
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7906232**

Nederland

⑲ **NL**

- ⑤4 **Vaste, uit een laminaat opgebouwde farmaceutische preparaten.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61K9/70.
- ⑦1 **Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.**
- ⑦4 **Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.**

-
- ②1 **Aanvraag Nr. 7906232.**
- ②2 **Ingediend 15 augustus 1979.**
- ③2 **Voorrang vanaf 21 augustus 1978.**
- ③3 **Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).**
- ③1 **Nummer van de voorrangsaanvraag: 935274 .**
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 **Ter inzage gelegd 25 februari 1980.**

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
Bazel, Zwitserland.

Vaste, uit een laminaat opgebouwde, farmaceutische preparaten.

De uitvinding heeft betrekking op vaste farmaceutische preparaten in de vorm van doseringseenheden opgebouwd uit laminaaten van een veelvoud van lagen van eetbare therapeutisch inerte vliezen.

- 5 De toepassing van verschillende papiersamenstellingen als substraten voor het innemen van een geneesmiddel is bekend. Bijvoorbeeld zijn farmaceutische doseringsvormen bekend die bereid worden door een matrix die een geneesmiddel bevat af te zetten op een substraat dat kan bestaan uit een papiersamenstelling en daarna het
- 10 beklede substraat spiraalvormig op te rollen, b.v. op de wijze van een Zwitserse rol. Het is tevens bekend dat specifieke papiersamenstellingen bruikbaar zijn voor de bereiding van vaste eenheidsdoseringsvormen waarin een fijnverdeeld geneesmiddel op het oppervlak van een of meer vliezen van papier of van een polymere samenstelling wordt
- 15 aangebracht, en de van geneesmiddel voorziene vliezen worden verwerkt tot een oraal inneembare, farmaceutisch en cosmetisch aanvaardbare, eenheid die zodanig is afgedicht dat geen geneesmiddel blootligt. Een werkwijze voor het vormen van een dergelijke vaste doseringseenheid bestaat uit het verwerken van een stapeling eetbare vliezen, b.v. 20
- 20 of meer, tot een doseringsvormeenheid door alleen de randen te lamineren. Na innemen breken de gelamineerde randen waardoor de stapeling vliezen uit elkaar valt en wordt verspreid. Wanneer dit plaats vindt komt het fijnverdeelde geneesmiddel dat ten minste op één van de vellen van het vlies is aangebracht vrij voor absorptie. In verband met
- 25 het aantal vellen dat in een laminaat wordt toegepast is het voor absorptie beschikbare oppervlak van een op dergelijke wijze gevormde doseereenheid zeer groot vergeleken met de op gebruikelijke wijze gevormde doseereenheden.

De uitvinding is gericht op een verbeterde vaste farma-

ceutische doseringsvormeenheid omvattende een laminaat samengesteld uit een veelvoud van lagen van een eetbaar, therapeutisch inert vlies, waarbij op tenminste één van de lagen één of meer geneesmiddelen op één of meer oppervlakken zijn aangebracht, welke lagen van het

5 vlies in het laminaat zodanig zijn gerangschikt, dat nagenoeg geen geneesmiddel op een uitwendig oppervlak daarvan aanwezig is, welk laminaat alleen aan de randen wordt afgedicht om het geneesmiddel volledig op te sluiten.

Volgens de uitvinding is gevonden dat een bepaalde

10 papiersamenstelling, die tot dusverre niet voor de bereiding van dergelijke eenheidsdoseringsvormen is voorgesteld, onverwacht gunstige eigenschappen bezit bij gebruik in de vorm van één of meer vellen in de, aan de randen afgedichte, laminaat-eenheidsdoseringsvorm. Meer in het bijzonder omvat de verbetering het in genoemd laminaat opnemen

15 van tenminste één vlies van een verbeterde papiersamenstelling gevormd uit een waterige alcoholische vezelachtige suspensie, die in wezen bestaat uit wateroplosbare carboxymethylcellulose-vezels en wateronoplosbare, in water opzwellbare, verknoopte carboxymethylcellulosevezels, welk vlies daardoor is gekenmerkt, dat het niet meer dan

20 voor 20% in water oplosbaar is.

De papiervliezen toegepast voor de bereiding van aan de randen afgedichte gelamineerde eenheidsdoseringsvormen volgens de uitvinding alsmede een werkwijze ter bereiding daarvan, worden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.826.711. Materialen bruikbaar voor de bereiding van de papiervliezen worden beschreven in de

25 Amerikaanse octrooischriften 3.589.364, 3.687.031 en 3.379.720. De beschreven papiervliezen zijn samenhangende vellen van tenminste gedeeltelijk wateroplosbare en in water opzwellbare vezels van cellulosederivaten, zoals natriumcarboxymethylcellulose, met natte epichloorhydrine-

30 verknoopte natriumcarboxymethylcellulose of natriumcarboxymethylcellulose verknoopt volgens andere middelen, als beschreven in de genoemde octrooischriften. Voor de uitvoering van de uitvinding is het kritisch dat de eindvellen niet meer dan voor ongeveer 20 gew.% oplosbaar zijn in water, bij voorkeur voor ongeveer 2 - 10 gew.%. Deze beperking van de wateroplosbare vezels ten opzichte van de in water op-

35

zwekbare vezels is kritisch voor de werking van de papiervellen in de doseringsvormen zoals hierna zal worden beschreven.

De beoogde papiervliezen worden bereid met de materialen en volgens de werkwijzen als beschreven in de voornoemde octrooi-schriften. Deze werkwijze omvat in het algemeen het vormen van een suspensie van de vezels met een consistentie van 0,5 - 3 gew.% in een waterig organisch suspensiemedium, zoals water/methanol, dat ongeveer 32 - 50 gew.% water bevat, het vormen van een vezelachtig vel uit de dispersie op een filtermedium, het wassen van het vel in 2 - 5 stappen door alcoholverdringingswassing waarbij het watergehalte van het vel geleidelijk wordt verlaagd tot ongeveer 0,02 - 0,5 gew.dln water per dl carboxymethylcellulosevezel, waarna de verkregen vellen worden gedroogd. De vliezen dienen van uniforme dikte en breedte te zijn. In het algemeen dient het vlies ongeveer 0,025 - 0,64 mm, bij voorkeur ongeveer 0,076 - 0,305 mm dik te zijn. De breedte van het vlies kan elke geschikte afmeting zijn, b.v. 30 cm. De breedte van het vlies kan worden aangepast aan de bepaalde te gebruiken installatie. Eveneens is de lengte van het vlies niet kritisch. Aangezien met de beoogde eenheidsdoseringsvormen een hoge produktiesnelheid mogelijk is worden vliezen geschikt in grote hoeveelheden bereid, b.v. 500 m of meer en opgeslagen b.v. op kernen of spoelen.

De verbeterde aan de rand afgedichte laminaten van de uitvinding worden gevormd volgens de werkwijzen beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.029.758. B.v. kan een geschikte stapeling vliezen continu door een paar verhitte heen en weer bewegende matrijsschalen worden geleid die gelijktijdig uit de bewegende stapeling de doseringseenheden vormen, afdichten en afsnijden.

De vliesschapeling in het beoogde laminaat kan in hoofdzaak bestaan uit vellen van eetbaar polymeer materiaal, vellen van eetbaar papier of gelijke mengsels daarvan. De eetbare polymere vliezen worden gevormd uit een samenstelling die in het algemeen omvat:

a) een of meer organische filmvormers, d.w.z. in de techniek bekende, niet-giftige filmvormers zoals b.v. natuurlijke en chemisch gemodificeerde zetmelen en dextrinen, cellulosederivaten zoals

hydroxypropylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose en dergelijke, andere polysacchariden, zoals pectine, acacia en dergelijke, synthetische stoffen zoals polyvinylpyrrolidon, polyvinylalcohol en dergelijke. Filmvormers die de voorkeur hebben zijn hydroxy-propylcellulose en

5 natriumcarboxymethylcellulose;

b) een of meer weekmakers die bekend zijn in de farmaceutische techniek, zoals glycerol, polysorbaten, bepaalde mengsels van mono- en diglyceriden van verzadigde vetzuren en dergelijke;

c) modificatiemiddelen, d.w.z. ingrediënten die voor
10 bepaalde samenstellingen facultatief zijn, zoals desintegratiemiddelen, verdunningsmiddelen, pigmenten en dergelijke; alsmede een of meer vluchtige oplosmiddelen, b.v. water, lagere alkanolen zoals methanol en ethanol en dergelijke.

De polymere samenstellingen bevatten ongeveer 5
15 gew.% - 95 gew.%, bij voorkeur 40 gew.% - 90 gew.% filmvormend middel, ongeveer 1 - 60 gew.%, bij voorkeur 10 - 50 gew.% weekmaker en ongeveer 0 - 40 gew.% van de modificatiemiddelen, b.v. een desintegratiemiddel.

De eetbare papiervliezen anders dan die welke hier
20 worden beoogd, worden gevormd uit een samenstelling die in het algemeen omvat:

a) een of meer vezelhoudende materialen, zoals b.v. katoen, linnencellulose, getextureerde plantaardige proteïnen, bij voorkeur hard hout- of zacht houtvezels of mengsels daarvan;

25 b) een of meer niet-vezelhoudende modificatiemiddelen, b.v. ingrediënten die bij bepaalde samenstellingen facultatief zijn, zoals organische filmvormers als boven vermeld, desintegratiemiddelen, verdunningsmiddelen en dergelijke; en

c) een vluchtig oplosmiddel b.v. water, een lagere alcohol, zoals methanol, ethanol, isopropanol en dergelijke.
30

Papiersamenstellingen die de voorkeur hebben omvatten ongeveer 70 - 99 gew.%, bij voorkeur 90 - 96 gew.% vezels, ongeveer 1 - 30 gew.%, bij voorkeur 4 - 10 gew.% van een bindmiddel/desintegratiemiddel, zoals b.v. hydroxypropylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidon en dergelijke, en ongeveer 0 - 5
35

gew.%, bij voorkeur 0 - 2 gew.% van een eetbaar oppervlakactief middel, zoals b.v. polysorbaat 80, dioctylnatriumsulfosuccinaat en dergelijke.

De papiervliezen worden gevormd volgens gebruikelijke methoden en met gebruikelijke inrichtingen zoals b.v. een Fourdrinier-papiermachine. De polymere vliezen worden tevens gevormd volgens gebruikelijke methoden zoals gieten op een geschikt substraat, zoals Mylar, roestvrij staal, lospapier en dergelijke gevolgd door drogen. De polymere vliezen kunnen tevens worden gevormd door gebruikelijke extrusietechnieken wanneer de filmvormende component voor dergelijke technieken geschikt is, b.v. hydroxypropylcellulose.

De verbeterde papiervellen die toegepast worden in de aan de randen afgedichte gelamineerde farmaceutische eenheidsdoseringsvormen volgens de uitvinding hebben het verrassende effect, dat de randen van de doseringsvorm door toepassing van warmte en druk worden afgedicht en toch de eenheidsdoseringsvormen in de maag worden gelamineerd. De eigenschap van de onderhavige papiervellen dat zij functioneren als delamineringsvellen en derhalve de eenheidsdoseringsvormen, waarin zij aanwezig zijn, in de maag doen uiteenvallen, kan worden bestuurd door de fysische eigenschappen van de vellen te wijzigen. Derhalve kan de eigenschap van vellen van identieke chemische samenstelling te fungeren als delamineringsmiddelen worden gewijzigd door technieken zoals kalanderen, basisgewichtsregeling of andere methoden die in de papiertechniek bekend zijn. Met behulp van deze technieken kan men de dichtheid van de vellen regelen.

Fig. 1 is een grafiek die de desintegratietijd van enkele vellen van de papiersamenstelling van de uitvinding weergeeft als functie van de dichtheid van het vel;

fig. 2 stelt een grafiek voor die het percentage desintegratie van afzonderlijke vellen van de papiersamenstelling van de uitvinding in 10 seconden weergeeft als functie van de op het vel uitgeceefde druk;

fig. 3 geeft een grafiek aan waarin de blijvende verandering van de dikte in afzonderlijke vellen van de papiersamenstelling volgens de uitvinding als functie van de op het vel uitgeceefde

druk wordt weergegeven.

Zoals blijkt uit fig. 1 kan men de mate van desintegratie van de in de uitvinding toegepaste verknoopte carboxymethylcellosevellen regelen door de dichtheid van het vel in te stellen. Het
5 blijkt verder uit fig. 2 dat de desintegratiesnelheid van het vel tevens afhankelijk is van de druk in de kalenderstapeling. Uit fig. 3 is waar te nemen dat de dikte van het vel kan worden berekend uit het log normaal effect van de druk, die gemakkelijk in veldichtheid omrekenbaar is.

10 Wanneer gebruikelijk, niet-behandeld, papier in een aan de rand afgedichte gelamineerde farmaceutische eenheidsdoseringsvorm als hierin beoogd, wordt opgenomen met behulp van warmte en druk onder toepassing van verhitte matrijzen, waarbij gelijktijdig een
15 veelvoud van eenheidsdoseringsvormen wordt gevormd, verkrijgt men in vele gevallen geen samenhangende eenheden. Vele eenheidsdoseringsvormen vertonen splijting of scheuring van de rand, b.v. bij transport. De invoering van tussen ongeveer 2 en 15 lagen verknoopt carboxymethylcellulosepapier als hierin beschreven in dergelijke eenheidsdoseringsvormen geeft een aanmerkelijke toename van het aantal gevormde
20 samenhangende doseringseenheden en vermindert of elimineert het ontstaan van gespleten randen in de gereede doseringsvormeenheden.

De bovenbeschreven tweeledige functies worden als onverwacht beschouwd temeer daar het produkt gemaakt volgens de werkwijze beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.826.711, d.w.z.
25 een samenhangende vezelachtig velprodukt gevormd uit een waterige alcoholische vezelhoudende suspensie bestaande uit tenminste gedeeltelijk wateroplosbaar en wateropzwelbare carboxymethylcellulosevezels, die een maaleigenschap heeft als gedefinieerd in voornoemd octrooischrift, van ongeveer 0,1 - 30 en een wateroplosbaarheid niet groter
30 dan 20% niet in staat is tot nauwkeurige zwellings en desintegratie als functie van de dichtheid van het vel. Tevens wordt het als onverwacht beschouwd dat, zoals is gevonden, stapelingen van dit papier aan de randen kunnen worden afgedicht door toepassing van warmte en druk. Volgens de uitvinding is gevonden dat dergelijke vellen in feite
35 te niet alleen zichzelf afdichten maar tevens lagen van gebruikelijk

papier, en in feite bij de zure omstandigheden van de maag opzwellen en desintegreren, en dat de opzwellende en desintegratie-eigenschappen na de bereiding instelbaar zijn door fysische verandering van het vel. Er is verder onverwacht gevonden, dat aan de rand afgedichte lamina-
 5 ten, zoals hierin beschreven, die dergelijke vellen bevatten, breken, waardoor het daarin aanwezig geneesmiddel aanzienlijk sneller voor absorptie beschikbaar komt dan bij soortgelijke eenheidsdoseringsvormen, waarin deze vellen niet aanwezig zijn. De eigenschap van de vellen uiteen te vallen kan worden ingesteld door de druk op het vel te
 10 regelen waardoor het geneesmiddel met elk gewenst afgiftesnelheidspatroon uit de eenheidsdoseringsvormen kan worden vrijgemaakt.

Twee verschillende organismen worden becoogd voor het regelen van de afgiftesnelheid van het geneesmiddel uit de aan de randen afgedichte gelamineerde eenheidsdoseringsvormen van de uitvinding.
 15 De eerste hiervan is de toepassing van verbeterde carboxymethylcellulosepapiervellen als hierin beschreven als middel voor het scheiden van de met geneesmiddel voorziene vellen van de massa van de aan de randen afgedichte laminaten. In een dergelijk geval zal het geneesmiddel worden aangebracht op vellen van gebruikelijk papier. In de maag
 20 fungeren de vellen van de verbeterde papiersamenstelling als delamineringsmiddel van de eenheidsdoseringsvorm. In de tweede methode wordt gebruik gemaakt van de verbeterde papiersamenstellingsvellen in de vorm van zowel delaminerings- als desintegratiemiddelen. In dat geval wordt het geneesmiddel aangebracht op de verbeterde papiersamenstellingsvellen, d.w.z. het vel dient als substraat voor het geneesmiddel.
 25 De met het geneesmiddel voorziene vellen worden in de eenheidsdoseringsvorm gescheiden door vellen van onbeladen, gebruikelijk papier.

Er is nu volgens de uitvinding gevonden, dat de hierin beschreven laminaten die in het algemeen 5 - 60 vellen, bij voor-
 30 keur 8 - 32 vellen, bevatten de hierin beschreven verbeterde vellen dienen te bevatten in een verhouding van tenminste één verbeterd vel op elk met geneesmiddel beladen vel in het laminaat, ongeacht of de andere vellen al of niet van papier of van een polymere samenstelling zijn. Hoewel het in theorie mogelijk is het laminaat volledig samen te
 35 stellen uit dergelijke verbeterde vellen, is in het algemeen in het

laminaat de maximale hoeveelheid één verbeterd vel op elk met genees-
 middel voorzien vel. De verbeterde vellen kunnen willekeurig door het
 laminaat worden verspreid, bij voorkeur worden zij echter gelijkma-
 tig verspreid. De verbeterde vellen kunnen al of niet daarop aange-
 5 bracht geneesmiddel bevatten zoals beschreven in het Amerikaanse oc-
 trooischrift 4.029.758. Als afdichtlaag kunnen ongeveer 1 - 20 vellen,
 bij voorkeur 3 - 8 vellen van het verbeterde papier worden gebruikt.
 Het opnemen van deze vellen in de eenheidsdoseringsvormen van de uit-
 vinding vermindert aanzienlijk de delaminering en/of de randsplitsing
 10 bij opslag of vervoer.

Bij toepassing van de verbeterde vellen als hierin
 beschreven in eenheidsdoseringsvormen bestaande uit aan de rand afge-
 dichte laminaten, is het mogelijk zowel de snelheid als gelijkmatig-
 heid van afgifte van het geneesmiddel uit dergelijke eenheidsdose-
 15 ringsvormen in de maag te verbeteren.

Voorbeeld I

Aan de rand afgedichte eenheidsdoseringsvormen werden
 bereid door 20 vellen van verschillende papiervliezen op tg stapelen
 als hierna vermeld en deze te behandelen met heen- en weer bewegendé
 20 verhitte matrijzen bij een overdruk van 910 bar.

Bekledingslaag

Verknoopte CMC-laag

Met medicijnvoorziene laag

Verknoopte CMC-laag

25 Afdichtlagen (12)

Verknoopte CMC-laag

Met medecijn voorziene lagen

Verknoopte CMC-laag

Bekledingslaag

30 De bekledingslaag omvat een vlies van een gebruike-
 lijke papiersamenstelling geïmpregneerd met 5 gew.% natriumcarboxy-
 methylcellulose. De met geneesmiddel voorziene lagen bestonden uit
 vliezen van gebruikelijke papiersamenstelling die droog waren bekleed
 met chloordiazepoxyde. De afdichtlagen bestonden uit vliezen van ge-
 35 bruikelijke papiersamenstelling geïmpregneerd met hydroxypropylcellu-

lose.

- In de voornoemde laminering functioneerde de verknoopte CMC-laag als delamineringsmiddel voor de met geneesmiddel voorziene lagen van de afdichtvellen in de maag, d.w.z. kunstmatige maag-
5 vloeistof.

Voorbeeld II

Volgens de procedure beschreven in voorbeeld I werden aan de rand afgedichte eenheidsdoseringsvormen uit de volgende vliesstapelingen gevormd:

- 10 bekledingslaag
 verknoopte CMC-laag voorzien van medicijn
 niet-desintegrerende vulstoflaag
 verknoopte CMC-laag voorzien van medicijn
 niet-desintegrerende vulstoflaag
 15 afdichtende lagen (10)
 niet-desintegrerende vulstoflaag
 verknoopte CMC-laag voorzien van medicijn
 niet-desintegrerende vulstoflaag
 verknoopte CMC-laag voorzien van medicijn
 20 bekledingslaag.

Het toegepaste medicijn was chloordiazepoxyde. De niet-desintegrerende vulstoflaag bestond uit een gebruikelijk vlies van cellulosevezels. De verknoopte CMC-laag functioneerde in het laminaat zowel als substraat en als delamineringslaag.

25 Voorbeeld III

Volgens de procedure van voorbeeld I werden aan de rand afgedichte doseringsvormen verkregen uit de volgende vliesstapelingslaag:

- bekledingslaag
 30 verknoopte CMC-laag
 met medicijn voorziene laag
 verknoopte CMC-laag
 niet-desintegrerende vulstoflaag
 verknoopte CMC-lagen (10)
 35 niet-desintegrerende vulstoflaag

790 62 32

verknoopte CMC-laag
met medicijn voorziene laag
verknoopte CMC-laag
bekledingslaag.

- 5 In deze laminering functioneerden de tien inwendige verknoopte CMC-lagen als afdichtmiddelen voor de eenheidsdoseringsvorm terwijl de verspreide, verknoopte CMC-lagen functioneerden als delamineringsmiddel voor de eenheidsdoseringsvorm.

C O N C L U S I E S

=====

1. Vaste farmaceutische eenheidsdoseringsvorm omvattende een laminaat samengesteld uit een veelvoud van lagen van een eetbaar, therapeutisch inert vlies, waarbij tenminste één van deze lagen een of meer geneesmiddel aangebracht op een of meer oppervlakken daarvan
5 bevat, welke lagen van het vlies in het laminaat zodanig zijn gerangschikt, dat nagenoeg geen geneesmiddel is aangebracht op het uitwendige oppervlak daarvan, welk laminaat alleen aan de randen is afgedicht om het geneesmiddel volledig op te sluiten, met het kenmerk, dat in het laminaat tenminste één vlies van een verbeterde papier-
10 samenstelling wordt opgenomen, gevormd uit een waterige alcoholische vezelhoudende suspensie, in wezen bestaande uit water-oplosbare carboxymethylcellulosevezels en water-onoplosbare, in water opzwelbare, verknoopte carboxymethylcellulosevezels, welk vlies niet meer dan voor 20% in water oplosbaar is.
- 15 2. Laminaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat op elke 1 - 3 lagen vlies, waarop een geneesmiddel is aangebracht, in het laminaat één laag van het verbeterde vlies aanwezig is.
3. Laminaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat er twee lagen van het verbeterde vlies op elk vlies, op het oppervlak
20 waarvan een medicijn is aangebracht, aanwezig is.

7906232

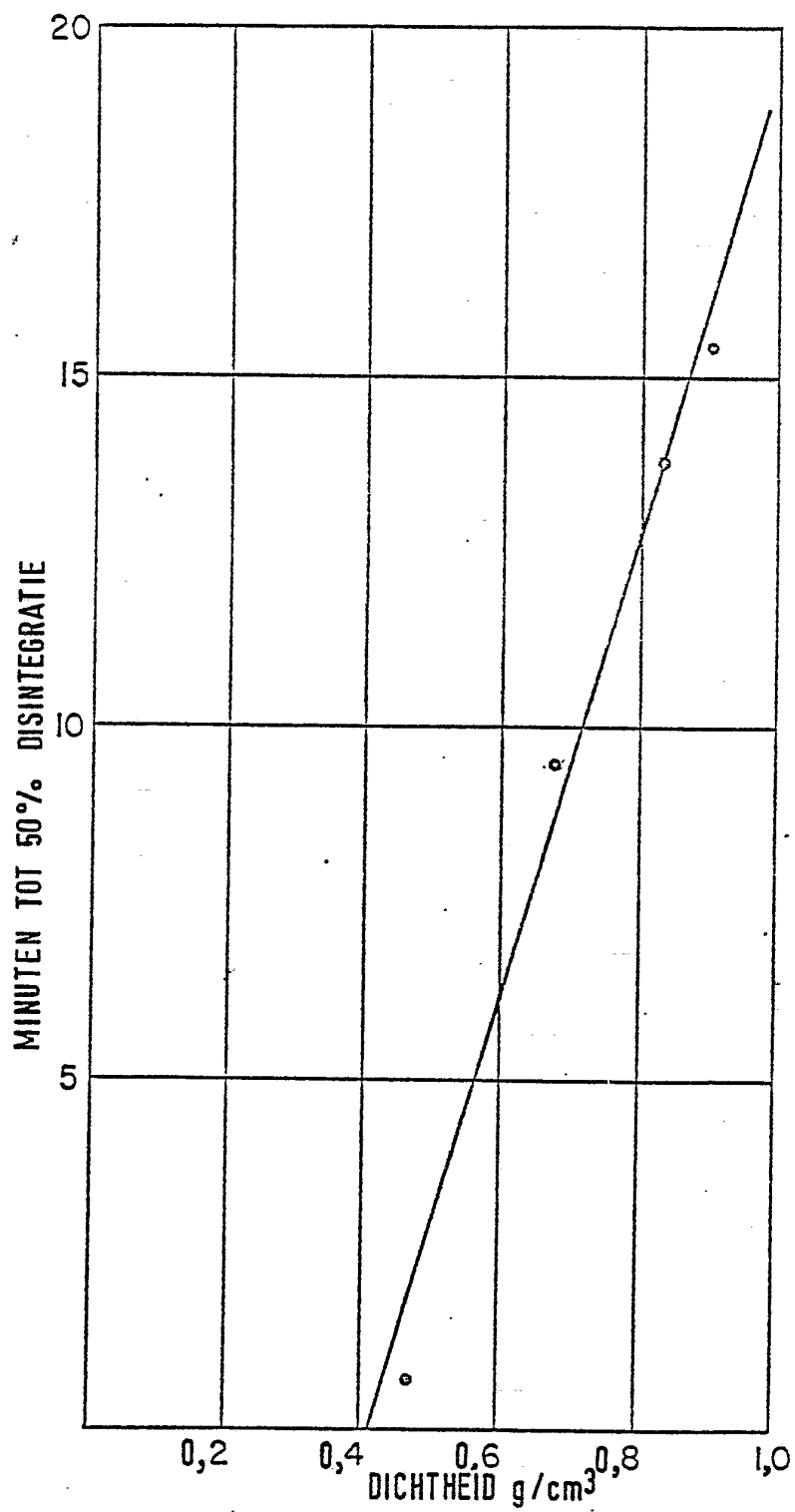


FIG. 1

790 62 32

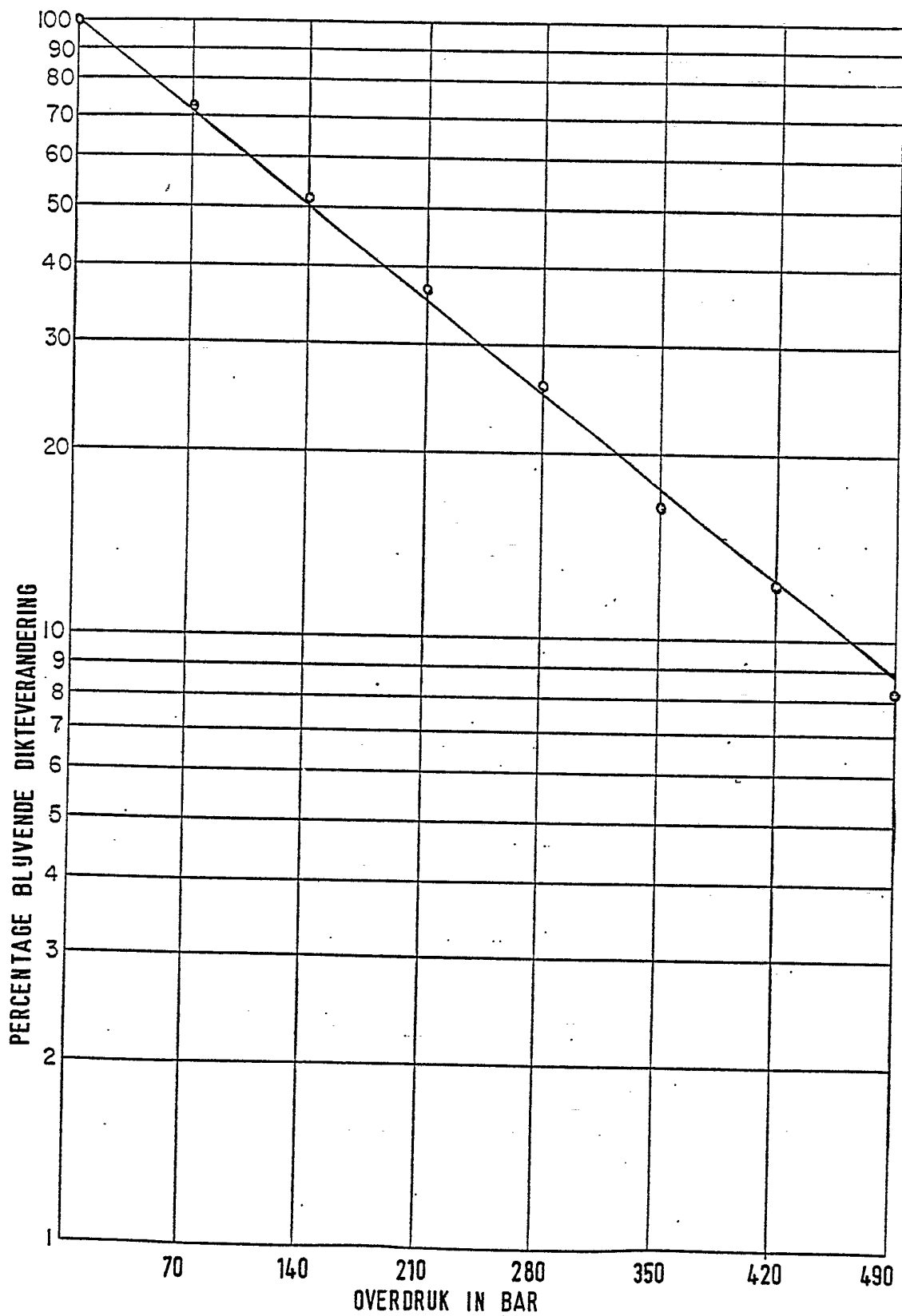


FIG. 3

790 62 32