



Nederland

⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8302668**

⑲ NL

-
- ⑤4 **Doxycyclinecapsules en werkwijze voor het vervaardigen daarvan.**
⑤1 Int.CP.: A61K31/65, A61K9/56.
⑦1 Aanvrager: Distributa S.A. te Luxemburg.
⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8302668.
②2 Ingediend 27 juli 1983.
③2 Voorrang vanaf 10 december 1982.
③3 Land van voorrang: Luxemburg (LU).
③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 84526 .
⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 2 juli 1984.

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

Doxycyclinecapsules en werkwijze voor het vervaardigen daarvan.

5 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze om doxycycline in een zodanige vorm te brengen dat het geschikt is om er capsules mee af te vullen. De uitvinding heeft eveneens betrekking op met doxycycline afgevulde capsules.

10 De werkingen en farmaceutische toepassingen van doxycycline zijn algemeen bekend.

Doxycycline is doorgaans als tabletten of capsules in de handel verkrijgbaar. In deze vorm bezit het echter nadelen die daar-uit bestaan dat bij inname bloedingen in de slokdarm kunnen optreden. Ook bestaat er
15 gevaar dat doxycycline voortijdig oplost zodat de activiteit gedeeltelijk verloren gaat.

De uitvinding beoogt doxycycline in een zodanige vorm te brengen dat het geschikt is om er bijvoorbeeld gelatinecapsules meer af te vullen. Daardoor wordt
20 het gevaar voor beschadiging van de slokdarm verminderd en wordt, zoals bekend, het oplossen van het geneesmiddel op een geschikt moment en in een gewenst deel van het lichaam gunstig beïnvloed zodat het zijn werking volledig kan ontplooiën.

25 De werkwijze volgens de uitvinding heeft het kenmerk dat, bolletjes (pellets) met een korrelgrootte van 0,5-0,65 mm worden vervaardigd uit saccharose en maiszetmeel, dat op de bolletjes een homogeen mengsel van doxycycline, polyvinylpyrrolidon en aceton wordt versproeid, en dat
30 de bolletjes waarop het geneesmiddel is aangebracht, worden overtrokken met een Eudragit-E-lak, om er na drogen capsules mee af te vullen.

Hoewel deze werkwijze op andere geneesmiddelen wordt toegepast, is hij tot nog toe niet voor doxycycline
35

voorgesteld. De werkwijze volgens de uitvinding berust dus op de keuze van geschikte stoffen en geschikte verhoudingen daartussen.

5 Bij uitvoering van de werkwijze volgens de uitvinding worden eerst dragerbolletjes uit saccharose en maiszetmeel vervaardigd. Daartoe wordt een oplossing van water, saccharose en maiszetmeel in een verhouding van 0,12:0,59:0,29 verwarmd tot het kookpunt en aansluitend langzaam op saccharosekristallen in een roterende ketel versproeid
10 waarbij de temperatuur in de ketel op ongeveer 80° C wordt gehouden. De bolletjes worden dan gedroogd en gesorteerd op een korrelgrootte van 0,5-0,65 mm.

Aansluitend wordt op de bolletjes een homogeen mengsel van doxycyclinehydrochloride-semiethanolaat-semi-
15 hydraat en polyvinylpyrrolidon (Collidon CL) versproeid, net zolang totdat de gewenste hoeveelheid doxycycline is opgebracht. De verhouding doxycycline en bolletjes bedraagt geschikt 0,7:1.

De met geneesmiddel beladen bolletjes worden
20 gewogen en aansluitend met een Eudragit-E-lak overtrokken waarvoor een 12,5 % Eudragit-E-100-talksuspensie wordt gebruikt.

De gerede bolletjes worden dan bij omgevings-
temperatuur gedroogd en eventueel tussentijds opgeslagen
25 in gesloten houders van roestvrij staal tot het afvullen van geschikte harde gelatinecapsules.

De doxycyclinecapsules zijn in het bijzonder geschikt om te worden verpakt in blisterverpakking als primair verpakkingsmateriaal dat aan de algemene eisen van
30 de WHO (GMP-richtlijnen) voldoet.

De uitvinding heeft verder betrekking op doxycyclinecapsules afgevuld met doxycyclinebevattende bolletjes.

De doxycyclinecapsules volgens de uitvinding
35 kunnen afgevuld zijn met uit excipientia of dragers bestaande

bolletjes die met een homogeen mengsel van doxycycline-
hydrochloride-semiethanolaat-semihydraat en polyvinylpyrroli-
don zijn besproeid, waarbij de verhouding doxycycline en
bolletjes 0,7:1 bedraagt en de met geneesmiddel beladen
5 bolletjes met een Eudragit-E-lak zijn bekleed.

De uit excipientia of dragers bestaande
dragerbolletjes zijn bij voorkeur gevormd uit saccharose
en maiszetmeel in een verhouding van 3:1.

De uitvinding voorziet er dus in om de
10 nadelen van de bekende preparaatvormen voor doxycycline
op te heffen, waarbij een geschikt oplossen van het genees-
middel is gewaarborgd en het gevaar voor beschadiging van
de slokdarm kleiner is.

15 Voorbeeld

In een verwarmbare ketel voorzien van een
roerder wordt 10 kg water verwarmd. Na toevoegen van 50,0 kg
saccharose en 25,0 kg maiszetmeel wordt de oplossing ver-
20 warmd tot het kookpunt.

In een roterende koperen ketel met een door-
snede van 1 meter en een diepte van 0,8 meter wordt 25,0 kg
kristallijn saccharose gebracht. De bovengenoemde oplossing
wordt nu langzaam op de saccharosekristallen gesproeid
25 bij een temperatuur in de koperen ketel van 80° C.

De gerede en gedroogde bolletjes worden door
een zeefstoren gevoerd en de fraktie met een korrelgrootte
van 0,5-0,65 mm wordt geselecteerd voor verdere verwerking.
Het watergehalte van de bolletjes, die voor ongeveer 75 %
30 uit saccharose en 25 % uit maiszetmeel bestaan, bedraagt
niet meer dan 2 %.

Een hoeveelheid van 37,7 kg neutrale bolle-
tjes, voldoende voor het vervaardigen van 500.000 200 mg
doxycycline capsules, wordt in een snel roterende ketel
35 met een doorsnede van 1,2 m gebracht.

115,4 kg Doxycyclinehydrochloride-semiethanol-
laat-semihydraat wordt homogeen met polyvinylpyrrolidon
(Collidon CL) gemengd. Het mengsel van doxycycline, poly-
vinylpyrrolidon en aceton wordt op de bolletjes gespreid,
5 net zolang totdat de totale hoeveelheid doxycycline is opge-
bracht.

De met geneesmiddel beladen bolletjes worden
gewogen een aansluitend met een Eudragit-E-lak overtrokken
waarvoor een 12,5 % Eudragit-E-100-talksuspensie wordt
10 gebruikt. Nadat de totale hoeveelheid lak is opgebracht
worden de met geneesmiddel beladen bolletjes bij omgevings-
temperatuur gedroogd en opgeslagen in gesloten houders van
roestvrij staal om er na kwaliteitscontrole harde gelatine-
capsules (Steckkapseln Gr. 1, geel transparant) mee af te
15 vullen met een encapsuleermachine.

Tijdens het proces worden de volgende bepalingen
routinematig uitgevoerd:

1. Bepaling van het restvochtgehalte in de
neutrale bolletjes met een Ultramat-X inrichting: het
20 vochtgehalte mag niet meer dan 2 % bedragen.

2. Homogeniteit van de neutrale bolletjes:
alleen bolletjes met de gewenste korrelgrootte mogen worden
gebruikt.

3. Bepaling van het gehalte doxycycline in
25 de gerede doxycycline 200 mg capsules: vereist wordt een
gehalte van 681,90 - 716,88 (699,39 $\pm$ 2,5 %) doxycycline-
semiethanolaat-semihydraat per gram doxycyclinebolletjes.

Onmiddellijk na het begin van het afvullen
alsook 10 minuten daarna en na elke onderbreking tijdens
30 het afvullen, worden 20 capsules op hun gewicht gecontro-
leerd zodat in geen geval het gemiddelde vulgewicht meer
dan 5 % van de norm afwijkt.

Als primair verpakkingsmateriaal wordt blister-
foelie gebruikt. Dit bestaat uit een bovenste laag uit PVC-
35 foelie, eenzijdig bekleed met PVDC, laagdikte 0,250 mm

(PVDC-bekleding ongeveer 40 g/m^2) en een onderste laag uit aluminiumfoelie, dikte 0,020 mm, bekleed met een lak op PVDC-basis. Dit primaire verpakkingsmateriaal voldoet aan de algemene eisen van de WHO (GMP-richtlijnen) van een
5 routinematige kwaliteitscontrole overeenkomstig de specificaties van de fabrikant.

De samenstelling van een aldus vervaardigde 200 mg doxycyclinecapsule is als volgt:

10	Doxycyclinehydrochloride-semiethanolaat-semihydraat (overeenkomend met 200 mg doxycycline)	230,80 mg
	Saccharose	62,25 mg
15	Maiszetmeel	20,75 mg
	Talk	5,20 mg
	Eudragit-E	6,40 mg
20	Polyvinylpyrrolidon (Collidon CL)	<u>4,60 mg</u>
	Theoretisch vulgewicht	330,00 mg

Het is duidelijk dat de uitvinding niet tot dit voorbeeld is beperkt en dat varianten mogelijk zijn.
25 Zo kunnen ook andere excipientia worden gebruikt die in de farmacie gebruikelijk zijn en die eventueel ook andere, met doxycycline verenigbare stoffen, bevatten.

30

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het vervaardigen van doxycyclinecapsules, met het kenmerk dat, drager-bolletjes met een korrelgrootte van 0,5-0,65 mm uit excipientia of dragers worden vervaardigd, dat op de bolletjes een homogeen mengsel van doxycycline, polyvinylpyrrolidon en aceton wordt gespreid, en dat de met geneesmiddel beladen bolletjes met een Eudragit-E-lak worden overtrokken om er na drogen capsules mee af te vullen.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat, de uit excipientia of dragers bestaande bolletjes worden vervaardigd door een oplossing bestaande uit water, saccharose en maizetmeel met een verhouding van 0,12:0,59:0,29 te verwarmen tot het kookpunt en daarna langzaam op saccharosekristallen in een roterende ketel te versproeien bij een temperatuur in de ketel van 80° C.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 en 2, met het kenmerk dat, de verhouding doxycycline en bolletjes ongeveer 0,7:1 bedraagt.

4. Doxycyclinecapsules, met het kenmerk dat, deze met doxycycline bevattende bolletjes zijn afgevuld.

5. Doxycyclinecapsules volgens conclusie 4, met het kenmerk dat, deze zijn afgevuld met uit excipientia of dragers bestaande bolletjes die met een homogeen mengsel van doxycyclinehydrochloride-semiethanolaat-semihydraat en polyvinylpyrrolidon zijn besproeid, waarbij de verhouding doxycycline en bolletjes ongeveer 0,7:1 bedraagt en de met geneesmiddel beladen bolletjes met een Eudragit-E-lak zijn bekleed.

6. Doxycyclinecapsules volgens conclusie 4 en 5, met het kenmerk dat, de uit excipientia of dragers bestaande bolletjes bestaan uit saccharose en maizetmeel

met een verhouding 3:1.

5 7. Doxycyclinecapsules volgens conclusie 5 of
6, met het kenmerk dat, de korrelgrootte van de uit
excipientia of dragers bestaande bolletjes 0,5-0,65 mm be-
draagt.

 8. Doxycyclinecapsules en werkwijze voor het
vervaardigen daarvan zoals beschreven in de beschrijving
en het voorbeeld.

10

8302668