux d'alimentation en courant d'au moins 12 kg/h (approximativement 12 l/h). Pour une quantité supérieure, ce taux serait compris entre 12 kg/h et 200 tonne/h, de préférence entre 12 kg/h et 300 kg/h.

D'une manière similaire, le taux du courant du gaz de séchage est d'au moins 80 kg/h, de préférence 100 kg/h, plus préférablement 300 kg/h et encore plus préférablement d'au moins 600 kg/h.

Pour des quantités supérieures, le taux du courant de gaz serait entre 600 kg/h et 30 tonne/h.

Une fois les variations de températures d'entrée et de sortie sont définies par la présente invention, les autres paramètres du processus seront proprement et mutuellement ajustés par le personnel spécialisé dans le domaine sur la base de la taille du lot.

Dans l'exemple qui suit, pour un lot de 10 kg du 1 :2.5 PβCD, une température d'entrée entre 178°C et 182°C, un canule de 0.5 mm avec une pression de 21 bars, un courant d'alimentation de 12 kg/h (approximativement) et un taux de courant d'air de 600 kg/h sont utilisés pour atteindre les températures de sortie de 112°C -115°C.

La différence entre les températures d'entrée et de sortie est avantageusement comprise entre 45°C et 95°C, de préférence entre 65°C et 75°C.

La poudre est séchée et séparée du gaz d'humidité dans un cyclone (8) par une action centrifugeuse. Cette dernière est provoquée par l'augmentation de la vitesse du gaz une fois le mélange des particules de la poudre et le gaz pénètre dans le cyclone. Les particules denses de la poudre sont forcées vers les murs du cyclone le produit est collecté sous le cyclone dans un bateau (9) via un dispositif de décharge tel que la vanne rotative. Les particules les plus souples du gaz d'humidité sont aspirées par un aspirateur (10) à travers des tuyaux d'échappement.

Alternativement, la séparation peut être réalisée en utilisant un filtre moyen tel que la membrane moyenne, un filtre à fibres métalliques ou autres...

Dans le composé d'inclusion amorphe 1 :2.5 P β CD, obtenu par le processus de la présente invention, le piroxicam est complètement présent dans la forme ionique zwitter et peut être caractérisé par son spectre Raman, son modèle de diffraction X-ray de la poudre et son caractère thermal qui sont reportés dans l'application PC n. WO 03/105906.

Le spectre Raman, obtenu en conditionnant la poudre dans un récipient, montre que les sommets principaux dans le rang 1650-1000 cm^{-1} (précisément +/- 1 cm^{-1}) :

1613 cm^{-1} (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm) / 1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 123... (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w), 992 (w), 947 (brw).

Légende : sh = bras, s= fort; m= moyen; w= faible ; vw = très faible ; br = large ; brm = moyennement large ; faiblement large

La quantité de l'eau dans le 1 :2.5 P β CD obtenue par le processus de la présente invention peut être déterminée par la méthode de Karl-Fisher et doit être égale ou inférieure à 5% w/w, de préférence égale ou inférieure à 4% w/w. Puisque 1 :2.5 P β CD tend à absorber l'eau, la détermination doit être réalisée une fois le produit est obtenu et dans tous les cas après la protection de la pénétration de l'humidité.

La cinétique de la solubilisation du piroxicam du 1 :2.5 P β CD doit être déterminée selon la méthode de dispersion de la poudre reportée dans l'exemple 2 qui suit.

La concentration du piroxicam dissout pendant les 15 premières minutes sera favorablement égale ou supérieure à 0.4% w/v, de préférence égale ou supérieure à 0.5% w/v.

Le 1 :2.5 P β CD qui peut être obtenu par le processus de l'invention peut être favorablement utilisé pour préparer des compositions pharmaceutiques ayant des effets analgésiques, anti-inflammatoire et anti-rhumatisme, pour une administration par voie orale, de préférence sous

forme de comprimés, de comprimés effervescents ou sachets pour une administration par voie orale, de préférence sous forme de comprimés.

Les comprimés contiennent entre 50 mg et 200 mg du composé 1:2.5 P β CD par unité, de préférence 95.6 mg ou 191.2 mg (correspondant à 10 et 20 mg du piroxicam respectivement) dans le mélange avec les excipients adéquats tels que le lactose, crospovidone, glycolate d'amidon sodium, silicone, amidon et stéarate magnésium.

Les exemples suivants illustrent mieux l'invention :

Exemple 1 : Préparation du 1:2.5 P β CD par le séchage par pulvérisation.

Environ 50 l d'eau a été versée dans une cuve et chauffée à une température de 73°C-75°C.

8.6 kg (7.57 moles) du β -cyclodextrin, 1 kg (3.02 moles) du piroxicam et 1 kg de 28% du hydroxyde ammonium ont été ajoutés successivement, et le mélange est remué pendant 30 min. La solution a été filtrée en utilisant un filtre de 55 μ m et chargée dans un sécheur-pulvérisateur Niro. Les paramètres suivants du processus ont été utilisés, diamètre du canule : 0,5 mm ; pression du canule : 21 bars ; taux du courant d'air : 600 kg/h ; taux du courant d'alimentation : 12 kg/h (approximativement 12 l/h) ; température d'entrée : 182°C ; température de sortie : 113°C.

Le produit 1:2.5 P β CD dans sa forme de poudre, librement coulant, a été collecté sous le cyclone à travers une vanne rotative.

Le produit qui en résulte montre la courbe thermique et le spectre Raman reportés respectivement dans les figures 2 et 3, qui sont typiques au 1:2.5 P β CD où une réaction du composé d'inclusion a eu lieu et le piroxicam est présent sous la forme ionique zwitter. L'analyse par rayon X de la poudre montre que le modèle de diffraction diffus typique aux produits amorphe. Après l'analyse HPLC, aucune quantité significative des produits de dégradation du piroxicam n'a été détectée.

La quantité résiduelle de l'eau était de 3.8% w/w comme défini par la méthode de Karl Fisher.

Exemple 2 – Cinétique de la solubilisation du piroxicam de 1:2.5 P β CD préparé dans l'exemple 1

La cinétique de la solubilisation a été déterminée selon la méthode de dispersion de la poudre. Dans un appareil de test de dissolution Sotax A76, 250 ml de l'eau a été introduite et la température a été fixée à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Ensuite, 20 g du P β CD comme obtenu dans l'exemple 1, correspondant à environ 2 g de piroxicam, a été ajouté et la dispersion qui en résulte a été remuée à 125 r.p.m. Après 15 minutes, un aliquote de la solution a été retiré et filtré. La concentration du piroxicam dissout, mesurée par spectrophotométrie UV s'est avérée d'être de 0.5 g par 100 ml, c'ad 0.5% w/v.



REVENDEICATIONS :

1) Un processus pour la préparation du composé d'inclusion piroxicam- β -cyclodextrin 1 :2.5, comprenant les étapes suivantes :

- i) Dissolution du piroxicam β -cyclodextrin dans le ratio molaire de 1 à 2.5 dans l'eau chaude en présence du hydroxyde d'ammonium.
- ii) Alimentation de la solution aqueuse résultante dans la chambre de séchage du sécheur-pulvérisateur à travers un dispositif pulvérisant pour former des gouttelettes.
- iii) Introduire un courant de gaz de séchage dans la chambre de séchage pour former des particules de poudre
- iv) Séchage supplémentaire et séparation des particules de la poudre de l'humidité du gaz.

Caractérisés par le fait que dans l'étape iii) la température du gaz d'entrée (température d'entrée) est comprise entre 165°C et 200°C et que la température du gaz de séchage de la sortie (température de la sortie) est comprise entre 105°C et 130°C.

2) Un processus selon la réclamation 1 où le taux du courant d'alimentation de la solution de l'étape ii) est d'au moins 12 kg/h

3) Un processus selon la réclamation 1 et 2 où le taux du courant du gaz de séchage est d'au moins 600 kg/h

4) Un processus d'après aucune des réclamations de 1 à 3, caractérisé par le fait que la température d'entrée est comprise entre 175°C et 195°C.

5) Un processus d'après aucune des réclamations de 1 à 3, caractérisé par le fait que la température d'entrée est comprise entre 178°C et 182°C.

6) Un processus selon aucun des réclamations de 1 à 5, caractérisé par le fait que la température de la sortie est comprise entre 112°C et 115°C.



7) Un processus d'après aucune des réclamations 1-5, caractérisé par le fait que la température de la sortie est entre 112°C et 115°C.

8) Un processus d'après aucune des réclamations 1-7, caractérisé par le fait que le dispositif de pulvérisation est un pulvérisateur rotatif (centrifuge).

9) Un processus d'après aucune des réclamations 1-7, caractérisé par le fait que le dispositif de pulvérisation est un pulvérisateur de pression.

10) Un processus d'après aucune des réclamations précédentes où la séparation des particules dans l'étape iv) est effectuée dans un cyclone par une action centrifugeuse.

11) le composé d'inclusion A :2.5 piroxicam : β -cyclodextrine obtenu par le processus des réclamations / revendications 1 à 10 caractérisé par un contenu d'eau égal ou inférieur à 5% w/w et caractérisé aussi par une variation des sommets de spectre de 1650-1000 cm^{-1} (exactitude \pm cm^{-1})

1613 cm^{-1} (sh), 1593 (s), 1578 (sh), 1561 (w), 1525 (br), 1519 (br), 1464 (m), 1436 (m), 1394 (s), 1331 (brm) / 1306 (sh), 1280 (w), 1260 (w), 123... (w), 1217 (vw), 1186 (w), 1158 (m), 1119 (m), 1083 (w), 1053 (w), 1036 (w), 992 (w), 947 (brw).

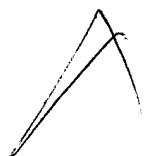
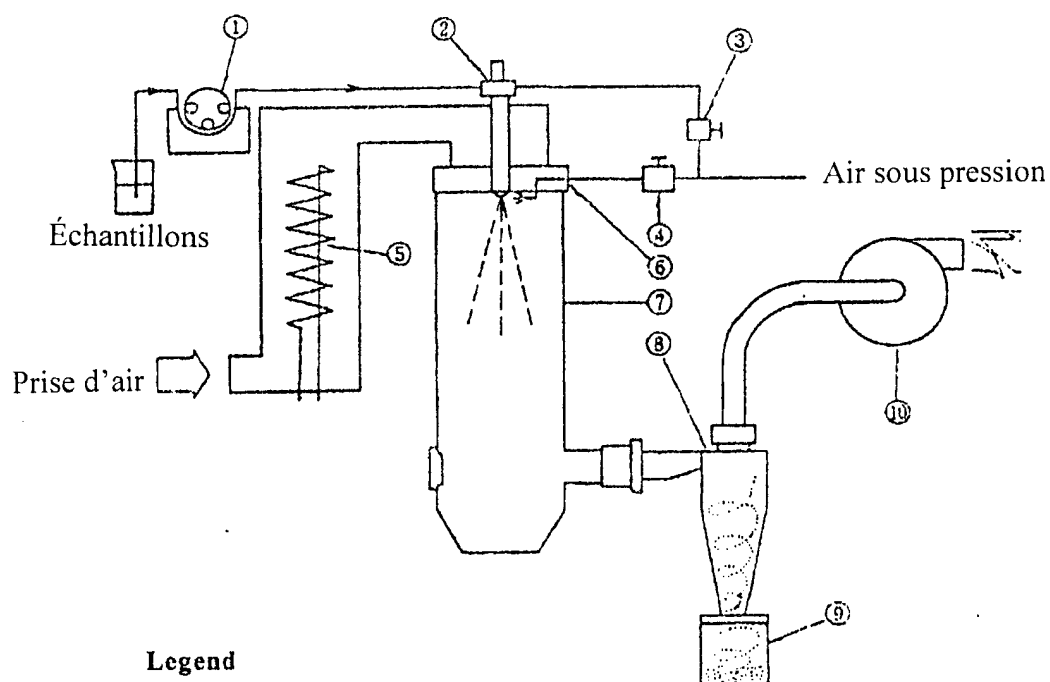


Planche 1/3

Figure 1 - Représentation schématique d'un appareil typique séchant en vapeur.



- 1 Pompe à liquide (fluide).
- 2 Dispositif de vaporisation.
- 3 Pointeau.
- 4 Distributeur électromagnétique.
- 5 Appareil de chauffage.
- 6 Distributeur
- 7 Chambre sécheur.
- 8 Cyclone.
- 9 Navire de produit.
- 10 Aspirateur.

Planche 2/3

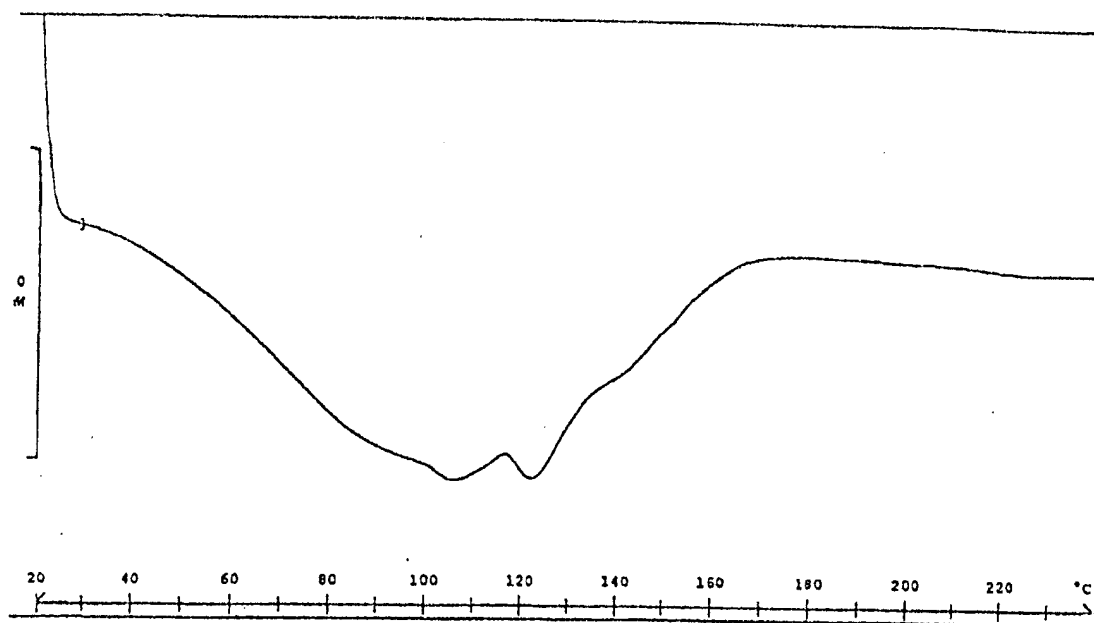


Figure 2: Courbe thermique de 1:2.5 P β CD obtenu avec le procès de l'invention

Planche 3/3

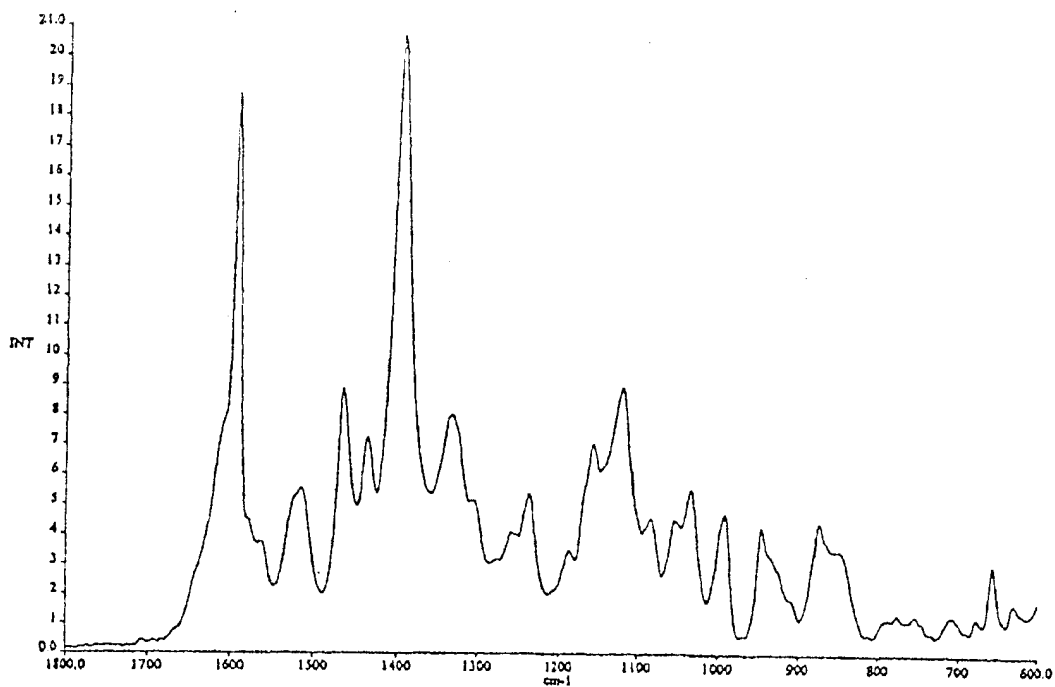


Figure 3 :

PIEDS Raman spectre de 1:2.5 obtenu avec le processus de l'invention dans la gamme de 1800-600 cm