



⑫A Terinzagelegging ⑪ 8701143

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Farmaceutische preparaten.**
⑤1 Int.Cl⁴: A61K 37/02, A61K 47/00, C07K 5/00, C07K 7/00.
⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Basel, Zwitserland.
⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8701143.
②2 Ingediend 13 mei 1987.
③2 Voorrang vanaf 27 mei 1986, 27 mei 1986.
③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 2138/86, 2144/86.
⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1987.

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

- Farmaceutische preparaten -

Deze uitvinding heeft betrekking op farmaceutische preparaten die actieve polypeptideverbindingen bevatten en zijn aangepast voor resorptie in het maag-darmstelsel, bijvoorbeeld rectale toediening en in het bijzonder orale toediening.

5

Medische behandeling met polypeptiden

gaat vaak met moeilijkheden gepaard. Polypeptiden worden in de lichaamsvloeistoffen in het algemeen snel ontleed tot di-peptiden en aminozuren en worden in het algemeen slecht door de wand van het maag-darmstelsel geresorbeerd, bijvoorbeeld bij orale en
10 rectale toediening. De lage biobeschikbaarheid, vaak van de orde van 0,1 tot 1%, kan in het algemeen niet worden opgeheven door het toedienen van grote doses, omdat een dergelijke toediening tot een grote variabiliteit onder de patienten in bijvoorbeeld het oppervlak onder de (AUC)kromme of de maximale geneesmiddel-
15 concentratie (Cpmax) leidt. Er moet dus voor parenterale toediening worden gekozen teneinde een doeltreffende behandeling te verkrijgen. De gebruikelijke weg is via injecteren.

15

Injekteerbare farmaceutische preparaten zijn echter pijnlijk om toe te dienen en, indien het toedienen met regelmatige tussenpozen dient te worden herhaald, kan de behandeling zeer pijnlijk voor
20 de patient worden.

20

Dientengevolge wordt er reeds vele jaren gezocht naar alternatieve farmaceutische polypeptide preparaten, die aan de ene kant beter worden verdragen en die geschikter
25 kunnen worden toegediend en aan de andere kant een bevredigende biobeschikbaarheid voor een doeltreffende behandeling geven.

25

In de literatuur zijn talrijke octrooischriften en academische publicaties die nieuwe systemen voor een verbeterde maag-darm-
30 absorptie van polypeptiden beschrijven bekend. Tot nu toe is er echter van geen enkel systeem bewezen dat dit van een aanvaardbare, commerciële bruikbaarheid voor somatostatinen, calcitoninen en/of andere polypeptiden is.

30

Na uitputtend onderzoek is gevonden dat mono-sacchariden of suikeralkoholen en/of polyoxyalkyleen-
35 ethers verrassenderwijze een geschikte excipientbasis voor farma-

35

8701163

ceutische preparaten aangepast voor maag-darmresorptie, bijvoorbeeld rectale toediening en bij voorkeur orale toediening, geven. Zij geven niet alleen een betere resorptie van poly-peptiden door de darmwand, doch leiden eveneens tot een geringere
5 variabiliteit in resorptieparameters tussen de patienten.

Volgens een aspekt verschaft de uitvinding een farmaceutisch preparaat dat aangepast is voor resorptie via het maag-darmstelsel dat een polypeptide bevat en bij toediening een relatieve biobeschikbaarheid van een geneesmiddel in het bloed-
10 plasma van tenminste 160%, vergeleken met 100% bij toediening van het polypeptide alleen, heeft.

De relatieve biobeschikbaarheid kan groter zijn dan 300%, zelfs meer dan 350% of meer dan 1000%, zoals uit de volgende voorbeelden blijkt, ten opzichte van het
15 orale of rectale toedienen van het poly-peptide alleen, bijvoorbeeld gebaseerd op toediening van het poly-peptide in een gebruikelijke preparaatvorm.

De variatiecoëfficiënten (CV) als middel ter bepaling van de variabiliteit in resorptie tussen de patienten worden op een gebruikelijke wijze bepaald als percentage, bijvoorbeeld op basis van de standaardafwijking van het gemiddelde. AUC in ng.uur/ml, gedeeld door het gemiddelde AUC in
20 ng.uur/ml of op een overeenkomstige wijze op basis van de C_{pm}ax (ng/ml).

25 Uit biobeschikbaarheidsproeven op mensen en honden is gebleken dat de CV van de orde van 100% kan zijn voor gebruikelijke preparaties, bijv. waterige oplossingen.

Volgens een ander aspekt verschaft de uitvinding een farmaceutisch preparaat dat geschikt is voor toediening aan het maag-darmstelsel en dat een polypeptide bevat en
30 bij toediening een CV kleiner dan 70% bezit.

Bij voorkeur worden tenminste acht dieren gebruikt om de CV te bepalen.

De biobeschikbaarheid kan als het oppervlak onder de kromme gedurende bijvoorbeeld 3 of 7 uren of tot 12 uren
35 worden gemeten.

8701143

Controles voor orale toediening kunnen hetzelfde gewicht aan poly-peptide in een zoutoplossing (0,9% gew./gew. natriumchloride) bevatten. De controles voor rectale toediening kunnen hetzelfde gewicht aan poly-peptide in een gebruikelijke zetpilbasis, bijvoorbeeld een tri-
5 glyceride, bevatten.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding bevinden zich bij voorkeur in een eenheidsdoseringsvorm. Het zijn bij voorkeur zetpillen voor rectale toediening. Ze kunnen op een gebruikelijke wijze worden bereid of vervaardigd, bijvoorbeeld volgens vorm-
10 compressiewerkwijzen. De zetpillen kunnen de vorm van rectale capsules die daarin het farmaceutische preparaat in een vaste of vloeibare vorm bevatten, hebben. Desgewenst kunnen ze van het holle type zijn.

Voor orale toediening kunnen de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding de vorm van tabletten, bij voorkeur van capsu-
15 les, hebben. De capsules kunnen het polypeptide in vaste vorm, bijvoorbeeld een poeder, of indien het polypeptide in voldoende mate stabiel in oplossing is, in oplossing bevatten.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding worden bij voorkeur op dusdanige wijze geformuleerd dat bij toediening het poly-
20 peptide snel oplost, bijvoorbeeld in de vloeistof in de maag, bijvoorbeeld meer dan 80% binnen 20 minuten, of in een hoge concentratie in het rectum of op een geschikte absorptieplaats wordt vrijgemaakt.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kunnen excipienten en versterkers die de hierna beschreven mono-sacchariden-
25 suikeralkoholen en polyoxyalkyleenethers zijn, of equivalenten daarvan, bevatten. Bovendien kunnen nog gebruikelijke dispergeermiddelen, bijvoorbeeld colloïdaal siliciumdioxide, en verdunningsmiddelen, zoals lactose, aanwezig zijn. Orale farmaceutische preparaten hebben bij voorkeur de vorm van poeders, bij voorkeur in capsulevorm. De poeders hebben
30 geschikt een middellijn van bijvoorbeeld 100-400 micron, bijvoorbeeld ongeveer 200 micron.

Als zetpilbasis kan cacaoboter worden gebruikt. Het verdient aanbeveling synthetische of semi-synthetische zetpilbases te gebruiken. Dit kunnen in water onoplosbare vetten, bijvoorbeeld glyceriden
35 (mono-, di- en/of tri-) van vetzuren, bijvoorbeeld bereid uit kokosnootolie of palmpitolie, zijn.

Aanbevolen worden vetzuurglyceriden met rechte keten en 10-18 koolstofatomen, geschikt verzadigde. Voorbeelden zijn Witepsol (ingeschreven handelsmerk), bijv. van de Witepsol H reeks verkrijgbaar van
40 Dynamit Nobel, W.Duitsland; Suppocire (ingeschreven handelsmerk), bijvoor-

8701143

beeld Suppocire AM of AS2 verkrijgbaar van Gattefosse, Frankrijk.

Eveneens kunnen andere excipienten aanwezig zijn.

De biobeschikbaarheid kan op een gebruikelijke wijze worden bepaald, bijvoorbeeld als volgt:

5 Orale biobeschikbaarheidsmethode A (honden).

Het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding, bij voorbeeld in de vorm van een capsule of een farmaceutisch referentiepreparaat dat het polypeptide bevat, bijvoorbeeld een waterige oplossing, wordt aan een groep van 8 honden (Beagle) met een lichaamsgewicht van ongeveer 10 kg, die 20 uren hadden gevast, toegediend.

Nadat het farmaceutische preparaat was toegediend worden onmiddellijk daarna 20 ml van een isotonische oplossing van natriumchloride in water (0,9%) (hierna isotonische oplossing genoemd), toegediend.

Er worden bloedmonsters uit de vena saphena getrokken, onmiddellijk voor het toedienen van het farmaceutische preparaat en 20 min., 40 min., 60 min., 90 min. en 3,5 en 7 uren na het toedienen.

Het bloed wordt gecentrifugeerd en de concentratie van het polypeptide in het plasma wordt op een gebruikelijke wijze onder toepassing van het radioimmunoassay methoden bepaald.

20 De relatieve biobeschikbaarheid wordt op basis van het oppervlak onder de kromme (AUC 0-7 uren) bepaald

De rectale biobeschikbaarheidsmethode B (konijnen).

Zetpillen (ongeveer 1,5 g) vervaardigd volgens de uitvinding of gebruikelijke zetpillen die polypeptide als

controle bevatten, worden rectaal aan konijnen (Nieuw-Zeelandse albinokonijnen) toegediend. Onmiddellijk voor het toedienen van de zetpil en 15 min., 30 min. en 1,2,3,4,5,6 en 7 uren na het toedienen worden aan de oorader bloedmonsters onttrokken. 5 Op een gebruikelijke wijze wordt de poly-peptideconcentratie in het bloed bepaald, bijvoorbeeld volgens radioimmunoassay-methoden.

De relatieve biobeschikbaarheid wordt op een analoge wijze als beschreven bij methode A bepaald.

10

De rectale biobeschikbaarheidsmethode C (honden).

Deze wordt op analoge wijze uitgevoerd als beschreven hiervoor, waarbij in plaats van konijnen Beagle- 15 honden worden toegepast.

De orale biobeschikbaarheidsmethode D (ratten).

20

Men liet Wistar ratten (met een lichaamsgewicht van ongeveer 300 g) gedurende 12 uren vasten en anestheseerde ze met urethaan (2 doses van 0,7 mg/kg i.p.) . De onderbuik werd geopend teneinde toegang te verkrijgen tot het maag-darmstelsel, in het bijzonder het jejunum. Een oplossing van het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding of het 25 poly-peptide als controle wordt in het maag-darmstelsel , bijvoorbeeld het jejunum, geïnjecteerd.

25

Bloedmonsters (bijvoorbeeld 1 ml) worden 20 min. en 1,2 en 3 uren na het toedienen aan de vena cava onttrokken. Het bloed wordt gecentrifugeerd en de poly-peptideconcentratie wordt op een gebruikelijke wijze onder toepassing van 30 radioimmunoassaymethoden in het plasma bepaald.

30

De relatieve biobeschikbaarheid (het oppervlak onder de kromme gedurende 3 uren) wordt op analoge wijze als beschreven bij methode A bepaald. 35

35

De orale biobeschikbaarheidsmethode E (klinische proeven).

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding of farmaceutische controlepreparaten worden s'morgens toegediend aan gezonde vrijwilligers. Gedurende de volgende 12 uren worden bloedmonsters genomen en deze worden volgens radioimmunoassaymethoden geanalyseerd. De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn in het bijzonder bruikbaar bij polypeptiden die langdurig in maagvloeistof stabiel zijn, bijvoorbeeld die welke een geringere ontleding dan 50% binnen 2 uren in kunstmatige maagvloeistoffen of gedurende incubatie met natuurlijke enzymen, bijvoorbeeld α -chymotrypsine, collagenase, trypsine en pepsine, bij 37°C, vertoonden.

In de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding kan een grote verscheidenheid van polypeptiden worden toegepast. Ze kunnen peptidehormonen of stabiele analoga daarvan zijn. Onder voorbeelden vallen: somatostatinen, calcitoninen, ACE-remmers en renine-remmers en hun analoga. Het peptide kan twee of meer aminozuren, geschikt 7 tot 40, bijvoorbeeld tot 12 aminozuren, bevatten. Ze kunnen bijvoorbeeld lineair of mono-cyclisch zijn.

Somatostatine zelf is de verbinding met formule 1.

Met de hierin gebruikte uitdrukking "analoga" wordt elk van de bekende oligopeptiden met een somato-statine-achtige werking bedoeld. De structuur is afgeleid van die van het in de natuur voorkomende tetradecapeptide somatostatine, dat tenminste een andere aminozuurrest in en/of minder aminozuurresten dan somatostatine zelf bevat en waarin één of meer partiële peptidereeksen die in het somatostatine-molecuul voorkomen, in intakte of in een gederivatiseerde vorm, bevat.

De aanbevolen somatostatineanaloga zijn die beschreven in het Europese octrooischrift 29.579 en in het Amerikaanse octrooischrift 4.395.403, in het bijzonder die welke specifiek daarin zijn beschreven.

Het aanbevolen polypeptide is octreotide

met formule 2, dat hierna wordt aangeduid als SMS. De bereiding van deze verbinding is specifiek beschreven in het hiervoor genoemde octrooischrift.

5 Een tweede groep somatostatineanaloga zijn die beschreven in het Belgische octrooischrift 892.315 (identiek aan het Amerikaanse octrooischrift 4.435.385), in het bijzonder de voorbeelden 1-20 daarvan, vooral de verbinding met formule 3 van het formuleblad.

10 Andere somatostatineanaloga zijn beschreven in het DE-Offenlegungsschrift 3.328.952, in het bijzonder in de voorbeelden 1-8 daarvan.

15 Andere somatostatineanaloga zijn die met formule 4 [zie Vale en med., Metabolism, 27, Supp. 1, 139, (1978)], formule 5 [zie het Europese octrooischrift 1295 en de aanvraag 78100 994 9], formule 6 [zie Veber en med., Life Sciences, 34, 1371-1378 (1984) en de Europese octrooiaanvraag no. 82106205.6 (gepubliceerd als no. 70 021)], eveneens bekend als cyclo (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) en de verbinding met formule 7, zie R.F. Nutt en med., Klin.Wochenschr. (1986) 64 (Suppl. VII) 71-73.

20 Tenzij anders vermeld, bezitten alle aminozuurgroepen in de hiervoor genoemde formules volgens de gebruikelijke nomenclatuur de L-configuratie. -Thr-ol stelt de L-Threoninogroep met formule 8 voor, -MeAla- de N-methyl-alanyl-groep en -MePhe- de -N-fenylalanylgroep.

25 Somatostatine en de analoga ervan zijn bruikbaar voor een grote verscheidenheid van aandoeningen die verbonden zijn met een toegenomen afscheiding van groeihormoon, bijvoorbeeld voor de behandeling van diabetes mellitus, acromegalie enz., alsmede van maag-darmstoornissen, bijvoorbeeld bloedingen en tumoren in de maag en darmen. De poly-peptiden zijn eveneens
30 bruikbaar tegen psoriasis, seniele dementie en migraine.

35 Typerende dagelijkse doses voor parenterale injecties liggen tussen twee microgram en 10 milligram, die 2 tot 4 malen daags in doses van 0,5 microgram tot 5 milligram, bijvoorbeeld van ongeveer 50 tot 200 microgram, bij voorkeur sub-cutaan, kunnen worden toegedient. Onder andere poly-peptiden vallen de calcitoninen.

De calcitoninen omvatten een bekende klasse van farmaceutisch actieve polypeptiden met een lange keten en een variërende, goed gedocumenteerde, farmaceutische bruikbaarheid, bijvoorbeeld zalmcalcitonine (Salcatonine), humaan calcitonine en aalcalcitonine (elcatonine). Ze verlagen de calciumspiegels in het bloed en worden gewoonlijk toegepast bij de behandeling van bijvoorbeeld de ziekte van Paget, hypercalcaemie en osteoporose. Ze kunnen in de natuur voorkomen en worden verkregen door extractie uit natuurlijke bronnen of door synthese (waaronder door genetische manipulatie).

In het andere geval kunnen ze alleen door synthese worden bereid. Ze kunnen analoga of derivaten van natuurlijke produkten zijn, bijvoorbeeld waarin één of een aantal van de aanwezige peptideresten in het in de natuur voorkomende produkt is vervangen en/ of waarin het N- of C-eindstandige gedeelte is gemodificeerd en/of de ring is geopend.

Aanbeveling verdient het zalmcalcitonine en de analoga daarvan met open keten, bijvoorbeeld zoals beschreven in de Nederlandse octrooiaanvraag 8602950, ACE-remmers en renine-remmers zijn bekend, bijvoorbeeld ACE-remmers uit Am. Med. J. 77, 690 (1984), "Cardiovascular Pharmacology", M. Autonaccio, ed. 1984, blz.119, in de Europese octrooischriften met de nos. 158927 A, 156 455 A en in Ann. Rep. Med. Chem. 1985, Vol. 20, hoofdstuk 7. Renine-remmers zijn beschreven in Ann. Rep. Med. Chem. 1985, Vol. 20, hoofdstuk 26 en in de Europese octrooischriften met de nos. 156.321, 156.322, 165.151, 588 en 163.237. ACE-remmers en renine-remmers worden voornamelijk toegepast tegen hypertensie.

De polypeptiden kunnen zich in de vorm van een vrije base, in complexvorm of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout bevinden. De complexen en zouten zijn bekend en hebben dezelfde mate van werking en verdraagbaarheid als de vrije-basevormen.

Geschikte zuuradditiezouten zijn bijvoorbeeld de hydrochloriden en acetaten. Desgewenst kunnen de polypeptiden in de vorm van hydraten worden gebruikt.

Tot nu toe is weinig gepubliceerd betreffen-

de de biofarmaceutische eigenschappen van SMS. SMS is uitermate stabiel in maagvloeistof.

5 Gevonden werd nu, dat SMS een onbelangrijk "first pass" effect heeft. In ratten wordt het bijvoorbeeld voornamelijk uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel, ongeveer 80% in gal en 20% in urine. De belangrijkste absorptieplaats is aan het bovengedeelte van het darmstelsel, dat wil zeggen het duodenum en jejunum. SMS heeft dus een korte doorgangstijd na de absorptieplaats. Het verdient aanbeveling SMS oraal toe te dienen in preparaten die snel het SMS in de maag afgeven en een hoge plaatselijke
10 concentratie van SMS verschaffen.

 Een ander aspect van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op een farmaceutisch preparaat dat aangepast is voor een verbeterde resorptie in het maag-darmstelsel dat

- 15 a) een mono-saccharide of suikeralkohol en/of
 b) een polyoxyalkyleenether bevat.

 De monosacchariden kunnen worden gekozen uit tetrosen, pentosen, hexosen, heptosen, octosen en nonosen, in het bijzonder erythrose, threose, arabinose, lyxose, xylose, ribose, rhamnose, fucose, digitalose, chinovose, apiose, glucose, mannose, galactose, fructose, sorbose, gulose,
20 talose, allose, altrose, idose en glucoheptulose. Deoxyverbindingen, zoals 3-deoxyglucose, aminoverbindingen zoals glucosamine, etherverbindingen zoals 3-0-methylglucose en 3-0-butylglucose, kunnen eveneens worden toegepast.

 Als mono-saccharide wordt bij voorkeur toegepast glucose, fructose of xylose, in het bijzonder glucose en vooral xylose.
25

 Suikeralkoholen zijn bij voorkeur gereduceerde vormen van monosacchariden. Aanbevolen voorbeelden zijn mannitol en sorbitol, bij voorkeur mannitol.

 In het bijzonder aanbevolen bestanddelen zijn polyoxy-
30 alkyleen hoge alkoolethers, bijvoorbeeld met de algemene

8701143

5 formule 9 , waarin RO de rest van een hoge alcohol is, in het bijzonder een hoge alkanol of alkylfenol, zoals lauryl- of cetylalkohol , of een sterolrest, in het bijzonder een lanosterol-, dihydrocholesterol- of cholesterolrest, evenals mengsels van twee of een aantal dergelijke ethers.

10 Aanbevolen polyoxyalkyleenethers voor toepassing bij de uitvinding zijn polyoxyethyleen- en polyoxypropyleenethers (d.w.z. waarin in de hiervoor genoemde formule $x = 2$ of 3) , in het bijzonder polyoxyethyleen en polyoxypropyleen- lauryl-, cetyl- en cholesterylethers , evenals mengsels van twee of meer dergelijke ethers.

15 De hydroxylgroep aan het alkyleineindgedeelte van dergelijke ethers kan, zoals reeds werd opgemerkt, gedeeltelijk of volledig geacyleerd zijn , bijvoorbeeld door acylresten van alifatische carbonzuren, zoals azijnzuur.

20 Aanbevolen ethers om volgens de uitvinding te worden toegepast bezitten een hydrofiel-lipofielverhouding (HLB groepgetal) van ongeveer 10 tot ongeveer 20, in het bijzonder van ongeveer 12 tot ongeveer 16.

25 Bijzonder aanbevolen ethers om bij de uitvinding te worden toegepast zijn die waarin het gemiddelde aantal zich herhalende eenheden in het polyoxyalkyleengedeelte (x in de laatst genoemde formule) tussen 4 en 75, geschikt tussen 8 en 30, in het bijzonder tussen 16 en 26, ligt. De ethers kunnen volgens bekende methoden worden verkregen. Een grote verscheidenheid van dergelijke produkten is in de handel verkrijgbaar en worden bijvoorbeeld in de handel gebracht door de firma Amerchol onder de handelsnaam Solulan[®], de firma's KAO Soap, ICI en Atlas onder de handelsnamen Emalex[®], Brij[®] en Laureth[®] en door de firma
30 Croda onder de handelsnaam Cetomacrogol[®].

Voorbeelden van polyoxyalkyleenethers die geschikt zijn om bij de uitvinding te worden toegepast zijn:

35 (POE = polyoxyethyleenether, POP= polyoxypropyleenether; x is het gemiddelde aantal zich herhalende eenheden in het POP/POE gedeelte).

1. Cholesterylethers:

870 1 1 4 3

1.1 Solulan[®] C-24 - POE, x = 24

2. Ethers van lanolinealkoholen:

2.1 Solulan[®] 16 - POE, x = 16

5 2.2 Solulan[®] 25 - POE, x = 25

2.3 Solulan[®] 75 - POE, x = 75

2.4 Solulan[®] PB - 10 - PPE, x = 10

2.5 Solulan[®] 98 - POE, x = 10 - gedeeltelijk geacetyleerd

2.6 Solulan[®] 97 - POE, x = 9 - geheel geacetyleerd

10

3. Laurylethers:

3.1 Emalex[®] 709 / Laureth[®] 9 - POE, x = 9

3.2 Laureth[®] 4 / Brij[®] 30 - POE, x = 4

3.3 Laureth[®] 23 / Brij[®] 35 - POE, x = 23

15

4. Cetylethers:

4.1 Cetomacrogol[®] - POE, x = 20 tot 24

20

Lanolinealkoholen staan eveneens bekend als
wolvetalkoholen en zijn een mengsel van cholesterol, dihydrocholes-
terol en lanosterol.

25

Aanbevolen ethers om bij de onderhavige
uitvinding te worden toegepast zijn polyoxyethyleencholesteryl-
esters, d.w.z. met de hiervoor gegeven formule 9, waarin n = 2 en
R₀ een cholesterolrest voorstelt, in het bijzonder die ethers
waarin het aantal zich herhalende eenheden in het polyoxyethyleen-
gedeelte tussen 16 en 26 ligt, en vooral ongeveer 24 is.

30

Het verdient vooral aanbeveling dat derge-
lijke ethers vrijwel geen verontreinigingen bevatten, in het
bijzonder van andere polyoxyalkyleenethers. Het wordt het meest
aanbevolen dat ze tenminste 75%, vooral tenminste 85% en het meest
aanbevelenswaardig tenminste 90 gew.% zuivere polyoxyethyleen-
cholesterylether bevatten.

35

De farmaceutische preparaten volgens de
uitvinding kunnen voor dezelfde indicaties als voor andere vormen
van hetzelfde actieve middel, bijvoorbeeld de parenterale vormen,
worden toegepast.

8701143

De doseringen van het actieve middel, mono-saccharide of suikeralkohol en polyoxyalkyleenether kunnen volgens een gebruikelijk biobeschikbaarheidsonderzoek worden bepaald, bijvoorbeeld volgens methoden die hiervoor bij dieren zijn beschreven of klinisch. Indien gewenst kan het onderzoek voor herhaalde toepassingen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld in de dynamische evenwichtstoestand en voedsel-interactieonderzoeken omvatten. Concentraties van actieve middelen in het bloed kunnen op een gebruikelijke wijze, bijvoorbeeld met radio-immunoassaymethoden, worden bepaald.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding worden geschikt 2 tot 4 malen daags, geschikt indien de patient heeft gevast, bijvoorbeeld ongeveer 1 uur vóór de maaltijd worden toegediend.

De nauwkeurige hoeveelheid van bestanddeel a), mono-saccharide of suikeralkohol, kan tussen ruime grenzen variëren. Geschikt zijn ze aanwezig in een dosis van ongeveer 50 tot 100 mg per eenheid doseringsvorm.

De nauwkeurige hoeveelheid bestanddeel b), polyoxyalkyleenether, kan tussen ruime grenzen variëren. Het verdient aanbeveling bij voorkeur tussen 5 en 200 mg per eenheid doseringsvorm te hebben. Voor orale doseringsvormen ligt de hoeveelheid polyoxyalkyleenether bij voorkeur tussen ongeveer 20 en 200 mg. Voor rectale toediening is de hoeveelheid polyoxyalkyleenether bij voorkeur ongeveer 40-60 mg.

Indien zowel bestanddeel a) mono-saccharide/suikeralkohol als b) polyoxyalkyleenether aanwezig zijn, zijn bij voorkeur ongeveer 10 tot 500 mg bestanddeel a), bijvoorbeeld ongeveer 400 mg, aanwezig voor een vaste doseringsvorm of 10 mg tot 10 g per 20 ml in het geval van een vloeibare vorm.

Het verdient aanbeveling dat ongeveer 5 tot 200 mg, bijvoorbeeld ongeveer 100 mg, polyalkyleenether per, bijvoorbeeld vaste, doseringsvorm aanwezig is of in het geval van een vloeibare doseringsvorm ongeveer 5 tot 500 mg polyalkyleenether per 20 mg.

De nauwkeurige grenzen van het aanwezige polypeptide kunnen eveneens tussen ruime grenzen variëren.

5 Geschikt bevindt de hoeveelheid zich in het traject van ongeveer 2 mg tot 10 mg. Voor SMS ligt de hoeveelheid bij voorkeur tussen 10 microgram tot 35 milligram per eenheid-doseringsvorm, bijvoorbeeld van 2 tot 8 milligram.

10 Het is gebleken dat de combinatie van xylose en polyoxyethyleenether een bijzonder interessante excipientbasis voor farmaceutische preparaten biedt, bijvoorbeeld een lage variatiecoëfficiënt met zich meebrengt.

Volgens een ander aspekt verschaft de onderhavige uitvinding een preparaat dat xylose en een polyoxyethyleenether bij voorkeur in een gewichtsverhouding van 2:1 tot 1:2 bevat. Het verdient aanbeveling dat per eenheids-doseringsvorm 50 tot 100 mg polyoxyethyleenether aanwezig is. Deze preparaten kunnen op analoge wijze als hierin beschreven of zoals beschreven in de literatuur worden verwerkt tot farmaceutische preparaten.

20 Zonder zich op enigerlei wijze vast te leggen, wordt aangenomen dat losse addukten tussen de farmacologisch actieve middelen, zoals SMS en mono-sacchariden en suikeralkoholen en polyoxyalkyleenethers worden gevormd, hetgeen tot een grotere resorptie leidt.

25 Zoals reeds hiervoor is vermeld, kunnen de farmaceutische preparaten volgens de uitvinding op een gebruikelijke wijze worden bereid of vervaardigd door het polypeptide mono-saccharide-suikeralkohol en polyoxyethyleenether te mengen.

In de volgende voorbeelden:

AUC = (oppervlak onder de kromme) de gemiddelde waarden (tenzij anders is aangegeven) in ng.uur/ml. Ze hebben betrekking op 0-7 uren na toediening, tenzij anders is aangegeven.

30 C_{pm} waarden zijn uitgedrukt in ng/ml (tenzij anders vermeld).

SEM = de standaardfout in het gemiddelde.

n = het aantal dieren

CV = variatiecoëfficiënt.

35 De relatieve en absolute biobeschikbaarheid zijn uitgedrukt als % van de referentiewaarden.

SMS ac = SMA acetaat

2,3 mg SMA acetaat is equivalent aan 2 mg zuiver SMS.

5,8 mg SMS acetaat is equivalent aan 5 mg zuiver SMS.

POECE = polyoxyethyleencholesterolether.

POECE (A) bevat een steroïde component met minstens 92 gew.% cholesterol en een gemiddeld aantal van 24 zich herhalende eenheden van oxyethyleen.

POECE (B) bevat ongeveer 60% polyoxyethyleensteroïde-ethers, waarvan het hoofdbestanddeel cholesterol is en met een gemiddeld aantal van 24 zich herhalende oxyethyleen-eenheden. De rest is in een overeenkomstig geethoxyleerd hoger alcohol, voornamelijk hexyldecanol.

Het is verkrijgbaar bij Amerchol, Edison, New Jersey, USA.

De zoutoplossing (0,9 % natriumchloride) bevat twee maal gedestilleerd water.

Verdere bijzonderheden van materialen en specificaties, bijvoorbeeld van Solulan C24 zijn vermeld in H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 2e druk, Editio Cantor, Aulendorf.

De getallen geven de plasmaspiegels (ng/ml) tegen de tijd (T) in uren.

Voorbeelden

1. Biobeschikbaarheid van SMS uit zetpillen.

1.1 Voor methode B (zie hiervoor) worden zetpillen (1,5 g ,gevormde of samengeperste) vervaardigd uit triglyceride (Witepsol)^R bevattende 5,8 mg SMS als acetaat (= 5 mg SMS). Als controle diende een intraveneuze injectie (0,58 mg SMS-acetaat) ter bepaling van de absolute biobeschikbaarheid.

	<u>AUC ± S.E.M.</u>	<u>Abs.biobeschikbaarheid in procenten</u>
Suppo met SMA ac alleen (gevormd)	968 ± 219	22 (n = 6)

Suppo met POECE (A) (50 mg) en mannitol (90 mg) samengeperst	1617 ± 366	37 (n = 6)
Suppo met POECE (A) (50 mg) en mannitol (90 mg) gevormd	2263 ± 504	55 (n = 6)

Bij rectale toediening is de relatieve biobeschikbaarheid meer dan 160 % van de referentie voor het preparaat volgens de uitvinding.

5 1.2 Zetpillen met dezelfde doses als in voorbeeld 1.1 zijn op een analoge wijze toegediend aan honden (Beagle) .

Resultaten

	AUC ± S.M.E.	Biobeschikbaarheid in procenten
10		
Suppo met SMS ac alleen (hol type)	2 ± 3	1 (n = 3)
15 Suppo met POECE (A) (50 mg) en mannitol (40 mg) (hol type)	64 ± 14	28 (n = 4)

20 Bij rectale toediening wordt de relatieve biobeschikbaarheid verhoogd tot boven 1000%.

Voorbeelden

2. Biobeschikbaarheid van SMS bij orale toediening

25 Methode A (zie hiervoor) werd gedurende 7 uren uitgevoerd. De hieronder vermelde hoeveelheden van SMS hebben betrekking op SMS ac.

30 2.1 Effekt van een vaste vorm ten opzichte van een waterige oplossing

Preparaat	n	AUC ± S.E.M.	Relatieve biobeschik- baarheid in procenten
35 2,3 mg SMS in 20 ml isotonische oplossing (NaCl 0,9% in gedest. water) [referentie]	4	6,6 ± 1,1	100

2,3 mg SMS
+ 100 mg lactose 4 6,5 ± 1,8 100

Analyse limiet van de RIA-methode : 0,25 ng/ml

5

2.2 Effekt van POECE op vaste doseringsvormen

Preparaat	n	AUC± S.E.M.	Relatieve bio- beschikbaarheid in procenten
2,3 mg SMS			
2.2.1 + 100 mg lactose	8	4,3 ± 0,9	100
2.2.2 2,3 mg SMS + 10 mg POECE (B)	4	5,2 ± 1,9	121
2.2.3 2,3 mg SMS + 20 mg POECE (B)	4	16,3 ± 5,2	379
2.2.4 2,3 mg SMS + 50 mg POECE (B)	8	14,0 ± 3,3	326
2.2.5 2,3 mg SMS + 100 mg POECE (B)	8	13,8 ± 3,0	321

25

[Analyse limiet van de RIA-methode : 1 ng /ml]

Zoals is aangegeven is de orale relatieve biobeschikbaarheid verhoogd tot boven 120%, zelfs meer dan 300% door de POECE:SMS verhouding tot boven 8:1 te verhogen.

De plasmakrommen van de proeven 2.2.1,

30

2.2.2, 2.2.3 en 2.2.5 zijn weergegeven in fig. 1.

2.3 Effekten van glucose in waterige oplossingen

	Preparaat	n	AUC±S.E.M.	Relatieve biobeschikbaarheid in procenten
5	2.1.1 referentie	4	6,6 ± 1,1	100
10	2.3.1 2,3 mg SMS in 20 ml glucose-oplossing(10 g glucose/20 ml gedest.water	4	19,9 ± 1,4	302

[Analyselimiet van de RIA-methode: 0,25 ng/ml]

15 De plasmakrommen van de proeven 2.1.1 en 2.3.1 zijn weergegeven in figuur 2.

2.4 Effekten van glucose in harde gelatinecapsules

20	2.2.1 Referentie	8	4,3 ± 0,9	100
	2.4.1 2,3 mg SMS + 400 mg glucose	4	13,1 ± 7,1	305

25 [Analyselimiet van de RIA-methode : 1 ng/ml]

2.5 Effekt van de combinatie van glucose en POECE (B) in harde gelatinecapsules

	Preparaat	n	AUC ± S.E.M.	Relatieve biobeschikbaarheid in procenten
30	2.2.1 referentie (2,5 mg SMS)	8	4,3 ± 0,9	100
	2.2.5 + 100 mg POECE(B) (2,3 mg SMS)	8	13,8 ± 3,0	321
35	2.4.1 + 400 mg glucose (2,3 mg SMS)	4	13,1 ± 7,1	305

8701143

2.5.1	2,3 mg SMS + 100 mg POECE(B) + 400 mg glucose	4	48,8 ± 17,9	1135
-------	---	---	-------------	------

[Analyselimiet van de RIA-methode: 1 ng/ml]

5 De plasmakrommen van de proeven 2.2.1, 2.2.5, 2.4.1 en 2.5.1 zijn weergegeven in fig. 3.

Het synergistische effect van de combinatie van POECE (B) en glucose is duidelijk aangetoond.

10 3. Bepaling van de SMS-biobeschikbaarheid plaatselijk toegediend aan jejunum

Methode D (Zie hiervoor). De biobeschikbaarheid (AUC) wordt gedurende 3 uren bepaald. De hoeveelheden van SMS vermeld hierna hebben betrekking op SMS ac.

15 3.1 Effect van POECE

	Preparaat	n	AUC ± SEM	Relatieve biobeschikbaarheid
20	3.1.1 50 microgram SMS in 0,5 ml isotonische waterige oplossing (NaCl 0,9%) [referentie]	9	2,0 ± 1,2	100%
25	3.1.2 zoals voor 3.1.1 met +7,2 mg POECE(B)	6	125,4 ± 42,3	6270%

3.2 Effect van glucose en xylose in waterige oplossingen

	Preparaat	n	AUC ± SEM (0-3 h)	Relatieve biobeschikbaarheid
30	3.2.1 50 microgram SMS in 0,5 ml isotonische waterige oplossing (NaCl 0,9%) [referentie]*	6	0,5 ± 0,4	100%
35	3.2.2 50 microgram SMS + 27,5 mg glucose in 0,5 ml bigedest. water*	6	3,8 ± 0,6	760 %

	3.2.3	50 microgram SMS +100 mg glucose in 0,5 ml bigedest.water	** 6	2,6 ± 0,4	520 %
5	3.2.4	50 microgram SMS + 250 mg glucose in 0,5 ml bigedestil. water**	6	26,2 ± 7,2	5240%
	3.2.5	50 microgram SMS + 23 mg xylose in 0,5 ml bigedestil.water*	6	6,6 ± 2,0	1320%
10	3.2.6	50 microgram SMS + 85 mg xylose in 0,5 ml bigedestil. water**	6	6,1 ± 0,6	1220
15	3.2.7	50 microgram SMS + 210 mg xylose in 0,5 ml bigedestil. water**	6	46,2 ± 7,8	9240

[Analyselimiet van de RIA-methode: 0,2 mg/ml]

* isotonisch

20 ** hypertonisch

Met equivalente hoeveelheden mono-saccharide
is de resorptietoename met xylose beter dan met glucose.

25 Voorbeeld 4

Variatiecoëfficiënt

Methode : de orale beschikbaarheidsmethode A

Men dient 2,3 mg SMS als acetaat, 100 mg
POECE (A) en 100 mg xylose in een harde gelatinecapsule (preparaat A) en
30 een blanco van 2,3 mg SMS ac in 20 ml van een natriumchlorideoplossing (referentie) toe aan een groep van 8 beagle honden. De proef werd herhaald.

De verkregen resultaten (AUC, gemiddelde, mediaan en C_{pm} gemiddelde, mediaan en variatiecoëfficiënt) zijn
35 weergegeven in de volgende tabel .

8701143

0070 14 4 04

Preparaat	AUC gemiddeld	AUC mediaan	CV %	Cpmax gemiddeld	Cpmax mediaan	CV %
4.1.1 Referentie [1e toediening]	24,8	12,5	112	6,8	3,8	100
4.1.2 Referentie [2e toediening]	25,4	14,3	112	6,5	4,3	98
4.2.1 Preparaat A [1e toediening]	48,2	46,8	49	21,7	25,3	38
4.2.2 Preparaat A [2e toediening]	39,6	34,7	46	14,9	13,5	41

Op basis van de AUC en C_{max} mediaanwaarden treedt er een aanzienlijke verlaging van de variatiecoëfficiënt tussen de dieren met de preparaten volgens de uitvinding op. Bovendien liggen de AUC en C_{max} gemiddelde waarden dicht bij de mediaanwaarden.

Bovendien zijn de variatiecoëfficiëntwaarden van de ene proef op de andere overeenkomstig. Dit betekent dat de variabiliteit tussen de dieren gering is.

Voor het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding zijn de AUC mediaanwaarden toegenomen met een factor 2-3 t.o.v. de controlewaarde en de C_{max} mediaanwaarde is met een factor van tenminste 3 toegenomen.

Voorbeeld 5

Variatiecoëfficiënt

De effecten van verschillende POECE-doses in oplossing of als poeder

De biobeschikbaarheidsmethode A

Oplossingen en poeders die 2,3 mg SMS als acetaat bevatten worden toegediend aan beagle-honden volgens de biobeschikbaarheidsmethode A en op een analoge wijze als beschreven in voorbeeld 4.

De resultaten zijn opgenomen in de volgende tabel (waarin POEC is POECB en HGC een harde gelatinecapsule aangeeft).

07044

Preparaat (2,3 mg SMS+)	AUC gemiddeld	AUC mediaan	CV %	Cpmax gemiddeld	Cpmax mediaan	CV %
5.1.1 referentie in 20 ml zoutopl.	15,76	9,60	86,85	4,54	3,98	73,69
5.1.2 100 mg POECE in 20 ml zoutopl.	46,38	44,60	38,43	30,47	24,47	60,69
5.1.3 100 mg xylose in 20 ml zoutopl.	15,85	11,15	67,48	5,47	5,14	51,71
5.2.1 100 mg POECE + 100 mg xylose(HCC) 54.12		49,82	25,50	33,80	33,00	53,85

Uit de resultaten blijkt dat er in oplossing een daling van de variatiecoëfficiënt optreedt (vergelijk 5.1.2; 5.1.3 met referentie 5.1.1). Overeenkomstig vertonen de mediaanwaarden van AUC en C_pmax een toename.

5 Bij vaste doseringsvormen werd een toename van de AUC-waarden en C_pmax-waarden waargenomen (vergelijk 5.2.1 met 5.1.1).

Voorbeeld 6

Op analoge wijze als beschreven in voorbeeld 1 worden de volgende resultaten verkregen onder toepassing van 5,8 mg SMS-acetaat.
10 Er worden verschillende typen zetpillen gebruikt, bijvoorbeeld van het holle, gevormde of samengeperste type.

	n	AUC	SEM	T _{max} uur	beschikbaarheid in procenten
15	6.1.1 Referentie (i.v.) 0,58 mg SMS als acetaat	6	4128 ± 522	0,14	100
20	6.1.2 Hol type met 50 mg POECE(A) + 50 mg glucose	12	2406 ± 394	0,83	58
	6.1.3 Gevormd type met 50 mg POECE(A)	6	2263 ± 504	1,08	55
25	6.1.4 Zoals bij 6.1.2 in de vorm van een capsule be- vattende 100 mg glucose	6	2269 ± 599	0,75	55

8701113

Voorbeeld 7

Op analoge wijze als beschreven onder

1.1 worden 2,3 mg SMS-acetaat i.p.v. 5,8 mg, hetzij in de vorm van rectale capsules of samengeperste zetpillen, toegediend.

5

De verkregen resultaten zijn:

Preparaat	n	Biobeschikbaarheid in procenten *
7.1 Capsule type 96 mg xylose + POECE (B)	6	59
10 7.2 Samengeperst type zoals voor 7.1	5	52,5
7.3 Samengeperst type bevat- tende mannitol 96 mg	6	2,0
15 7.4 Zoals voor 7.3 met boven- dien 50 mg POECE (B)	6	17,7
7,5 Capsule type met xylose 96 mg	6	3,8
7.6 Capsule type met lactose 200 mg	6	2,4
20 7.7 Capsule type met lactose 200 mg en POECE (B) 50 mg	6	45,7

* vergeleken t.o.v. injectie

25

Bereiding of vervaardiging van preparaten

Harde gelatinecapsules

Een harde gelatinecapsule bevat:

Bestanddeel	Gewicht
SMS als acetaat	2,3 mg*
30 POECE (A)	100 mg
xylose	100 mg
colloïdaal silica +	2,5 - 3,3 mg

* equivalent aan 2 mg SMS

35

+ merk Aerosil 200

De bestanddelen worden samen gemengd, onder toepassing van een overmaat van 5% SMS ter compensatie van verliezen bij de productie, gezeefd door een zeef met openingen van 200 micron en gebracht in harde gelatinecapsules; de oplosnelheid (Rotating Paddle methode 0,1 N HCl)

40

is tenminste 85,5% na 20 minuten.

870 1143

Dit is de aanbevolen formulering. Farmaceutische preparaten volgens de uitvinding die andere hoeveelheden bestanddelen en andere bestanddelen bevatten kunnen op een analoge wijze worden verkregen, bijvoorbeeld die welke het equivalent van 8 mg SMS, 100 mg POECE (A) en 5 100 mg xylose bevatten.

Andere formuleringen worden op een gebruikelijke wijze bereid of vervaardigd.

De hiervoor genoemde formuleringen kunnen worden gemodificeerd door een equivalente hoeveelheid zalmcitonine in plaats van SMS op te nemen.

Zetpillen

Een zetpil bevat bijv.:

<u>Bestanddeel</u>	<u>gewicht</u>
1. SMS als acetaat	5,8 mg*
15 2. kristallijn citroenzuur	0,85 mg
3. trinatriumcitratea dihydraat	0,5 mg
4. mannitol	92,85 mg
5. POECE (B)	50 mg
6. stearinezuur	3 mg
20 7. magnesiumstearaat	0,7 mg
8. zetpilbasis tot ongeveer	1,5 tot 1,9 g

(bijv. Witespol H15)

* overeenkomend met 5 mg SMS

De bestanddelen 1-4 en de bestanddelen 5-7 worden afzonderlijk gemengd en daarna gecombineerd tot een fijn poeder. Desgewenst kunnen 25 de bestanddelen worden verkorreld.

Daarna wordt het poeder of korrelvormige product gemengd met de gesmolten zetpilbasis, gegoten in zetpilvormen en afgekoeld.

Desgewenst worden de bestanddelen gemengd (onder weglating 30 van al het stearinezuur en magnesiumstearaat), daarna gemengd met de gepoederde zetpilbasis en bij een lage temperatuur samengeperst, bijv. bij -10°C in zetpilvormen, of bij een weinig verhoogde temperatuur gevormd.

Zetpillen die 0,5 en 1 mg SMS bevatten kunnen op een analoge wijze worden vervaardigd. Desgewenst kan het POEC B Cetomacrogol 1000 zijn.

35 Voorbeeld 8: klinische proeven

Met een waterige oplossing die 8 mg SMS (preparaat A) bevat en een harde gelatinecapsule die 2 mg SMS, 100 mg xylose en 100 mg POECE (B) (preparaat B) bevat werden klinische proeven uitgevoerd.

8701143

De preparaten werden s'morgens toegediend en bloedmonsters werden gedurende de volgende 12 uren genomen. Het AUC werd over de volgende 12 uren berekend.

De resultaten (ingesteld op een enkele dosis van 8 mg)

5 waren:

Preparaat	AUC (mediaan)	CV (%)	Cpmax (mediaan)	CV %
A	1,24	128	0,32	132
B	31,29	71	8,72	66

10 Uit de resultaten blijkt dat het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding een aanzienlijk lagere variatiecoëfficiënt heeft dan de waterige oplossing en een aanzienlijk grotere biobeschikbaarheid heeft.

15 De Cpmax van preparaat B is veel groter dan de Cpmax van ongeveer $3,2 \text{ ng ml}^{-1}$ verkregen bij s.c. toediening van een therapeutische dosis van 10 microgram SMS.

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

1. Een farmaceutisch preparaat dat aangepast is voor resorptie in het maag-darmstelsel en een polypeptide bevat en bij toediëning een relatieve biobeschikbaarheid van het geneesmiddel in bloedplasma van
5 tenminste 160% t.o.v. 100 % bij toediëning van het polypeptide alleen, heeft.
2. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1 , met het kenmerk, dat de toename groter is dan 300%.
3. Een farmaceutisch preparaat aangepast
10 voor toediëning aan het maag-darmstelsel dat een polypeptide bevat en bij toediëning een variatiecoëfficiënt kleiner dan 70% heeft.
4. Een farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 1-3 , met het kenmerk, dat het polypeptide zalmcalcitonine is.
15
5. Een farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat het polypeptide octreotide is.
6. Een farmaceutisch preparaat aangepast
20 ter verkrijging van een betere resorptie in het maag-darmstelsel dat een polypeptide en a) een monosaccharide , of suikeralkohol en/of b) een polyoxyalkyleenether bevat.
7. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat a) een mono-saccharide of
25 een suikeralkohol is.
8. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 6 of 7, met het kenmerk, dat het polypeptide octreotide is.
9. Een farmaceutisch preparaat volgens
30 conclusie 6 of 7, met het kenmerk, dat het polypeptide zalmcalcitonine is.
10. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusies 6-9, met het kenmerk, dat het mono-saccharide glucose is.
35

11. Een farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 6-9, met het kenmerk, dat het mono-saccharide xylose is.

5 12. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusies 6-11, waarin zowel bestanddeel a) als b) aanwezig is.

13. Een farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 6-12 in een vaste eenheidsdoseringsvorm.

10 14. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit 10-500 mg bestanddeel a) bevat.

15 15. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit 5-200 mg bestanddeel b) bevat.

16 16. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat de polyalkyleenether een polyoxyethyleenether is.

20 17. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 15, met het kenmerk, de polyalkyleenether een polyoxyethyleenether met gemiddeld 24 zich herhalende eenheden is.

18. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de ether een steroïde is.

19. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 18, met het kenmerk, dat de ether een polyoxyethyleen-cholesterylether is.

25 20. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat dit 100 mg polyoxyethyleen-cholesterylether, 100 mg xylose en SMS bevat.

30 21. Een farmaceutisch polypeptide preparaat, in hoofdzaak zoals hiervoor beschreven aan de hand van één van de voorbeelden.

22. Een preparaat dat xylose en polyoxyethyleenether bevat.

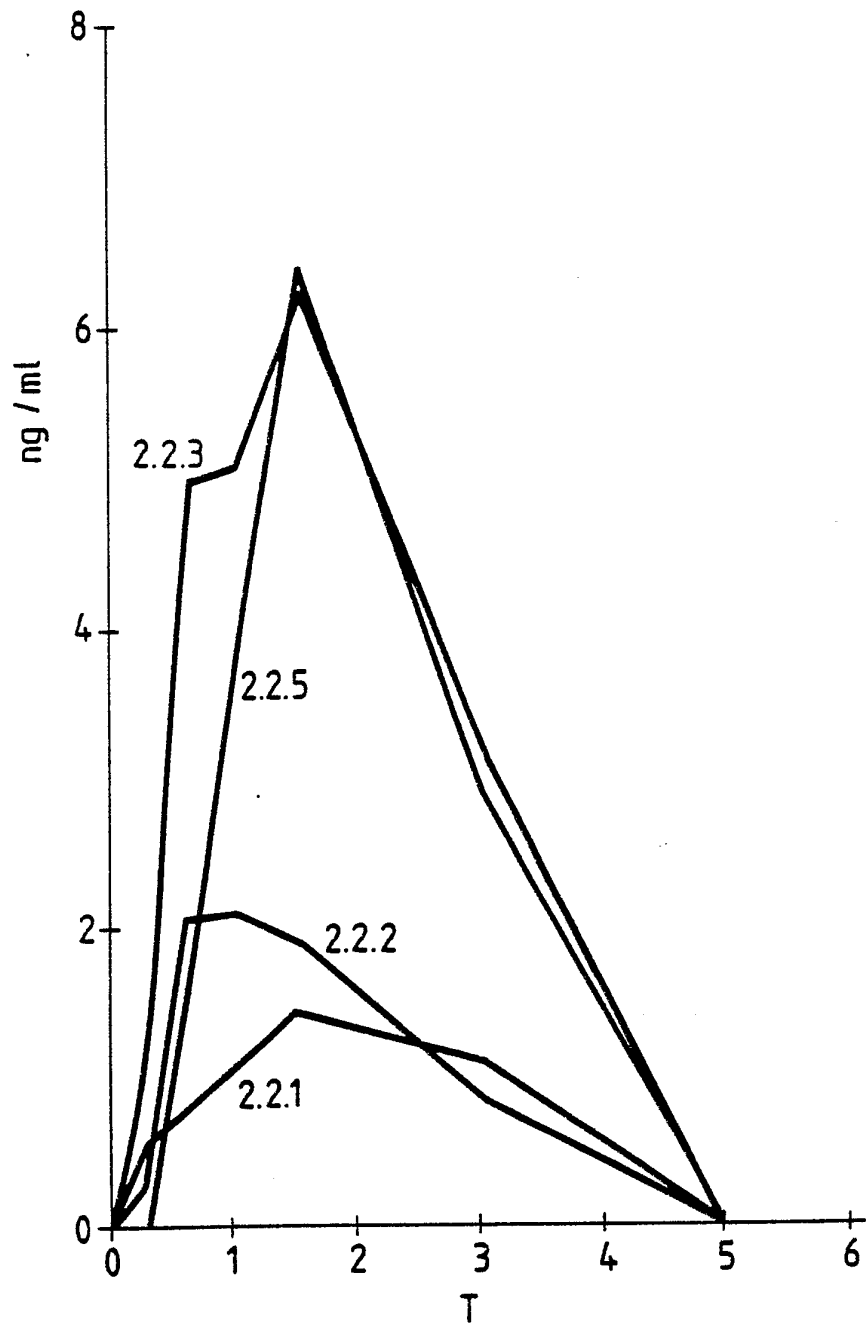
35 23. Een preparaat volgens conclusie 22, met het kenmerk, dat de verhouding van xylose tot ether tussen 2:1 en 1:2 ligt.

24. Een therapeutisch doeltreffend preparaat voor het maag-darmstelsel dat als actief middel calcitonine of octreotide bevat.

25. Werkwijzen zoals beschreven
zoals in de beschrijving en / of voorbeelden.

-o-o-o-

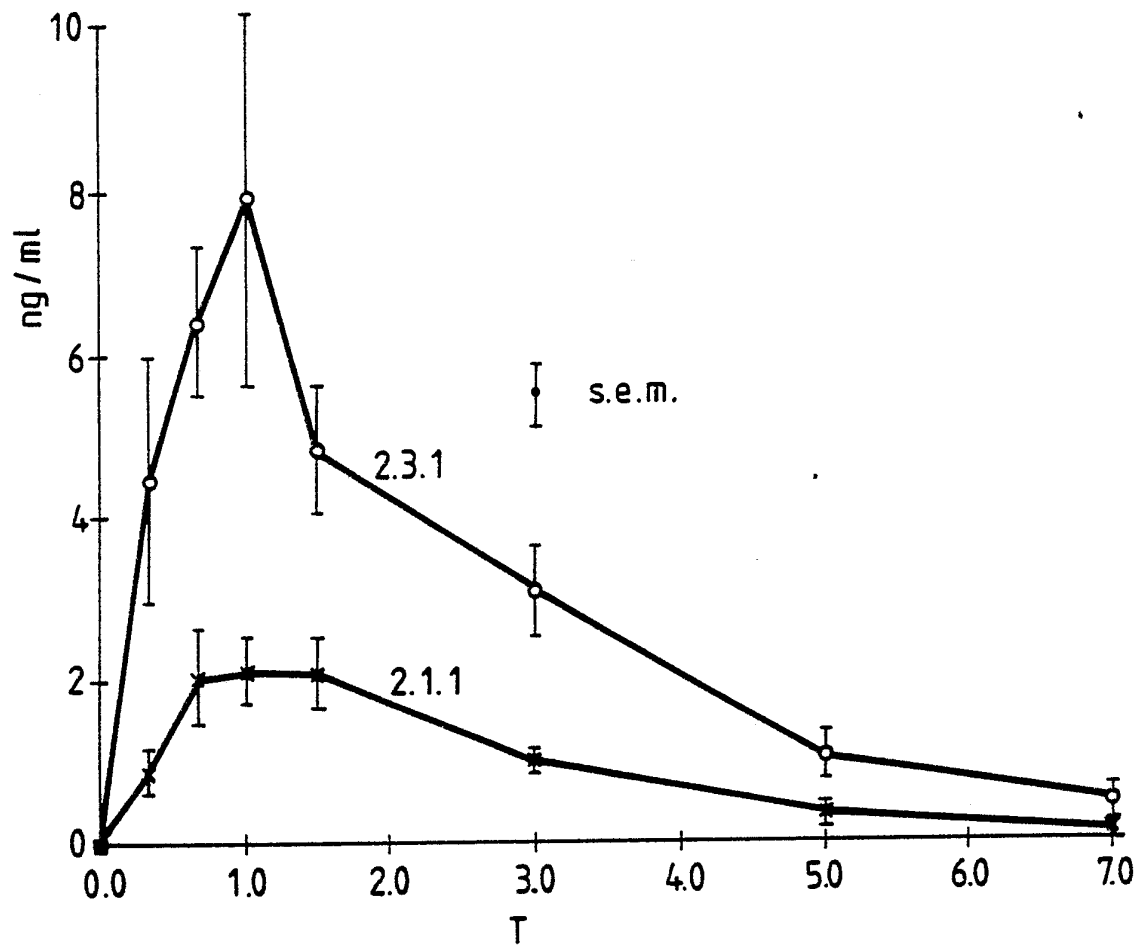
4/8
8701143



SANDOZ A.G. Basel, Zwitterland

870 1143

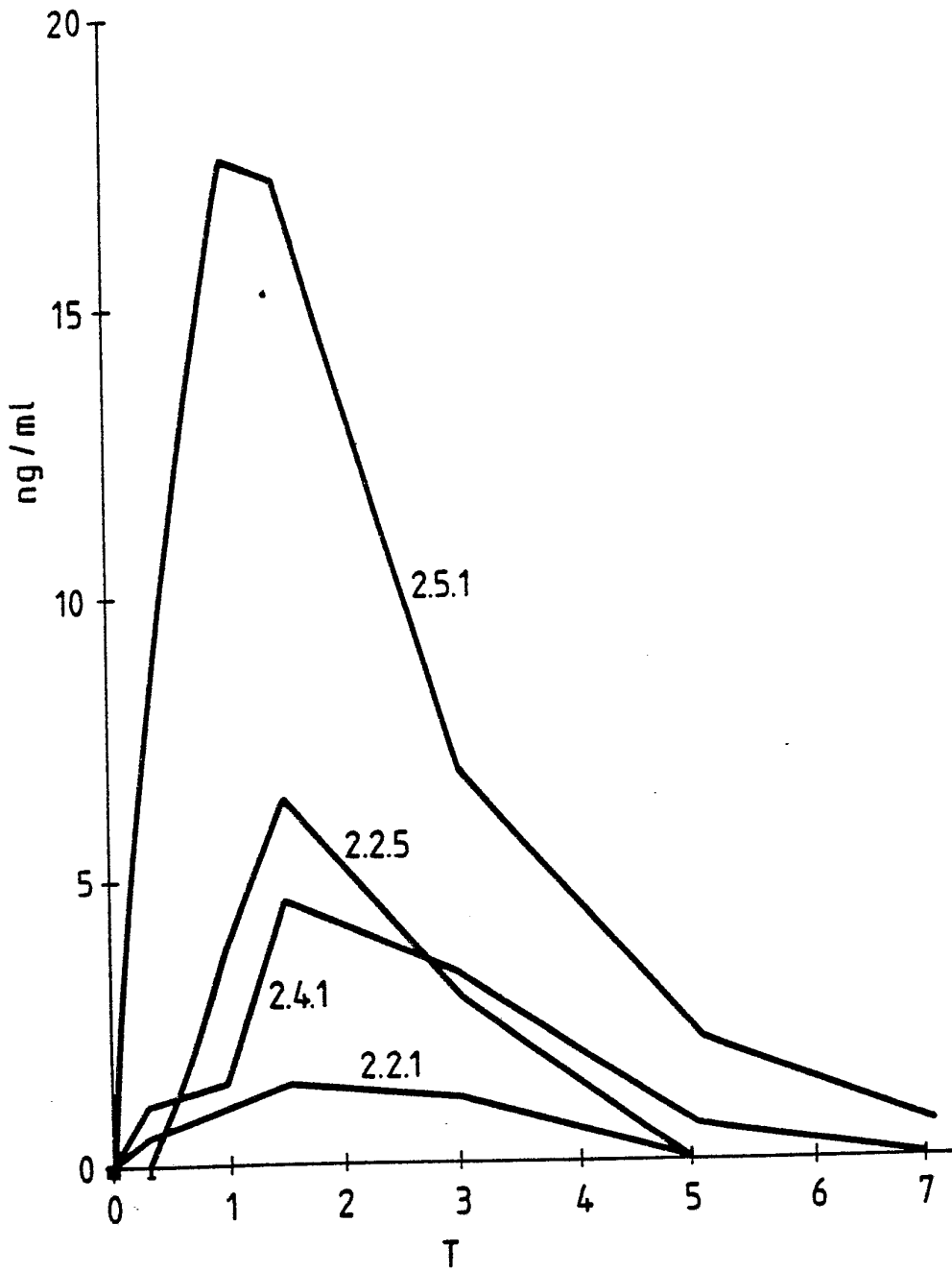
FIG. 2



SANDOZ A.G., Basel, Zwitterland

8701143

FIG. 3



SANDOZ A.G. Basel, Zwitterland

8701143

