



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8403447**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Farmaceutische tabletten met vertraagde afgifte en werkwijze voor de bereiding ervan.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61K9/22, A61K31/21, A61K31/33, A61K31/13.
- ⑦1 Aanvrager: E gy T Gyogyszervegyészeti Gyar te Boedapest, Hongarije.
- ⑦4 Gem.: Ir. G. Jacobson c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

- ②1 Aanvraag Nr: 8403447.
- ②2 Ingediend 9 november 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 11 november 1983.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 385983 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 3 juni 1985.

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

Farmaceutische tabletten met vertraagde afgifte en werkwijze voor de bereiding ervan.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding van tabletten met vertraagde afgifte, meer in het bijzonder op tabletten met een matrix bestaande uit een vinylpyrrolidon-vinylacetaat (VP-VA) copolymeer en een polyacrylaat ver-
5 knoopt met polyallylsaccharose, alsmede op een werkwijze voor de bereiding ervan.

Tabletten met verlengde actief ingrediënt afgifte-profiel van het hydrofielmatrix type vormen een significante groep composities met vertraagde afgifte van het werkzame be-
10 standdeel. Bij gebruik van in water oplosbaar hoogmoleculaire polymeren of mengsels daarvan als matrixvormende componenten kunnen er eenvoudige composities van een minder gelijkmatig afgifteprofiel worden verkregen. Het Amerikaanse octrooi-schrift 3.362.881 beschrijft onder andere de toepassing van
15 carboxymethylcellulosenatrium (CMC-Na) en polyacrylzuur, ter-wijl de Amerikaanse octrooischriften Nos. 3.590.117 en 3.870.790 betrekking hebben op toepassing van diverse cellulosederivaten (bijvoorbeeld hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, CMC, en mengsels ervan) voor dezelfde
20 doeleinden.

Composities, waarin de matrix gevormd is uit polymeren, die op zich wateroplosbaar zijn, doch in staat zijn een rubberachtig wateronoplosbaar complex te vormen door met elkaar te reageren in een waterig medium, leveren een meer
25 gelijkmatige afgifte van het werkzame bestanddeel. Dergelijke mengsels zijn beschreven in de Amerikaanse octrooischriften Nos. 3.458.622 en 3.634.584, waarbij het polyacrylzuur verknoopt met polyallylsaccharose als de "zure" component van de matrix vormt, die uiteindelijk het complex geeft. Deze
30 polymeren kunnen worden bereid volgens de in het Amerikaanse octrooischrift 2.909.462 beschreven methode en worden op de markt gebracht door B.F. Goodrich Chemical Co. onder de handelsnamen Carbopol 934, 940 en 941. Als "basische" componenten, die in waterig medium met de bovengenoemde "zure" com-
35 ponent het wateronoplosbare complex vormen, verdienen polyvinylpyrrolidon (PVP), zoals in het Amerikaanse octrooi-

No. 3,458.622 genoemd, de voorkeur, terwijl in het Amerikaanse octrooischrift 3.634.584 polyoxyethyleentype polymeren de voorkeur verdienen.

Ofschoon die tabletten, waarvan de matrices opge-
5 bouwd zijn uit dergelijke complexen, de voorkeur verdienen
boven "simpele" hydrofiele matrixtabletten met het oog op hun
pH van het waterig medium, of in vivo van het spijsverterings-
kanaal, terwijl hun actieve ingrediëntafgifte vrijwel gelijk-
matig is, waarbij echter het nadeel nog steeds bestaat - het-
10 geen ecenzeer geldt voor alle hydrofiele matrixtabletten - dat
de matrix, die de oplossing van het werkzame bestanddeel ver-
traagt, slechts gevormd wordt wanneer het oplosmiddelmedium in
de tablet penetreert. Dit betekent dus, dat de aanvankelijke
afgifte van het werkzame bestanddeel zeer snel is (gewoonlijk
15 40% in het eerste uur.

Het bovengenoemde nadeel kan worden opgeheven door
gebruik te maken van de in het Hongaarse octrooischrift No.
175.540 beschreven methode, waarbij op het oppervlak van tablet-
ten een film-coating wordt aangebracht. Deze film-coating be-
20 staat uit wateroplosbare en wateronoplosbare polymeren. De
coating zelf lost slechts langzaam in het waterig medium op,
terwijl deze als semipermeable membraan fungeert zolang het
oplossen voortduurt. Dit semipermeabel membraangedrag betekent,
dat slechts water in het inwendige van de matrix diffundeert,
25 terwijl de vrijmaking van het werkzame bestanddeel tegengehou-
den wordt. Dit betekent, dat tot de vorming van het wateron-
oplosbare complex voortduurt, de afgifte van het werkzame be-
standdeel zal worden vertraagd door het barrière-effect van de
film-coating.

30 Het belangrijkste probleem, dat vergezeld gaat met
de bereiding van hydrofiele matrixtabletten, gebaseerd op com-
plexvorming, is het verkrijgen van een granulaat met geschikte
korrelgrootte en het waarborgen, dat het granulaat geschikt is
voor het verwerken tot tabletten. Volgens bekende methoden kan
35 het complexgranulaat met actieve ingrediënt(en) erin worden be-
reid volgens de zogenaamde droge granuleringsmethode. Volgens
deze procedure worden de complexvormende polymeren, de werk-
zame bestanddelen en - eventueel - andere hulpmiddelen gemengd
onder vorming van een poeder, waarna het mengsel wordt onder-
40 worpen aan samenpersen of briketteren, waarbij tenslotte een

8403447

granulaat wordt verkregen door vermalen.

Zoals vermeld in het Hongaarse octrooischrift No. 175.540 wordt de natte granuleringsmethode in de huidige farmaceutische industriepraktijk het meest toegepast, welke methode echter niet geschikt is voor de bereiding van het matrixgranulaat. In deze procedure wordt het poedermengsel met daarin de componenten van de matrix, het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen en eventueel andere hulpmiddelen, bevochtigd met een granuleringsvloeistof, bijvoorbeeld dichloormethaan, chloroform, dichloorethaan, trichloorethyleen, ethanol of isopropanol, of door gebruikmaking van een oplossing, die een van de bovengenoemde oplosmiddelen bevat, en een bindmiddel, bijvoorbeeld ethylcellulose, schellak, als oplossing. Na in elkaar kneden van de bestanddelen van het mengsel wordt de verkregen massa door een zeef met geschikte maaswijdte gevoerd en daarna aan drogen onderworpen. De gedroogde massa wordt herhaalde malen gezeefd. Het nadeel van deze methode is, dat het gevormde complex, ook bij kneden van het poedervormige mengsel met de alcoholen, zoals bovengenoemd, het dispergeren van de natte aggregaten (dat wil zeggen wanneer de natte massa door de zeef wordt gehaald) lastig is. Aan de andere kant gaat de toepassing van gechloreerde koolwaterstofoplosmiddelen, waarvan bekend is dat zij inert zijn ten opzichte van de complexvorming, met aanzienlijke milieu-
risico's gepaard en schadelijke invloed op de gezondheid van personeel, dat in aanraking komt met deze oplosmiddelen, uitoefent.

Een ander nadeel van de tabletten met PVP als "basische" component daarin, kan worden toegeschreven aan de sterke hygroscopische aard van PVP, resulterend in slechte opslagstabiliteit van de tabletten onder meer vochtige omstandigheden. (In een atmosfeer met meer dan 75 p.c. relatieve vochtigheid blijkt de stabiliteit van deze tabletten onbevredigend: hun oppervlakte wordt kleverig en hun uiterlijk onaangenaam).

Het doel van de uitvinding is het opheffen van de bovengenoemde problemen door middel van verbetering van de evenwichtigheid van de afgifte van het werkzame bestanddeel door verlaging in het eerste uur na toediening en ook door ontwikkelen van een goed reproduceerbare natte granulerings-

8403447

techniek voor de bereiding van het matrixgranulaat en bovendien door verbetering van de opslagstabiliteit van de tabletten onder meer vochtige omstandigheden.

Op verrassende wijze is gebleken, dat matrixtabletten met uitgesproken gunstige eigenschappen kunnen worden bereid, zelfs op industriële schaal, door toepassing van Carbo-pol 934-type acrylzuurpolymeer als "zure" component samen met een vinylpyrrolidon-vinylacetaat copolymeer als de "basische" component van de matrix en door uitvoering van het granuleren met behulp van een alifatische alcohol, bij voorkeur isopropanol, in aanwezigheid van een "basische" component en van een wasachtige stof, waarbij bij voorkeur gebruik wordt gemaakt van een gefluïdiseerd bed-granulatietechniek. De als granulerings toevoegsel gebruikte wasachtige stof volgens de uitvinding kan een alifatische alcohol met een lange keten, een vetzuur of een ester ervan zijn dan wel een mengsel ervan.

De "basische" component van de matrix volgens de uitvinding bevat 60 gew.% vinylpyrrolidon en 40 gew.% vinylacetaat.

Deze percentages slaan op de compositie van het uitgangsmoneermengsel. Het nummer K, dat de voortschrijding van de polymerisatie aangeeft, is ca. 30. Zo kunnen bijvoorbeeld met goede resultaten worden toegepast vinylpyrrolidonen, bijvoorbeeld onder de handelsnaam "Plasdone VA 630" van General Aniline and Film Co. en vinylacetaten, bijvoorbeeld die welke op de markt worden gebracht onder de handelsnamen "Kollidon VA 64" of "Luviskol VA 64", beide van Badische Anilin und Sodafabrik AG.

Het bindingsmateriaal, dat gebruikt wordt in de alcoholische oplossing voor granulering, kan het VP-VA copolymeer zelf zijn, zoals bovengenoemd, of een polyoxyethyleen (ook als polyethyleenglycol bekend), bijvoorbeeld die met de handelsnaam "Carbowax", verder PVP, een hydroxycellulose - bijvoorbeeld hydroxypropylcellulose, in de handel gebracht onder de handelsnaam "Klucel LF", of hydroxypropylmethylcellulose, op de markt gebracht onder de naam "Methocel E50", of hydroxyethylcellulose, bekend onder de handelsnaam "Tylose", enzovoorts.

De alcoholoplossing, die gebruikt wordt voor de granulering, dient naast het "basische" complexvormende be-

8403447

standdeel 0,5-10 gew.% van een wasachtige stof, berekend op de hoeveelheid uitgangsmateriaal, te worden gebruikt teneinde de granuleerbaarheid te verbeteren. Voor dit doel gebruikt met vetten, vetzuren, vetalcoholen of esters van vet-
5 zuren met lagere alkanolen, bijvoorbeeld die met 1-3 koolstofatomen, met een geschikte oplosbaarheid in de gebruikte alcohol, bijvoorbeeld gehydrogeneerde resinusolie, stearinezuur, cetylalcohol, cetylstearylalcohol, isopropylpalmitaat, enzovoorts. Teneinde het oplossen van de toegevoegde wasachtige
10 stof te bevorderen, kan de oplossing geleidelijk worden verwarmd tot 40-60°C.

De verhouding van "zure" tot "basische" componenten, die gebruikt worden voor de opbouw van de matrix, kan eventueel liggen in het traject van 5:1 tot 1:5, waarbij
15 echter de 1:1 verhouding de voorkeur verdient. De hoeveelheid van het "basische" polymeer, opgelost in de oplossing voor het granuleren, kan 0,5-10 gew.% bedragen, berekend op het totale gewicht van de compositie. Een hoeveelheid van 2-6% verdient de voorkeur. De hoeveelheid complexvormende polymeren dient
20 tenminste 10 gew.% te zijn, berekend op het totale gewicht van de tabletten. De matrix, die de werkzame stof(fen), de complexvormende polymeren en het granulerings toevoegsel of de granulerings toevoegsels bevat, kan bovendien vulmateriaal of vulmaterialen bevatten, gewoonlijk te gebruiken bij de berei-
25 ding van farmaceutische tabletten. De hoeveelheid vulmaterialen kan 0-79 gew.% van de tabletten bedragen. Lactose, microkristallijne cellulose of polyvinylbutyral (in de handel gebracht onder de handelsnaam "Mowital 30T") verdienen de voorkeur als vulmaterialen. Het gewicht van de gebruikte gere-
30 tabletten kan maximaal 1 g bedragen; tabletten, lichter dan 0,75 g, kunnen echter met voordeel worden gebruikt met het oog op het gemak van het innemen van dergelijke tabletten.

De bovenbeschreven methode is geschikt voor de bereiding van oraal toe te dienen tabletten met vertraagde af-
35 gifte met in de tabletten een groot aantal verschillende werkzame bestanddelen. De feitelijke samenstelling van de tabletten kan binnen ruime grenzen variëren - als gevolg van de verschillende doses van de werkzame stoffen en tengevolge van hun verschillende fysische eigenschappen - doch de voorkeurs-
40 samenstelling van de tablet, die een gelijkmatig afgiftepa-

8403447

troon van het werkzame bestanddeel waarborgt, gemakkelijk worden bepaald door een deskundige op dit gebied aan de hand van een klein aantal experimenten volgens de bovengenoemde richtlijnen.

5 Voorbeelden van farmaceutisch werkzame stoffen, die met voorkeur volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden gebruikt, zijn:
glyceroltrinitraat, N-(p-chloorbenzyl)-N-(2-pyridyl)-N',N'-
-dimethylethyleendiamine (chloorpyramine), pyridine-2-carbon-
10 zuur-(4-benzyl)-piperazide (piberaline), N-(α)-benzylcarbamoyl-ethyl-isonicotinehydrazide (nialamide), (+,-)(1-isopropylamino-3-p-(2-methoxyethyl)-fenoxy)-2-propanol (metoprolol),
5-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)-10,11-dihydro[5H]-dibenzo-
[b,b]azepine (trimipramine), 2-methylthio-10-(2-(1-methyl-2-
15 -piperidyl)-ethyl)-fenothiazine (thioridazine), 5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro[5H]-dibenzo[b,b]azepine (imipramine), 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine (trimethoprim), 2-ethylthio-10-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)-
-propyl)-fenothiazine (thietilperazine), 1-(3,5-dihydroxy-
20 fenyl)-2-(tert-butylamino)-ethanol (terbutaline), 2-(2-(1-(4-chloorfenyl)-1-fenyl-ethoxy)ethyl)-1-methylpyrrolidine (clemastine), N,N-dimethyl-3-((1-fenylmethyl)-cycloheptyloxy)-
-propanamine (bencyclan), 1-(1H-indol-4-yloxy)-3-((1-methyl-ethyl)amino)-2-propanol (pindolol), 2-amino-3,5-dibroom-N-
25 -cyclohexyl-N-methyl-benzylamine (broomhexine), 3-aminosulfonyl-4-chloor-N-(2,6-dimethyl-1-piperidiny)l-benzamide (clonidine), N,N-dimethyl-3-(dibenzo[c,d]cycloheptadien-5-yliden)-
-propylamine (amitriptyline), 2-methyl-2n-propyl-trimethyleen-
-dicarbamaat (meprobamaat), 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-ethyl-
30 -7,8-dimethoxy-4-methyl-[5H]-2,3-benzodiazepine (tofizopam), acetylsalicylzuur, 4-hydroxy-aceetanilide (paracetamol), chinidinesulfaat, ijzersulfaat, theofylline, (-)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-alanine (methyldopa), enzovoorts.
(De desbetreffende internationale niet-officiële namen, ge-
35 accepteerd door de WHO, zijn tussen haakjes vermeld).

De gunstige eigenschappen ten opzichte van de stand der techniek, die kunnen worden verkregen door toepassing van de granuleringsmethode en door het volgen van de instructies met betrekking tot de samenstelling van de tablet-
40 ten, zoals volgens de uitvinding beschreven - dat wil zeggen

8403447

de verbeterde gelijkmatige afgifte van het werkzame bestanddeel, de veilige natte granulatieprocedure, die op industriële schaal kan worden gebruikt, en de verbeterde opslagstabiliteit van de tabletten - kunnen worden verklaard volgens de 5 volgende hypothese, zonder echter de beschermingsomvang tot die theorie te beperken.

De meer gelijkmatige afgifte van het werkzame bestanddeel, exacter de afname van de aanvankelijke afgiftesnelheid, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit, dat de 10 granulering wordt uitgevoerd onder gebruikmaking van een oplossing, die de "basische" component van het matrixvormend polymeermengsel bevat en derhalve rondom de deeltjes van de "zure" component een film-coating wordt gevormd. Deze coating, aangetast door het oplosmiddel, lost veel sneller op en reageert met een grotere snelheid en gelijkmatigheid met de 15 oppervlaktelagen van de "zure" polymeerdeeltjes vergeleken met andere granuleringsstechnieken, waarbij de deeltjes van de twee matrixvormende polymeren in de matrix aanwezig zijn in de vorm van een fysisch mengsel.

20 Het gemak van de vochtige granuleringsmethode wordt mogelijk gemaakt door gebruikmaking van een VP-VA copolymeer naast de wasachtige stof, opgelost in de vloeistof voorafgaande aan de granulering. Als gevolg van de toepassing van deze stoffen vindt de complexvorming plaats in verloop 25 van de granuleringsprocedure en wel slechts in beperkte mate (vergeleken met de toepassing van PVP als zodanig); terwijl in geval van het kneden tijdens de bereiding wordt het zeven van de natte aggregaten bevorderd en aan de andere kant door de toepassing van een gefluïdiseerd bed-granuleringstechniek 30 kan de vorming van te grote korrels (bijvoorbeeld enkele centimeters in diameter) worden vermeden.

Volgens de uitvinding kan de granulering van het poedervormige mengsel worden verkregen zelfs wanneer het mengsel geen werkzaam bestanddeel of inert vulmateriaal bevat. Zo 35 kan dus volgens de hierna beschreven methode een placebogranulaat worden bereid, dat bestaat uit een matrix gevormd door complexvorming. Voor de bereiding van lagere doseringsvormen met een werkzaam bestanddeelgehalte van beneden 100 mg, kan de toevoeging van het werkzame bestanddeel in poedervorm aan 40 het placebogranulaat plaatsvinden. Op deze manier kan de be-

8403447

oogde compositie met vertraagde afgifte gemakkelijk worden verkregen.

De betere opslagstabiliteit kan ook worden toegeschreven aan het effect van het VP-VA copolymeer; dit laatste heeft immers een aanzienlijk lagere hygroscopiciteit dan PVP, dat in de praktijk tot nu toe het meest werd gebruikt. De tabletten kunnen derhalve worden opgeslagen zelfs in atmosferen met hoger vochtgehalte. (Volgens de gegevens van BSF Co., de producent van deze polymeren, is de waterabsorberende capaciteit van vinylpyrrolidon homopolymeren bij 75 p.c. relatieve vochtigheid ca. 28%, terwijl die van Luviskol VA 64, een VP-VA copolymeer bij 40 p.c. VA-gehalte slechts 17% is. De desbetreffende cijfers bij 90 p.c. relatieve vochtigheid zijn 60% en 38%. Bron: Technisches Merkblatt Luviskol VA-Marken, Badische Anilin und Sodafabrik AG, juni 1972).

De uitstekende kenmerken van de preparaten volgens de uitvinding met het oog op hygroscopiciteit worden gedemonstreerd door de in Tabel A vermelde gegevens. De volgens voorbeeld III bereide matrixgranulaten werden geperst - met of zonder bijmenging van met glyceroltrinitraat geïmpregneerde lactose - onder vorming van tabletten van 6 cm in diameter en met een gewicht van 80 mg. Droogverliezen van de tabletten zijn bepaald, waarna de tabletten werden overgebracht in open houders omgeven door een atmosfeer van 75 p.c. of 90 p.c. evenwichtsvochtigheid. Gewichtstoename werd achtereenvolgens gemeten tot er evenwichtsvochtgehalte werd bereikt. Waterabsorberend vermogen van de composities werd bepaald door het bepalen van het evenwichtsvochtgehalte. De verkregen resultaten zijn in Tabellen A en B vermeld.

TABEL A

Vergelijking van waterabsorberend vermogen
van placebopreparaten met daarin respectie-
velijk PVP of Luviskol

5	Aanvankelijk vochtgehalte	Evenwichtswaarden in een ruimte van	
		75 p.c. relatieve vochtigheid	90 p.c. relatieve vochtigheid
10	Matrixtabletten met PVP erin	7,4%	17,3%
	Matrixtabletten met Luviskol erin	3,8%	13,4%

Droogverliezen werden gemeten bij 105°C gedurende 2 uren.

15

TABEL B

Vergelijking van waterabsorberend vermogen
van tabletten met daarin glyceroltrinitraat
werkzaam bestanddeel en respectievelijk PVP
of Luviskol als matrixvormende polymeren.

20	Aanvankelijk vochtgehalte	Evenwichtswaarden in een ruimte van	
		75 p.c. relatieve vochtigheid	90 p.c. relatieve vochtigheid
25	Tabletten met PVP erin	3,8%	9,1%
	Tabletten met Luviskol erin	2,1%	7,8%

Droogverliezen werden gemeten bij 80°C gedurende 3 uren.

30

De onderhavige uitvinding verschaft derhalve een
werkwijze voor de bereiding van tabletten met geregelde af-
gifte met daarin 800 mg werkzaam bestanddeel als maximum, door

8403447

toepassing van natte granuleringstechnieken, bij voorkeur ge-
fluïdiseerde bed-granuleringstechnieken. De werkwijze volgens
de uitvinding omvat de toepassing van een 5:1 tot 1:5 gew.%
mengsel van een VP-VA copolymeer en polyacrylzuur, verknoopt
5 met polyallylsaccharose, en - desgewenst - ook de toepassing
van inerte vulmaterialen. Bovendien omvat de werkwijze de toe-
passing van een vloeistof voor granulering in de vorm van een
polymeer, dat een wateronoplosbaar complex vormt met poly-
acrylzuur in waterig medium en een wasachtige stof alsmede
10 een C₁₋₅ alkanol als oplosmiddel. De procedure kan in hoofd-
zaak langs twee wegen worden gerealiseerd, hetzij matrixgranu-
laten met de werkzame bestanddelen erin worden bereid, hetzij
de laatstgenoemde worden aan het granulaat, dat geen werkzaam
bestanddeel bevat, toegevoegd in een afzonderlijke stap.

15 De volgens de uitvinding bereide tabletten met ver-
traagde afgifte bezitten een gelijkmatiger afgifte-eigenschap-
pen van het werkzame bestanddeel alsmede minder waterabsor-
berende eigenschappen vergeleken met soortgelijke typen ta-
bletten, terwijl de bij de bereiding van de granulaten toege-
20 paste polymeren geen klonters vormen, hetgeen een verder tech-
nisch voordeel is.

De onderhavige uitvinding wordt verder gedemon-
streerd door middel van vergelijkingsvoorbeelden. De voor-
beelden laten de gunstige eigenschappen van de onderhavige
25 uitvinding zien zonder beperking van de strekking van de in
de voorbeelden beschreven materie. De gunstige aspecten, die
met de onderhavige uitvinding gepaard gaan, zijn als volgt:

- de "basische" complexvormende component heeft
een gunstige invloed op de oplossnelheid van het werkzame be-
30 standdeel

- de werkwijze is geschikt voor een groot aantal
werkzame bestanddelen, die van elkaar aanzienlijk verschil-
len met het oog op hun fysische parameters.

De volgende voorbeelden hebben betrekking op de
35 bereiding van de preparaten met daarin de hierna opgesomde
werkzame bestanddelen, waarbij bovendien de methode ook ge-
schikt is voor de bereiding van placebotabletten.

De volgende werkzame bestanddelen werden samenge-
steld tot tabletten onder gebruikmaking van de methode vol-
40 gens de uitvinding:

8403447

N-(p-chloorbenzyl)-N-(2-pyridyl)-N',N'-dimethylethyleendiamine (chloorpyramine); glyceroltrinitraat; N,N-dimethyl-3-((1-fenylmethyl)-cycloheptyloxy)-propaanamine (bencyclan); pyridine-2-carbonzuur-(4-benzyl)-piperazide (piberaline); ijzersulfaat + 5 ascorbinezuur.

Voorbeeld I

Bereiding van tabletten met als werkzaam bestanddeel chloorpyraminehydrochloride erin

10 In de pan van een gefluïdiseerde sproeigranuleringsinrichting, type "Glatt WSG 1", werden de volgende hoeveelheden van de onderstaande stoffen geïntroduceerd:

chloorpyraminehydrochloride	700 g
Carbopol 934	350 g
Luviskol VA 64	350 g

15 Granulering werd uitgevoerd onder gebruikmaking van oplossingen, waarvan de samenstelling in Tabel C is weergegeven.

TABEL C

Bereiding van chloorpyramine · HCl-tabletten door wijziging van de granuleringstoevoegsels

20 Granuleringstoevoegsels	Nummer van het experiment		
	1	2	3
	(volgens de uitvinding)	(r e f e r e n t i e s)	
Isopropanol	600 ml	600 ml	600 ml
Stearinezuur	50 g	50 g	geen
Polyethyleenglycol*	50 g	geen	geen
25 Hydroxypropyl-cellulose**	50 g	geen	geen

* Carbowax 6000;

** Klucel LF

Granuleringsomstandigheden: temperatuur van de fluïdiserende lucht: 25°C; doseringssnelheid van de granuleringstvloeistof: 25 ml/min; versproeiingsdruk: 0,5 bar (= 50 kPa).

30 In verloop van proef 3 is het niet gelukt een granulaat te bereiden, geschikt voor verdere verwerking, aangezien tengevolge van de isopropanolinjectie niet een granulaat met korrels met een afmeting van ca. enkele tiende millimeters werd gevormd, zoals verwacht, maar aggregaten met een afmeting

8403447

van enkele centimeters. Aan de onder voorbeeld I en II verkregen granulaten werd 1% magnesiumstearaat en 2% talk bijgemengd; de homogenaten werden vervolgens verwerkt met behulp van een roterende tabletteermachine, type "Fette EXI", voorzien van een pers met glad oppervlak en een doorsnede van 8 mm, door uitoefening van een persdruk van 15.000 Newton. Als resultaat werden hierbij tabletten verkregen met een totaalgewicht van 0,17 g, elk met 75 mg chloorpyraminehydrochloride erin. Loslating van het werkzame bestanddeel werd bepaald onder gebruikmaking van een desintegratieproefapparaat volgens USP XX. Als proefmedium werd 0,1N zoutzuur toegepast en tijdens de proef werd een constante temperatuur van 37°C aangehouden.

In de extractiekamer werd 700 ml extractievloeistof overgebracht, waarbij in het extractiemandje zes tabletten werden geplaatst. De tabletten werden in de extractievloeistof geschud door beweging van het mandje in het medium op een standaard, voorafbepaalde wijze. Het proefmedium werd elk uur bemonsterd; werkzame stofgehaltenes van de monsters werden spectrofotometrisch bepaald. De werkzame stofgehaltenes, gemeten gedurende een periode van 7 uur, maat voor het afgiftepatroon, zijn vermeld in Tabel D.

TABEL D

Dynamica van de afgifte van het werkzame bestanddeel

Extractie-tijd (uren)		Proef 1 (Tablet bereid volgens de uitvinding)	Proef 2 (referentie)
30	1	23,8%	38,8%
	2	41,0%	60,9%
	3	54,2%	80,6%
	4	66,6%	86,5%
	5	79,7%	93,5%
35	6	87,7%	98,0%
	7	92,5%	-

8403447

Voorbeeld II

Bereiding van placebogranulaat

Onder toepassing van de fluïdisatie-granuleringsmethode zoals beschreven in voorbeeld I werden de volgende placebomatrixgranulaten bereid:

5 Samenstelling van de te granuleren poedermengsels

Bestanddelen	Nummer van de proef				
	1	2	3	4	5
Luviskol VA 64	750 g	750 g	450 g	450 g	450 g
Carbopol 934	750 g	750 g	450 g	450 g	450 g
10 Avicel PH 101	-	-	600 g	-	-
Lactose	-	-	-	600 g	-
Mowital B30T	-	-	-	-	600 g

Samenstelling van de granuleringsoplossingen

Bestanddelen	Nummer van de proef				
	1	2	3	4	5
Isopropanol	800 ml	800 ml	800 ml	800 ml	800 ml
Luviskol VA 64	-	150 g	150 g	150 g	150 g
Stearine	50 g	50 g	-	50 g	-
Cetylstearyl	-	-	50 g	-	50 g
20 alcohol					

In Proef 1 bevatte de granuleeroplossing geen "basisch" complexvormend polymeer; deze proef dient als vergelijking, wanneer de proeven Nos. 2-5 worden uitgevoerd overeenkomstig de uitvinding.

25 Bij toevoeging van lactose met een 10% glyceroltrinitraatgehalte en smeermiddelen aan het placebogranulaatmengsel, zoals bovenbeschreven bereid, werden de poedermengsels 1 tot 5 van Proef 2 verder verwerkt tot tabletten van 80 mg en een diameter van 6 mm, waarvan elk 2,5 mg glyceroltrinitraat bevatte.

De afgifte van het werkzame bestanddeel uit de tabletten werd onderzocht volgens de "half-verandering" methode onder gebruikmaking van een desintegratieproefapparaat volgens USP XX. In de houder van het apparaat werden 700 ml kunstmatig
35 maagvloeistof geïntroduceerd, terwijl 6 tabletten van elke

8403447

proef werden overgebracht in het extractiemandje. De helft van het oplosmedium werd elk uur vervangen door kunstmatige intestinale vloeistof. Afgifte van glyceroltrinitraat uit de tabletten werd gevolgd door spectrofotometrische meting van de 5 metaboliëten, gevormd door hydrolyse in het basismedium.

Resultaten van de oplosproeven zijn in de onderstaande tabel opgenomen:

	Tijd (uren)	pH van de oplossing	Nummer van de proef				
			1	2	3	4	5
10	1	1,1	37,3%	26,9%	32,1%	31,1%	20,5%
	2	2,1	40,0%	32,1%	44,6%	40,4%	30,8%
	3	5,5	62,8%	39,4%	55,0%	61,1%	40,1%
	4	6,3	83,2%	48,2%	61,2%	78,7%	56,7%
	5	6,7	100 %	58,7%	67,4%	96,8%	67,0%
15	6	7,0		70,6%	73,6%		74,3%
	7	7,2		75,0%	79,8%		83,6%
	8	7,2		83,6%	86,1%		89,0%

Voorbeeld III

Bereiding van tabletten met vertraagde afgifte met daarin als 20 werkzaam bestanddeel glyceroltrinitraat

In de houder van een gefluïdiseerd bed-sproei-granulator, model WSG 120, Fa. W. Glatt, Haltingen, Bondsrepubliek Duitsland, werd 25,0 kg Luviskol VA 64 overgebracht alsmede eenzelfde hoeveelheid Carbopol 934, waarna het poedervormige 25 mengsel werd onderworpen aan een granulering onder gebruikmaking van een oplossing van 32 kg isopropanol, 2,7 g stearinezuur en 2,7 kg "Carbowax 6000". De injectiesnelheid van de granuleringsvloeistof werd afgesteld op 1000 ml/min; de sproeidruk was 3 bar, terwijl de luchtsnelheid in de fluïdi- 30 seerkamer werd afgesteld tussen 1000 en 1200 m³/uur bij een luchtinlaattemperatuur van 40°C. Het granulaat werd gedroogd tot een vochtgehalte van 4%, gevolgd door homogenisatie met lactose met 10% toegevoegd glyceroltrinitraat erin volgens proef 2. Het homogenaat werd samengeperst tot tabletten van 35 80 mg met een diameter van 6 mm, waarbij elke tablet 2,5 mg glyceroltrinitraat bevatte. Afgifte van het werkzame bestanddeel werd vervolgens gemeten via de "half-veranderings" metho-

8403447

de volgens voorbeeld I. De hoeveelheden glyceroltrinitraat, die binnen 8 uur uit de tabletten waren opgelost, werden uitgedrukt in percentages van het aanvankelijke werkzame bestanddeelgehalte, welke hoeveelheden in de volgende tabel zijn vermeld:

1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur	7 uur	8 uur
21,1%	29,9%	46,6%	60,7%	73,4%	91,0%	100%	-

Voorbeeld IV

Bereiding van tabletten met als werkzaam bestanddeel bencyclan

- 10 Er werden 200 delen bencyclanfumaraat, 57,5 delen Kollidon VA 64 en 67,5 delen Carbopol 934 ingewogen en vervolgens met elkaar grondig vermengd. Het poedermengsel werd vervolgens bevochtigd met een oplossing, die 9 delen Carbowax 6000 en 9 delen stearinezuur in 80 delen isopropanol bevatten.
- 15 (Alle delen zijn gewichtdelen). De natte aggregaten werden door een zeef met een maaswijdte van 20 mesh gevoerd, gedroogd, en opnieuw gezeefd. Vervolgens werden 7 delen magnesiumstearaat samen met 10 delen talk bijgemengd. Het homogenaat werd samengeperst tot tabletten van 350 mg met een diameter van
- 20 10 mm. Elke tablet bevatte 200 mg werkzame stof. Afgifte van het werkzame bestanddeel werd bestudeerd volgens de "half-veranderings" methode onder gebruikmaking van een desintegratieproefapparaat volgens USP XX. Hierbij werden de volgende resultaten verkregen:

25	1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur	7 uur	8 uur
	30,0%	42,4%	44,7%	50,7%	59,0%	68,7%	77,4%	84,8%

Voorbeeld V

Bereiding van tabletten met als werkzaam bestanddeel piberaline

- 80 gew.delen piberaline, 33,6 delen Plasdone VA 630
- 30 en 33,6 delen Carbopol 934 werden met elkaar vermengd, gevolgd door bevochtiging met een oplossing, die 3,2 delen Carbowax 6000, 1,6 delen stearinezuur en 50 delen ethanol bevatte. (De uitdrukking "delen", indien niet ander aangegeven, slaat op gewichtsdelen). De vochtige aggregaten werden eerst door een
- 35 zeef met een maaswijdte van 16 mesh gehaald en vervolgens gedroogd en dan door een tweede zeef gehaald met een maaswijdte van 20 mesh. Er werden 4,8 delen talk en 3,2 delen magnesium-

8403447

stearaat bijgemengd. Hierbij werden tabletten van 160 mg met een diameter van 8 mm met 80 mg werkzaam bestanddeel erin verkregen door persen.

De afgifte van het werkzame bestanddeel werd gevolgd via de "half-veranderings"methode zoals beschreven in voorbeeld I. De volgende waarden werden gemeten binnen 8 uur proeftijd:

1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur	7 uur	8 uur
31,8%	44,3%	53,8%	61,8%	70,5%	79,4%	84,5%	92,0%

10

Voorbeeld VI

Bereiding van tabletten met als werkzame bestanddelen ijzer-sulfaat en ascorbinezuur

Aan 1000 kg placebomatrixgranulaat, bereid volgens voorbeeld III, werden 3,20 kg $\text{FeSO}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$, 0,20 kg Mowital B30T (een polyvinylbutyral), 0,40 kg ascorbinezuur (vitamine C), 0,15 kg talk en 0,05 kg magnesiumstearaat werden toegevoegd. Het homogenaat werd verder verwerkt tot tabletten van 500 mg met een diameter van 12 mm, waarbij elke tablet 100 mg Fe^{++} en 40 mg ascorbinezuur bevatte onder gebruikmaking van een roterend type granuleerinrichting, model Manesty B3B. Het oplossen van Fe^{2+} uit de tabletten werd onderzocht met behulp van de "half-veranderings" methode in een desintegratieproefapparaat, voorzien van een schoep, volgens USP XX, bij 100 omwentelingen per minuut. De volgende tabel bevat de data, die karakteristiek zijn voor de afgifte van ijzer uit de compositie:

1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur
42,4%	62,2%	75,0%	79,5%	82,5%	85,5%

30

Voorbeeld VII

Bereiding van tabletten met vertraagde afgifte met als werkzaam bestanddeel imipraminehydrochloride

100 g imipraminehydrochloride, 75,0 g Luviskol VA 64, en 75,0 g Carbopol 934 werden grondig met elkaar vermengd, waarna het verkregen mengsel werd gehomogeniseerd. Het homogenaat werd grondig bevochtigd en met een oplossing van

5,0 g Carbowax 6000 (polyoxyethyleenglycol)

5,0 g stearinezuur

en 60,0 ml isopropanol bij een temperatuur van 40°C.

8403447

De vochtige massa werd door een roestvrijstalen zeef met een maaswijdte van 18 mesh gevoerd, gevolgd door drogen van het vochtige granulaat bij 40°C, tot het vochtgehalte beneden 1% kwam te liggen. Het verkregen drogen granulaat 5 laat werd opnieuw gegraneleerd en vermengd met 6,0 g talk en 4,0 g magnesiumstearaat, gevolgd door homogeniseren van het verkregen mengsel. Het aldus verkregen eindgranulaat werd verder verwerkt door samenpersen tot tabletten van 0,135 g met een diameter van 7 mm.

- 10 Het vrijkomen van het werkzame bestanddeel uit deze tabletten werd gevolgd door gebruikmaking van de "half-veranderings" methode, zoals beschreven in voorbeeld II.

De resultaten zijn in de volgende tabel vermeld:

	1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur
15	30-35%	45-55%	55-65%	65-75%	75-85%	85-95%

De bovengenoemde percentages hebben betrekking op de relatieve hoeveelheden van het werkzame bestanddeel, dat is vrijgekomen tot de pre-set tijd was verlopen, bij verschillende proeven, en stellen de eindwaarden voor.

20 Voorbeeld VIII

Bereiding van tabletten met vertraagde afgifte met als werkzaam bestanddeel theofylline

- Volgens proef 4 van voorbeeld II werd een matrixgranulaat zonder werkzaam bestanddeel bereid, waarmee de volgende 25 samenstelling werd verkregen:

	theofylline	200,0 g
	matrixgranulaat	117,5 g
	Carbowax 6000	15,0 g
	magnesiumstearaat	7,0 g
30	talk	<u>10,5 g</u>
		350,0 g

- Het poedervormige mengsel werd tot tabletten geslagen elk met een gewicht van 0,350 g en een diameter van 10 mm. Dynamica van het oplossen van het werkzame bestanddeel, 35 zoals gemeten volgens de "half-veranderings" methode, wordt gekenmerkt door de hierna volgende gegevens:

	1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	6 uur
	20-25%	28-33%	34-40%	50-55%	65-70%	80-90%.

8403447

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van tabletten met ver-
traagde afgifte met niet meer dan 800 mg werkzaam bestanddeel
erin door middel van een vochtige granulatie-, bij voorkeur ge-
fluïdiseerde bed-granulatiemethode, m e t h e t k e n-
5 m e r k, dat een 5:1 tot 1:5 gewicht tot gewicht verhouding
mengsel van een vinylpyrrolidon-vinylacetaat copolymeer en een
acrylzuur polymeer, verknoopt met polyallylsaccharose, wordt
gebruikt in een hoeveelheid van tenminste 10 gew.% van de com-
positie, eventueel tezamen met een inert vulmateriaal, en dat
10 een granuleringsoplossing, bestaande uit een polymeer, dat een
wateronoplosbaar complex vormt met het acrylzuur polymeer in
een waterig medium en een wasachtige stof als solutes, en een
C₁₋₅ alkanol als oplosmiddel wordt toegepast, hetzij voor het
direct bereiden van een granulaat met het werkzame bestanddeel
15 erin, hetzij door het vermengen van het werkzame bestanddeel
met het granulaat, dat eerst wordt bereid zonder het werkzame
bestanddeel in een afzonderlijke stap.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-
m e r k, dat het polymeer voor 60% uit vinylpyrrolidon en
20 voor 40% uit vinylacetaat bestaat.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t
k e n m e r k, dat een isopropanoloplossing wordt gebruikt
voor het granuleren, welke oplossing 0,5% tot 10% VP-VA co-
polymeer en/of polyoxyethyleen bevat, en verder 0,5-10%
25 stearinezuur en/of cetylstearylalcohol bevat, betrokken op
het totale gewicht van de tablet.
4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, m e t
h e t k e n m e r k, dat microkristallijne cellulose en/of
polyvinylbutyral wordt gebruikt als inert hulpmiddel of inerte
30 hulpmiddelen.
5. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4,
m e t h e t k e n m e r k, dat als werkzaam bestanddeel
N-(p-chloorbenzyl)-N-(2-pyridyl)-N,N'-dimethylethyleendiamine
wordt gebruikt.
- 35 6. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4,
m e t h e t k e n m e r k, dat als werkzaam bestanddeel
glyceroltrinitraat wordt gebruikt.
7. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4,
m e t h e t k e n m e r k, dat als werkzaam bestanddeel

8403447

N,N-dimethyl-3-((1-fenylmethyl)-cycloheptyloxy)-propaanamine wordt gebruikt.

8. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4, met het kenmerk, dat als werkzaam bestanddeel
- 5 pyridine-2-carbonzuur-(4-benzyl)-piperazide wordt gebruikt.
9. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4, met het kenmerk, dat als werkzaam bestanddeel ferrosulfaat wordt gebruikt.
10. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4, met het kenmerk, dat als werkzaam bestanddeel
- 10 5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro[5H]-dibenzo[b,b]azepine wordt gebruikt.
11. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4, met het kenmerk, dat als werkzaam bestanddeel
- 15 theofylline wordt gebruikt.
12. Tablet met vertraagde afgifte van het werkzame bestanddeel, welk tablet niet meer dan 800 mg werkzaam bestanddeel bevat en in een 5:1 tot 1:5 gewichtsverhouding een mengsel van een vinylpyrrolidon-vinylacetaat copolymeer en een
- 20 acrylzuur polymeer, verknoopt met polyallylsaccharose, waarbij een hoeveelheid van het mengsel tenminste 10 gew.% van de tablet uitmaakt.
13. Matrix(placebo)granulaat, zonder werkzaam bestanddeel, bestaande uit 5:1 tot 1:5 gewicht tot gewicht verhouding
- 25 mengsel van een vinylpyrrolidon-vinylacetaat copolymeer en een acrylzuur polymeer, verknoopt met polyallylsaccharose, eventueel vermengd met een inert vulmateriaal.

8403447