
Octrooiraad



⑫A **Terinzagelegging** ⑪ **9100467**

Nederland

⑲ **NL**

- ⑤4 **Korrelvormig farmaceutisch preparaat.**
- ⑤1 Int.Cl.⁵: A61K9/52.
- ⑦1 Aanvrager: Warner-Lambert Company te Morris Plains, New Jersey, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.C. de Bruijn c.s.
Nederlandsch Octrooibureau
Scheveningseweg 82
2517 KZ 's-Gravenhage.
- ⑦2 Uitvinder(s): Isaac Ghebre-Sellassie te Stanhope, New Jersey, Ver. St. v. Am.
Uma Iyer te Mendham, New Jersey, Ver. St. v. Am.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 9100467.
- ②2 Ingediend 15 maart 1991.
- ③2 Voorrang ingeroepen vanaf 15 maart 1990.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 494206.
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1991.

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

UITTREKSEL

Farmaceutisch preparaat dat micropellets van geneesmiddel omvat, waarbij de micropellets in grootte variëren van 170 micron tot 750 micron
5 en is voorzien van een bekleding voor de geregelde afgifte van het geneesmiddel, zoals ethylcellulose, en eventueel een toplaag, bijvoorbeeld van hydroxypropylcellulose.

Het preparaat omvat een kernmateriaal met een doorsnede van 70-150 micrometer en kan een suiker zijn zoals lactose of sucrose.

Korrelvormig farmaceutisch preparaat

De uitvinding heeft betrekking op geneesmiddel-preparaten in de vorm van micropellets met een bekleding die de afgifte van het geneesmiddel reguleert, alsmede op een werkwijze voor het bereiden van de micropellets.

Micropellets van geneesmiddelen zijn al lang bekend in de farmaceutische industrie en begonnen reeds in de vijftiger jaren populariteit te verkrijgen als orale toedieningsvorm. De meest gangbare wijzen voor het vervaardigen van pellets zijn de extrusie/sferonisatiemethode, de oplossing/suspensielaag-vormende methode en de poederlaag vormende methode. De grootte van een gebruikelijke pellet voor orale toediening bedraagt 0,5 mm tot 1,5 mm en is gedeeltelijk afhankelijk van de methode die wordt gebruikt. De methode die wordt toegepast in de onderhavige uitvinding is die van oplossing/suspensielaagvorming en levert pellets die aanzienlijk kleiner zijn dan de pellets die tegenwoordig gewoonlijk door de industrie worden vervaardigd. De grootte van de micropellets volgens de uitvinding maakt deze doseringsvorm voor geneesmiddelen werkzamer en eenvoudiger oraal toe te dienen.

In het op 15 juli 1986 gepubliceerde Amerikaanse octrooischrift 4.600.645 wordt het met ethylcellulose bekleden van geneesmiddelpellets van bijvoorbeeld difenhydramine en het daarop aanbrengen van een toplaag van hydroxypropylmethylcellulose beschreven. De grootte van de geneesmiddelpellet wordt niet aangeduid.

In het op 6 mei 1986 gepubliceerde Amerikaanse octrooischrift 4.587.118 worden micropellets beschreven die zijn vervaardigd door het bekleden van suikerzakkristallen (60/80 mesh) met gemicroniseerd theofylline waarop een buitenbekleding voor continue afgifte wordt gesproeid, welke bekleding een mengsel van ethylcellulose (70-90%) en hydroxypropylcellulose (10-30%) omvat. De micropellets worden in een capsule gebracht die gemakkelijk te openen is zodat de micropellets op eten kunnen worden gestrooid.

In het op 2 april 1985 gepubliceerde Amerikaanse octrooischrift 4.508.702 wordt een formulering met de eigenschap van continue afgifte beschreven welke formulering aspirinezakkristallen (30 tot 60 mesh) omvat, die met een polymeerbekleding van ethylcellulose en hydroxypropylcellulose in een gewichtsverhouding van 2,5:1 tot 15:1 en bij voorkeur 8:2 zijn bekleed. De beklede aspirine is opgenomen in een capsule of afgesloten zakje die het mogelijk maakt de aspirine op eten of in drank

9100467.

te strooien.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.786.509 van 22 november 1988 worden micropellets met de eigenschap van continue afgifte beschreven die zijn vervaardigd door een suikerzaaikristal (60-80 mesh) te bekleden met theofylline in gemicroniseerde vorm en een bekleding van ethylcellulose aan te brengen. De micropellets worden in capsules gebracht en vervolgens uit de capsules over eten gestrooid voor orale toediening.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.524.060 van 18 juni 1985 worden pellets van indoramine beschreven die met ethylcellulose en een polymeer gekozen uit onderandere hydroxypropylmethylecellulose zijn bekleed.

In het Amerikaanse octrooischrift 4.623.588 van 18 november 1986 worden micropellets beschreven die bruikbaar zijn voor orale of parenterale toediening en kleiner zijn dan 1.000 micrometer, b.v. 50 tot 100 micrometer, waarbij de micropellet geneesmiddel omvat dat is afgezet op een kern van samengesteld polymeer en een bekleding heeft van bijvoorbeeld ethylcellulose of een ander materiaal dat de afgifte van het geneesmiddel beïnvloedt.

De uitvinding levert een farmaceutisch preparaat dat micropellets van geneesmiddel omvat, waarbij de pellet een grootte heeft tussen 170 en 750 micrometer en waarbij elke micropellet is voorzien van een afgifte regelende bekleding.

De uitvinding levert een preparaat voor orale dosering in de vorm van beklede micropellets geneesmiddel, waarbij het geneesmiddel een werkzame stof is die gewoonlijk in lage doseringshoeveelheden wordt toegediend. Voorbeelden zijn bronchodilatoren zoals procaterol of theofylline, antihistaminen zoals difenhydramine en terfenadine, antibiotica zoals doxycyclinehydraat, anti-infectiemiddelen zoals minocycline-HCl en cardioactieve middelen zoals digoxine.

De actieve bestanddelen worden toegediend in de hoeveelheden die gewoonlijk bij orale toediening worden aangeraden. Zo wordt caterol bijvoorbeeld toegediend in een dagelijkse dosering van 100 µg BID; theofylline in een hoeveelheid van 400 mg; difenhydramine in een hoeveelheid van 25 mg TID; terfenadine in een hoeveelheid van 60 mg BID enz..

Zoals blijkt uit het volgende biedt de uitvinding diverse voordelen boven de momenteel beschikbare preparaten. De geneesmiddeldeeltjes volgens de onderhavige preparaten, die gecomplexeerd zijn met ionuitwisselingsharsen, zijn omsloten door een functioneel membraan. De beklede micropellet met geneesmiddel is gesuspendeerd in een drager die volledig vrij is van ionen. Verder wordt de afgifte van het geneesmiddel geacti-

9100467.

veerd wanneer de ingenomen dosis in contact komt met concurrerende ionen die het gebonden geneesmiddel verdringen. Eveneens spelen bij de afgifte dissociatie en diffusie een rol.

De beklede micropellets volgens de uitvinding zijn bestemd om te worden toegediend door een eenheidsdosering van het werkzame bestanddeel op vaste etenswaren of door een eenheidsdosering van het werkzame bestanddeel in een drank te strooien. Men kan een hoeveelheid die overeenkomt met een eenheidsdosering van het te strooien preparaat uit een grotere preparaathouder afmeten, maar voor de veiligheid en het gemak van het toedienen van een uniforme doseringshoeveelheid worden de beklede micropellets bij voorkeur verpakt in een eenvoudig te openen houder zoals een afgesloten zakje of een capsule die gemakkelijk kan worden geopend, zodat verdeling van de eenheidsdosering van de micropellets die aan drank of eten moeten worden toegevoegd, mogelijk wordt. Dergelijke capsules en zakjes zijn algemeen bekend en gemakkelijk beschikbaar voor de industrie voor gebruik bij verpakking van het geneesmiddelpreparaat.

De micropellets volgens de uitvinding worden vervaardigd door lagen te vormen van een oplossing of suspensie van het werkzame bestanddeel op uitgangsdeeltjes, d.w.z. een kernmateriaal. Daarna wordt de uiteindelijke micropellet bekleed met een functionele laag voor het verkrijgen van de vereiste afgifte-eigenschappen. De uitgangsdeeltjes of entkristallen kunnen elk vrijstromend niet kruimelig korrelachtig materiaal zijn, bijvoorbeeld een suiker zoals sucrose of lactose, of kunnen kristallen van het werkzame bestanddeel zijn die als entkristallen dienen. Naast het werkzame bestanddeel of geneesmiddel kan de samenstelling een bindmiddel omvatten, dat de hechting van het geneesmiddel aan de entkristallen bevordert, anti-adhesiemiddelen die agglomeratie tijdens het laagvormende proces voorkomen of minimaliseren en andere bestanddelen zoals oppervlakte-actieve middelen, buffers, kleurmiddelen of smaakmiddelen die afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van het werkzame bestanddeel wenselijk kunnen zijn. De grootte van de uitgangsdeeltjes en de totale hoeveelheid van de vaste stoffen in de laagvormende samenvatting bepalen de grootte van de uiteindelijke micropellets.

Zoals hierboven is aangeduid is een bijzonder kenmerk van de uitvinding de grootte van de uiteindelijke beklede micropellets van 170-750 μm . De grootte van uitgangsdeeltjes kan variëren van 10-500 micrometer en is bij voorkeur van 50-250 μm en met bijzondere voorkeur 70-150 μm . De zaai-kristallen zijn bij voorkeur lactosekorrels of deeltjes van het te bereiden werkzame bestanddeel maar andere vrij stromende materialen met de

gewenste vorm en oppervlakte-eigenschappen kunnen volgens de uitvinding eveneens worden toegepast.

Het werkzame bestanddeel wordt aangebracht door de uitgangsideeltjes te behandelen in een gefluïdiseerd bed, bijvoorbeeld een gefluïdiseerd
5 bed waarin de bekleding vanaf de bodem wordt opgesproeid, zoals een Wurster-bekledingsinrichting (Pharmaceutical Pelletization Technology, (1989) blz. 50-54, Isaac Ghebre-Sellasie, Marcel Dekker, Inc., New York en Basel). Op het fluïdiseerde bed van uitgangsideeltjes wordt een oplossing of suspensie van het werkzame bestanddeel gesproeid tot de gewenste
10 hoeveelheid van het geneesmiddel is aangebracht. Wanneer een suspensie van het werkzame bestanddeel wordt toegepast moet het actieve bestanddeel gemicroniseerd zijn en een deeltjesgrootte bezitten die ten minste tienmaal kleiner is dan de gangbare deeltjes- of kristalgrootte van het werkzame bestanddeel.

15 De laagvormende oplossing of suspensie van het werkzame bestanddeel wordt vervaardigd door het werkzame middel in gedestilleerd water of een ander farmaceutisch aanvaardbare vloeistof, zoals een vluchtig organisch oplosmiddel, op te lossen of te dispergeren. Anti-adhesiemiddelen en bindmiddelen en ander excipiëntia of bestanddelen die wenselijk of geschikt zijn worden aan de oplossing of suspensie toegevoegd.
20

De verhouding van werkzaam bestanddeel tot uitgangsideeltjes varieert met de eenheidsdosering van het te gebruiken geneesmiddel en de grootte van het uitgangsideeltje. Het is duidelijk dat de verhouding sterk kan variëren afhankelijk van de toe te passen doseringshoeveelheid. Het kan
25 bijvoorbeeld wenselijk of noodzakelijk zijn dat het uiteindelijke preparaat bestaat uit micropelletts waarbij het werkzame bestanddeel in een laag op een klein aantal uitgangsideeltjes met een kleine diameter is aangebracht dan wel het werkzame bestanddeel in een dunnere laag op een groter aantal uitgangsideeltjes met dezelfde grootte of met een andere
30 diameter is aangebracht.

Na de vervaardiging en het drogen van de micropellet met geneesmiddel wordt een bekleding aangebracht. De aard van de bekleding is afhankelijk van de gewenste afgifte-eigenschappen van het uiteindelijke preparaat.

35 De bekleding kan zodanig zijn dat onmiddellijke afgifte van het werkzame bestanddeel in de mondholte of in de maag mogelijk is of zodanig zijn dat een continue afgifte van het werkzame bestanddeel wordt bereikt waarbij de eerste afgifte van het werkzame bestanddeel optreedt in de darmslijmvliezen. Gebruikelijke bekledingsmaterialen die bruikbaar zijn

bij het bereiden van een beklede micropellet voor onmiddellijke afgifte zijn onder meer hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidon. Gebruikelijke bekledingsmaterialen die bruikbaar zijn bij het bereiden van preparaten voor continue afgifte of enterale
 5 preparaten zijn onder meer ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose-ftalaat, acrylpolymeren zoals methacrylzuur-methylmethacrylaatcopolymeren, vinylideenchloride-acrylonitrilcopolymeren, celluloseacetaatbutyraat, celluloseetriacetaat, polyetheen, polypropreen en andere materialen die de deskundige bekend zijn.

10 Het bekledingsmateriaal wordt op de geneesmiddelmicropellets aangebracht in de bekledingsinrichting met gefluïdiseerd bed, door de pellets te suspenderen in een luchtstroom en een organische of waterige oplossing van het bekledingsmateriaal op de micropellets te sproeien. Wanneer de bekleding is aangebracht worden de beklede micropellets uit de inrichting
 15 verwijderd en voor gebruik verpakt. Elk oplosmiddel op organische basis dat verenigbaar is met de bekleding en farmaceutisch aanvaardbaar is kan worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke oplosmiddelen zijn kleine alcoholen zoals methanol, ethanol en isopropylalcohol, dichloormethaan, aceton, chloroform en combinaties daarvan.

20 In een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding worden de micropellets met geneesmiddel voorzien van een toplaag, d.w.z. dat op de beklede pellets een tweede laag wordt aangebracht met als doel het verbeteren van de fluïditeit en het verminderen van de plakkerigheid. De toplaag omvat hydrofiele polymeermaterialen zoals hydroxypropylcellulose, poly-
 25 ethyleenglycol of polyvinylpyrrolidon. Een uitvoeringsvorm met bijzondere voorkeur betreft micropellets met geneesmiddel met een eerste laag van ethylcellulose en een tweede laag van hydroxypropylcellulose. Een andere uitvoeringsvorm met bijzondere voorkeur wordt gevormd door beklede micropellets met geneesmiddel waarbij het werkzame bestanddeel difenhydramine
 30 of procaterol is.

Zoals hiervoor vermeld is kan het nuttig zijn om tijdens het ver-
 vaardigen van de micropellets bindmiddelen of antiadhesiemiddelen aan de oplossing of suspensie van het geneesmiddel toe te voegen. Bindmiddelen die kunnen worden toegepast bij de uitvinding omvatten materialen met een
 35 laag molecuulgewicht en een lage viscositeit, zoals polyvinylpyrrolidon, polyvinylacetaat, gelatine, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, sucrose en zetmeel. Voorbeelden van antiadhesiemiddelen die kunnen worden toegepast zijn talk, kaolien en syloid.

De volgende voorbeelden geven de onderhavige uitvinding weer.

9100467.'

Voorbeeld 1Bereiding van beklede micropellets van difenhydramine HCl

De kernmicropellets werden bereid door een waterige oplossing van difenhydraminewaterstofchloride (DPH.HCl) die een bindmiddel en een anti-
 5 adhesiemiddel bevatte in een laag aan te brengen op lactosekorrels onder toepassing van een Wurster-inrichting. Tweehonderd gram lactosekorrels (lactose Fast Flow® 74-150 micron) werden in een inrichting gebracht die voorzien was van een gefluïdiseerd en met een Wurster-kolom was uitgerust. De laagvormende oplossing werd op het gefluïdiseerde bed van lacto-
 10 sekorrels gespreeid totdat de gewenste hoeveelheid geneesmiddel als bekleding bereikt was. De samenstelling van de laagvormende oplossing en omstandigheden voor het uitvoeren van de werkwijze luiden als volgt:

A. Laagvormende samenstelling voor DPH.HCl

15

DPH.HCl	60 g
polyvinylpyrrolidon	6 g
talk	9 g
water, gezuiverd	225 g.

20

B. Omstandigheden voor het vormen van een laag

sproeisnelheid	0,5-1,5 ml/min.
atomisatieluchtdruk	2,4 bar
25 invoertemperatuur	58-60°C
afvoertemperatuur	40°C
fluïdisatie-luchtsnelheid	12 m ³ /uur.

De micropellets werden bekleed met cellulose zoals hieronder wordt
 30 beschreven:

Surelease®, een waterige dispersie van ethylcellulose, werd met water verdund tot een gehalte van 15 gew.% aan vaste stoffen en op de kernmicropellets gespreeid onder toepassing van de Wursterinrichting. De beklede micropellets werden daarna voorzien van een toplaag met hydroxy-
 35 propylmethylcellulose en de micropellets werden gedurende 24 uur gedroogd en vervolgens verpakt in sachets die elk het equivalent van 25 mg difenhydramine.HCl bevatten.

Voorbeeld 2

9100467.

Bereiding van micropellets met procaterol

Onder toepassing van dezelfde apparatuur als genoemd is in voorbeeld 1 werden micropellets van procaterol HCl bereid door een gebufferde waterige oplossing van procaterol. HCl die antiadhesiemiddel en bindmiddel bevatte in een laag op lactosedeeltjes aan te brengen. De samenstelling en de omstandigheden voor het uitvoeren van de werkwijze worden hieronder uiteengezet.

A. Laagvormende samenstelling voor micropellets van procaterol HCl

10

procaterol.HCl.1/2 H ₂ O	0,924 g
citroenzuur	0,176 g
natriumcitraat	0,132 g
hydroxypropylcellulose	6,0 g
mistrontalk	4,0 g
gezuiverd water tot	200,0 g.

15

B. Omstandigheden voor het vormen van een laag

20

sproeisnelheid	0,5-2 ml/min.
atomisatieluchtdruk	1,6 bar
invoertemperatuur	48°C
afvoertemperatuur	29°C
fluïdisatieluchtsnelheid	9-10 m ³ /uur.

25

De bekleding van de micropellets voorzien van kernmateriaal en geneesmiddel werd op dezelfde wijze uitgevoerd als beschreven is in voorbeeld 1.

Conclusies

1. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een beklede micropellet van een geneesmiddel welk preparaat een kernmateriaal voorzien van een laag van een geneesmiddel omvat, waarop een afgifte regelende bekleding is aangebracht welke beklede micropellet een doorsnede heeft van 170-750 micrometer.
2. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij om de bekleding een top-laag is aangebracht.
3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, waarbij het kernmateriaal een doorsnede heeft van 70-150 micrometer.
4. Preparaat volgens een der conclusies 1-3, waarbij kernmateriaal een suiker, zoals lactose of sucrose is.
5. Preparaat volgens een der conclusies 1-4, waarbij de bekleding ethylcellulose is en de toplaag hydroxypropylmethylcellulose is.
6. Preparaat volgens een der conclusies 1-5, waarbij het geneesmiddel difenhydramine of procaterol is.

xxxxxxxx