



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8502092

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Tabletten die S-carboxymethylcysteine bevatten en werkwijze voor de bereiding daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61K 47/00, A61K 31/395, C07C 149/243.
- ⑦1 Aanvrager: Cedona Haarlemmer Pharmaceutische Fabriek B.V. te Haarlem.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8502092.
- ②2 Ingediend 22 juli 1985.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 16 februari 1987.

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

Tabletten die S-carboxymethylcysteine bevatten en werkwijze voor de bereiding daarvan.

Deze uitvinding betreft een tablet of drageekern die S-carboxymethylcysteine en in tabletten bekende dragers en hulpstoffen bevat.

5 Tabletten die S-carboxymethylcysteine bevatten zijn onder meer bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 3.891.749 (en de daarmee overeenkomende Duitse octrooi-aanvraag 2.006.486). S-carboxymethylcysteine heeft verschil-
lende werkingen, waarvan het dunner maken en tot oplossing
10 brengen van slijm in de bronchiën (een verlichting van de symptomen van bronchitis en longontsteking dus) tegenwoordig als de belangrijkste geldt. (Zie de Franse octrooischriften 2.398.497, 2.430.945 en 2.506.614 en het Belgische octrooi-schrift 887.922). Daarnaast vermindert het ook de afschei-
ding der talgklieren (seborrhee) (zie de Amerikaanse octrooi-
15 schriften 3.671.643 en 3.950.542, het Britse octrooischrift 1.051.870 en het Nederlandse octrooischrift 152.169).

Omdat van S-carboxymethylcysteine betrekke-
lijk grote hoeveelheden toegediend moeten worden (doorgaans
20 2-2,5 g per dag, meestal verdeeld over 3 doses) zijn tabletten met hoge gehalten aan deze stof wenselijk. Zulke tabletten zijn moeilijk te bereiden. Van tabletten en drageekernen met bescheiden gehalte aan werkzame stof (tot zo 1-2 % toe) worden de eigenschappen geheel bepaald door het lactose of
25 het mengsel van lactose en saccharose waaruit de tablet meestal grotendeels bestaat, maar voor tabletten en kernen met hoge gehalten aan werkzame stof zijn de eigenschappen van die werkzame stof zelf bij comprimeren bepalend.

In het bovengenoemde Amerikaanse octrooischrift
30 3.891.749 zijn tabletten genoemd die op 100 mg

S-carboxymethylcysteine 100 mg saccharose, 45 mg zetmeel en 5 mg magnesiumstearaat bevatten. Een granulaat met die samenstelling liet zich echter niet volgens de regelen der kunst tot tabletten persen, de massa bleef aan de stempels kleven. Ook mengsels met nabijgelegen samenstellingen bleken zich met geen mogelijkheid tot tabletten of kernen te laten verwerken. Van de in het Amerikaanse octrooischrift 3.891.749 beschreven formulering kan, door het ontbreken van tabletteer-hulpstoffen die de tablet uiteen doen vallen volgens eisen van de internationale farmacopeeën, bovendien verwacht worden dat de werkzame stof onvoldoende beschikbaar komt om het beoogde klinische effect te bereiken. Dit wordt ondersteund door het feit dat S-carboxymethylcysteine bevattende preparaten thans uitsluitend als drank of capsules in de handel zijn, die een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid hebben. Dranken, suspensies en capsules die S-carboxymethylcysteine bevatten zijn overigens, gezien hun farmaceutisch technologische mogelijkheden om hoge doses S-carboxymethylcysteine te verwerken, thans nog de voor de hand liggende toedieningsvormen voor S-carboxymethylcysteine.

Nu werd gevonden dat deze bezwaren ondervangen worden met een goed te realiseren tablet of drageekern indien de hulpstoffen daarin een mengsel zijn van 1-5 gew.dln mannitol, 0,2-2 gew.dln talk, 0,2-2 gew.dln kolloïdaal kiezelzuur, 0,1-1 gew.dln stearinezuur en/of zouten daarvan zoals magnesium-, calcium- of aluminiumstearaat, en 0,2-4 gew.dln zetmeel op 1 gew.dl crospovidon, waarbij het S-carboxymethylcysteine-gehalte tussen 10 en 90 gew.% ligt.

Bij voorkeur zijn die hulpstoffen voor tabletten of drageekernen een mengsel van 1-3 gew.dln mannitol, 0,2-1 gew.dl talk, 0,2-1 gew.dl kolloïdaal kiezelzuur,

0512002

0,1-0,5 gew.dl stearinezuur of zout daarvan en 0,5-2 gew.dln zetmeel op 1 gew.dl crospovidon en bij voorkeur ligt het gehalte aan S-carboxymethylcysteine tussen 40 en 80 gew. %.

De beste resultaten werden bereikt met een
5 tablet die 375 mg S-carboxymethylcysteine, ongeveer 50 mg mannitol, ongeveer 10 mg talk, ongeveer 10 mg kolloïdaal kiezelzuur en ongeveer 5 mg magnesiumstearaat op ongeveer 25 mg crospovidon bevatte, naast enig zetmeel voor het granuleren en voor het op gewicht brengen van de tablet. Dit komt overeen
10 met 2 gew.dln mannitol, 0,4 gew.dl talk, 0,4 gew.dl kolloïdaal kiezelzuur, 0,2 gew.dl stearinezuur of zout daarvan en 1,5 gew.dl zetmeel op 1 gew.dl crospovidon.

Afgezien van de talk, het kolloïdale kiezelzuur, het crospovidon, het zetmeel en het stearinezuur of zout daarvan zijn deze tabletten volledig in water en in maag- en darm-
15 sappen oplosbaar. De tabletten vallen snel uiteen, binnen de door de internationale farmacopeeën verlangde 15 minuten. De uiteenvaltijd van het preparaat volgens de uitvinding ligt doorgaans tussen 0,5 en 5 minuten.

De biologische beschikbaarheid van S-carboxymethylcysteine na toediening van tabletten die 375 mg S-carboxymethylcysteine bevatten, werd vergeleken met die na toediening van een zelfde hoeveelheid S-carboxymethylcysteine in de vorm van capsules en drank aan 9 gezonde vrij-
20 willigers. Aangetoond kon worden dat de ontwikkelde tabletformulering van S-carboxymethylcysteine dezelfde biologische beschikbaarheid heeft als een drank of een capsule die S-carboxymethylcysteine bevat. De biologische beschikbaarheid van het S-carboxymethylcysteine in de tabletten is dan ook
25 volledig.
30

Alle bestanddelen zijn bekende stoffen, ze moeten natuurlijk van voor farmaceutische preparaten aanvaardbare kwaliteit zijn. De aanwezigheid van geringe hoeveelheid toevallige verdunningsmiddelen zoals geadsorbeerd water is toelaatbaar,
35 mits die toevallige verdunningsmiddelen farmaceutisch inert zijn.

8502072

Crospovidon is vertakt polyvinylpyrrolidon, het moet voldoen aan de omschrijving in de Amerikaanse Pharmacopee (in de uitgave van 1 januari 1985 op blz.554-5). Ook de overige hulpstoffen moeten voldoen aan de omschrijvingen in de Nederlandse, resp. Europese of Amerikaanse Pharmacopee.

De uitvinding betreft tevens een werkwijze voor de bereiding van tabletten of drageekernen met hoge gehalten aan moeilijk te granuleren en/of te comprimeren farmaceutische of andere stoffen zoals S-carboxymethylcysteine. Bij die werkwijze mengt men de moeilijk te verwerken stof met mannitol, granuleert men het met een mengsel van zetmeel en water, droogt men het, zeeft men het op-nieuw en perst men er na toevoegen van overige hulpstoffen tabletten of drageekernen uit. De nieuwe werkwijze wordt hierdoor gekenmerkt dat men bij granuleren en comprimeren als hulpstoffen per gew.dl crospovidon 1-5 gew.dln mannitol, 0,2-2 gew.dln talk, 0,2-2 gew.dln kolloïdaal kiezelzuur, 0,1-1 gew.dl stearinezuur en/of zout daarvan zoals magnesium-, calcium- of aluminiumstearaat en 0,2-4 gew.dln zetmeel gebruikt.

Bij voorkeur gebruikt men op 1 gew.dl crospovidon 1-3 gew.dln mannitol, 0,2-1 gew.dl talk, 0,2-1 gew. dl kolloïdaal kiezelzuur, 0,1-0,5 gew.dl stearinezuur of zout daarvan en 0,5-2 gew.dln zetmeel op 1 gew.dl crospovidon.

Behalve op S-carboxymethylcysteine is deze werkwijze onder meer ook nuttig bij het formuleren van aminozuren en sommige antibiotica. De uitvinding betreft ook aldus bereide tabletten of drageekernen.

Voorbeeld

Een mengsel van 375 g S-carboxymethylcysteine en 50 g mannitol werd bevochtigd met 125 ml 10 % zetmeel-suspensie en gegraneleerd door een zeef van 8 mm. De vochtige massa werd gedroogd, opnieuw door een zeef van 1 mm gezeefd, en na vermengen met 26 g crospovidon,

8502092

5,2 g magnesiumstearaat, 10,4 g talk en 10,4 g kolloïdaal kiezelzuur en zetmeel tot 520 g werden er bijna 1000 tabletten uit geslagen. Dit ging moeiteloos en storingsvrij. De stempels bleven geheel schoon.

3592002

- C O N C L U S I E S -

1. Tablet of drageekern die S-carboxymethyl-
cysteine en in tabletten bekende dragers en hulpstoffen bevat,
met het kenmerk, dat de hulpstoffen daarin een mengsel zijn
van 1-5 gew.dln mannitol, 0,2-2 gew.dln talk, 0,2-2 gew.dln
5 kolloïdaal kiezelzuur, 0,1-1 gew.dl stearinezuur of zout
daarvan en 0,2-4 gew.dln zetmeel op 1 gew.dl crospovidon,
waarbij het S-carboxymethylcysteine-gehalte tussen 10 en 90
gew.% ligt.

2. Tablet of drageekern volgens conclusie 1, met
10 het kenmerk dat de hulpstoffen daarin een mengsel zijn van
1-3 gew.dln mannitol, 0,2-1 gew.dl talk, 0,2-1 gew.dl kolloïdaal
kiezelzuur, 0,1-0,5 gew.dl stearinezuur of zout daarvan
en 0,5-2 gew.dln zetmeel op 1 gew.dl crospovidon, waarbij het
S-carboxymethylcysteine-gehalte tussen 40 en 80 gew.% ligt.

3. Tablet of drageekern volgens conclusie 2, met
15 het kenmerk, dat het mengsel van hulpstoffen daarin een mengsel
is van ongeveer 2 gew.dln mannitol, ongeveer 0,4 gew.dl talk,
ongeveer 0,4 gew.dl kolloïdaal kiezelzuur, ongeveer 0,2 gew.dl
stearinezuur of zout daarvan en 1,5 gew.dl zetmeel op 1 gew.dl
20 crospovidon.

4. Werkwijze voor de bereiding van tabletten of
drageekernen, waarbij men S-carboxymethylcysteine of andere
farmaceutische stof met mannitol mengt en met een mengsel
van zetmeel en water granuleert, droogt, opnieuw zeft en na
25 toevoegen van de overige hulpstoffen er tabletten of dragee-
kernen uit perst, met het kenmerk, dat men daarbij als hulp-
stoffen per gew.dl crospovidon 1-5 gew.dln mannitol, 0,2-2
gew.dln talk, 0,2-2 gew.dln kolloïdaal kiezelzuur, 0,1-1 gew.dl
stearinezuur of zout daarvan en 0,2-4 gew.dln zetmeel gebruikt.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het ken-
30 merk, dat men als hulpstoffen per gew.dl crospovidon 1-3 gew.dln
mannitol, 0,2-1 gew.dl talk, 0,2-1 gew.dl kolloïdaal kiezelzuur,
0,1-0,5 gew.dln stearinezuur of zout daarvan en 0,5-2 gew.dln

3502092

zetmeel gebruikt.

6. Tablet of drageekern verkregen op een wijze volgens conclusie 4 of 5 .

0000002