



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8004585**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van gekeratiniseerde, vaste, farmaceutische eenheidsdoseringsvormen en de aldus verkregen eenheidsdoseringsvormen.**

⑤1 Int.Cl³: A61K9/36.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8004585.

②2 Ingediend 13 augustus 1980.

③2 Voorrang vanaf 16 augustus 1979, 3 september 1979.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 7928604 , 7930421 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 18 februari 1981.

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

Werkwijze voor het bereiden van gekeratiniseerde, vaste, farmaceutische eenheidsdoseringsvormen en de aldus verkregen eenheidsdoseringsvormen.

De uitvinding heeft betrekking op gekeratiniseerde, vaste farmaceutische eenheidsdoseringsvormen, bijvoorbeeld tabletten, dragees en capsules en op werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze eenheidsdoseringsvormen.

5 Dergelijke gekeratiniseerde eenheidsdoseringsvormen bezitten een gelijkmatig gedoseerde hoeveelheid van een geneesmiddel in de kern van een bekleed eenheidsdoseringsgeneesmiddel, welke kern, bijvoorbeeld, die van een tablet of een capsule die
10 een therapeutisch doeltreffende dosis van het geneesmiddel bevat, bijvoorbeeld een poeder of vloeistof, kan zijn. De bekleding blijft in contact met de maagsappen intact, waardoor verhinderd wordt dat het geneesmiddel vrij komt indien de eenheidsdoseringsvorm de maag passeert. In contact met de darmvloeistof valt de bekledingslaag echter in voldoende mate uit
15 elkaar, waardoor het geneesmiddel door de darmvloeistof wordt uitgeloozd. Het geneesmiddel oefent dan zijn werking uit in de darmen of wordt door de wanden van het darmstelsel geabsorbeerd. Verschillende in vitro proeven voor het bepalen of een bekledingslaag al of niet als een gekeratiniseerde of "enteric coating" wordt geklassificeerd is gepubliceerd in de pharmacopeia van
20 verschillende landen.

In deze beschrijving heeft gekeratiniseerd of "enteric coated" of "enteric coating" betrekking op een bekleding die intact blijft (geen uiteenvallen of vorming van scheuren in de be-
25 kleding) indien ze tenminste 1 uur in contact met HCl met een pH van 1,2 bij een temperatuur tussen 36 en 38°C wordt gebracht en daarna binnen 60 minuten uiteenvalt indien de pH tot 6,8 wordt

verhoogd, bijvoorbeeld in een KH_2PO_4 gebufferde oplossing.

Cellulosederivaten zijn bekend en algemeen aanvaarde bekledingsmaterialen voor de kernen van geneesmiddelen. Partiële celluloseesters, bijvoorbeeld celluloseacetaatftalaat, hierna aangeduid als CAP en hydroxypropylmethylcelluloseftalaat, hierna aangeduid met HPMCP, zijn algemeen aanvaarde materialen voor de hiervoor gedefinieerde bekledingslagen. Tot nu toe waren echter geschikte bekledingsmethoden voor het aanbrengen van deze cellulosederivaten op de kernen van geneesmiddelen gebaseerd op organische oplossingen. Dergelijke werkwijzen hebben echter een aantal nadelen. Ten eerste zijn de oplosmiddelen in het algemeen brandbaar, zodat speciale opslagvaten voor de oplosmiddelen nodig zijn. Ten tweede kunnen de oplosmiddelen gemengd met lucht explosief zijn, zodat speciale voorzorgsmaatregelen wat betreft de veiligheid moeten worden getroffen. Ten derde kunnen er verontreinigingsgevaaren die aan het gebruik van toxische, organische oplosmiddelen kleven bestaan, zodat een speciale inrichting voor dispergeren of wassen van de afgevoerde gassen nodig is. Ten vierde moet de hoeveelheid van eventueel toxisch organisch oplosmiddel die in de bekleding achterblijft nauwkeurig in de gaten worden gehouden. Ten vijfde zijn de organische oplosmiddelen kostbaar.

Voorgesteld wordt waterig-organische systemen en voor de hiervoor gedefinieerde bekledingslagen in water oplosbare cellulosederivaten te gebruiken, waarbij het mogelijk is een zuiver waterig systeem op commerciële schaal toe te passen.

Men heeft reeds verschillende voorstellen gedaan van het gebruik van organische oplossingen voor de hiervoor gedefinieerde bekledingslagen met partiële celluloseesters af te zien. Zo worden bijvoorbeeld volgens het Russische uitvinderscertificaat 374082, in juni 1973 ten name van Leningrad Antibiotics Research Institute gepubliceerd, tabletten in een bekledingsinrichting met een gefluïdiseerd bed door sproeien in drie stappen bekleed, ten eerste met een waterige oplossing van een ammoniumzout van CAP, ten tweede met een hydrofobe was, zoals een plantaardige olie en ten derde weer met een waterige oplos-

sing van een ammoniumzout van CAP.

Het was duidelijk dat ^{het} voor het verkrijgen van de hiervoor gedefinieerde bekledingslagen essentieel was een waslaag aan te brengen.

5 Zhitomirskii en med. in Khimiko Farmatserticheskii Zhurnal
Vol 7(8) Augustus 1973, blz. 46-49 leert dat de gefluïdiseerde
bedtechniek gunstiger is dan de bekledingspantechniek en beoogt
blijkbaar het verkrijgen van bekledingslagen in bekledings-
inrichtingen met een gefluïdiseerd bed onder toepassing van
10 waterige oplossingen van het ammoniumzout van celluloseacetyl-
ftalaat en shellac tezamen met hydrofobe was-vetachtige onder-
lagen. In werkelijkheid heeft de bekledingspantechniek echter
bepaalde voordelen boven de gefluïdiseerde bedtechniek, zo
veroorzaakt deze eerste techniek minder slijtage van tabletten
15 en leidt tot minder verlies van bekledingsmateriaal, terwijl het
bovendien kleinere volumens drogende lucht en dus lagere energie-
toevoer nodig maakt en goedkoper uit te voeren is.

Volgens een ander voorstel volgens het Duitse Offen-
legungsschrift 2.524.813 wordt een bekledingswerkwijze in twee
20 stappen voorgesteld. Volgens de eerste stap worden kernen van
een geneesmiddel in een bekledingsinrichting met een gefluïdi-
iseerd bed of in een panbekledingsinrichting bekleed met een
waterige oplossing van een in water oplosbaar zout van een
partiele celluloseester. In de tweede stap worden de beklede
25 kernen van het geneesmiddel behandeld met een zuur, ten einde
weer door omzetting van de bekleding van het celluloseesterzout
in de onoplosbare zuurvorm een hiervoor gedefinieerde bekleding
te verkrijgen. Aangetoond werd dat de tweede stap noodzakelijk
is om een hiervoor gedefinieerde bekleding te verkrijgen, aange-
30 zien elke geneesmiddelkern die bekleed was, doch niet aan de
daarna volgende behandeling met zuur was onderworpen, geen
"enteric" bekledingslaag bezat, aangezien de kern van het genees-
middel in aanwezigheid van maagsap volgens de uiteenvalproef
voor onbeklede tabletten volgens U.S. Pharmacopeia 18 Revision
35 volledig uiteenviel of de meeste bestanddelen ervan werden opge-
lost. De behandeling met zuur is echter kostbaar, omslachtig en

moeilijk op commerciële schaal uit te voeren. Het kan ertoe leiden dat het geneesmiddel tijdens het wassen met zuur wordt uitgeloozd en het kan een eventueel aanwezig geneesmiddel dat gevoelig is voor zuren ontleden.

5 Volgens de Japanse octrooiaanvraag 2918/1977 zijn uitgebreide onderzoeken verricht om de nadelen van de werkwijze beschreven in het hiervoor genoemde Duitse Offenlegungsschrift 2.524.813 weg te nemen. De voorgestelde oplossing is echter het gebruik van tenminste 5% van een mengbaar organisch oplos-
10 middel in een HPMCP of CAP bekledingsoplossing. Het gebruik van een organisch oplosmiddel is echter ongewenst. Onlangs heeft Shinetsu (zie bijvoorbeeld Technical Information H-20 van 21 januari 1979 en Technical Information H-23 van 20 februari 1979) voorgesteld een waterige dispersie van HPCMP in aanwezigheid van triacetine als techniek voor het vervaardigen van
15 de hiervoor gedefinieerde bekledingen toe te passen.

Deze dispersie moet echter tijdens het bekleden voortdurend worden geroerd en zelfs dan treden nog verstoppingen van het pistool op. Bovendien moet het HPCMP worden toegepast
20 in de vorm van een zeer fijn poeder en is een onderbekledingslaag, bijvoorbeeld Pharmacoat 606, nodig.

Er bestond dus echt behoefte aan een hiervoor gedefinieerde bekleding van celluloseesters in zuiver waterige oplosmiddelen, in het bijzonder in panbekledingsinrichtingen, doch
25 er was geen eenvoudige, aanvaarde oplossing die geschikt was voor commerciële toepassing.

Verrassenderwijze werd nu gevonden dat, in weerwil van hetgeen in het Duitse Offenlegungsschrift 2.524.813 is opgemerkt, indien de sproeiomstandigheden zorgvuldig worden
30 geregeld ten einde het optreden van breuk en slijtage van de te vormen bekledingen te verhinderen, het mogelijk is, zelfs indien de eenheidsdoseringsvormen worden bekleed in innig contact in een bekledingspan, op eenvoudige wijze een vaste eenheidsdoseringsvorm met een hiervoor gedefinieerde bekleding
35 te verkrijgen, waarbij de eigenschappen van deze bekleding voornamelijk door slechts één bestanddeel worden geleverd, name-

lijk een in water oplosbaar zout van een partiële ester van cellulose en een dicarbonzuur. De behandeling met zuur die volgens de werkwijze van het Duitse Offenlegungsschrift 2.524.813 vereist was, is dus niet langer noodzakelijk.

5 Een aspect van de uitvinding heeft dus betrekking op een werkwijze voor het aanbrengen van een hiervoor gedefinieerde bekleding op een kern van een geneesmiddel in een vaste eenheidsdoseringsvorm door een kern van een geneesmiddel te bekleden met een waterige oplossing van een in water oplosbaar zout van
10 een partiële ester van cellulose en een dicarbonzuur, welke waterige oplossing in het geheel geen, of geen aanzienlijke hoeveelheden van een organisch oplosmiddel bevat, totdat een hiervoor gedefinieerde bekleding om elke kern van het geneesmiddel is aangebracht.

15 Er wordt op gewezen dat alleen het bekleden met de partiële celluloseester de hiervoor gedefinieerde bekleding geeft. Geen andere hiervoor gedefinieerde bekledingslaag, bijvoorbeeld van een hydrofoob materiaal, zoals was, shellac, of plantaardige oliën, behoeft te worden toegepast. Hierbij kan elke gebruikelijke bekledingsinrichting worden toegepast, (zie J.F. Pickard
20 en med., Manufacturing Chemist and Aerosol News, Mei 1974, blz. 42), bijvoorbeeld een bekledingsinrichting met een geïnduceerd bed, doch bij voorkeur een bekledingspan. Desgewenst kan een geventileerde suikerbekledingspan of een gemodificeerde
25 suikerbekledingspan (bijvoorbeeld een Pellegrini Type with a dipword, van Pellegrini, Italy of Glatt, BRD) worden gebruikt. Bij voorkeur is de bekledingspan voorzien van gaten en van zijopeningen, bijvoorbeeld machines zoals Accela Cota, Manesty, England of de Hi-Coater, Vector Corporation, USA.

30 Verder kan de sproeinrichting zijn voorzien van sproeipistolen. Geschikte sproeipistolen zijn die welke voor andere waterige bekledingssystemen worden toegenast, bijvoorbeeld pistolen met samengeperste lucht en een sproeimiddellijn tussen ongeveer 0,5 en ongeveer 1,8 mm voor bekledingspannen.

35 De hiervoor gedefinieerde bekleding kan op een gebruikelijke wijze voor het aanbrengen van overeenkomstige celluloseesters,

bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, uit zuiver waterige oplossingen of overeenkomstige eenheidsdoseringsvormen in hetzelfde milieu en toepassing van dezelfde machine worden aangebracht. De werkwijzeparameters kunnen tussen ruime grenzen van milieu tot milieu, machine tot machine en dag tot dag variëren en onder andere afhangen van de lading van de pan, de snelheid ervan, de aanwezigheid van een keersysteem, toevoersnelheid, toevoer van droge lucht en afvoersnelheid, temperatuur van de drogende lucht, relatieve vochtigheid, variatie van de kern, viscositeit van de sproeioplossing, mate van verstuiwing, sproei-profiel enz..

Het is vooral belangrijk dat de parameters van de werkwijze die de kwaliteit van de bekledingslaag kunnen beïnvloeden en bijvoorbeeld tot breuk kunnen leiden, met aandacht en voortdurend in de gaten worden gehouden en tijdens de bekledingswerkwijze, volgens methoden die in de stand der techniek bekend zijn, worden ingesteld op optimale bekledingsomstandigheden, waarbij er in het bijzonder voor gewaakt wordt dat de werkwijze te nat of te droog verloopt.

Zo veroorzaakt bijvoorbeeld wrijving tussen de beklede geneesmiddelkernen zelf evenals met de wanden van de bekledingsinrichting slijtage van de bekledingslaag op de uitstekende gedeelten (bijvoorbeeld randen) van de doseringsvorm en vermindert de dikte van de filmkernen zonder de randen nog bloot te leggen. Deze slijtage is het gevolg van het te droog laten verlopen van de werkwijze en kan worden vermeden door bijvoorbeeld de sproeisnelheid te verhogen of de temperatuurverschillen tussen de ingevoerde en afgevoerde lucht te verminderen. Het blijven plakken van de beklede geneesmiddelkernen aan de wanden van de bekledingsinrichting of aan elkaar met de daartoe leidende vorming van onvolkomenheden (bijvoorbeeld kleine blaasjes) in de bekledingslagen, hetgeen het gevolg is van het te nat laten verlopen van de werkwijze, kan bijvoorbeeld worden tegengegaan door de sproeisnelheid te verlagen of het temperatuurverschil tussen de ingevoerde en afgevoerde lucht te verhogen.

De effecten van het te droog (slijtage) of te nat (plakken)

laten verlopen van de werkwijze kan niet altijd met het oog bekijken van de beklede geneesmiddelkern worden waargenomen. Deze effecten kunnen echter wel worden waargenomen indien de kernen worden vergroot of indien ze in contact worden gebracht met nagemaakt maagsap of HCl bij een pH van 1,2. De vermindering van de dikte van de film aan de randen van de geneesmiddelkern tengevolge van slijtage en oplichten van de film, zonder noodzakelijkerwijze een gat achter te laten, op de vlakken van de geneesmiddelkern, tengevolge van kleven, kunnen eveneens worden waargenomen.

Aanbevolen partiële celluloseesters zijn die van barnsteenzuur, maleïnezuur en bij voorkeur ftaalzuur. De cellulose-ester kan bovendien mono-carbonzurenrestergroepen bevatten, bijvoorbeeld acetylgroepen, of kan gedeeltelijk veretherd zijn, bijvoorbeeld methoxy- of 3-hydroxypropoxygroepen bevatten.

Voorbeelden van geschikte partiële celluloseesters zijn celluloseacetaatftalaat en bij voorkeur hydroxypropylmethylcelluloseftalaat. Voorbeelden van eerstgenoemde ester zijn HP50 en HP55, van Shinetsu, Tokio, Japan, terwijl een voorbeeld van laatstgenoemde ester het merk CAP van Eastman Kodak, Rochester, N.Y., USA is.

Hydroxypropylmethylcelluloseftalaat kan worden gekenmerkt door de op het formuleblad vereenvoudigde formule van het dimeergedeelte van het polymeer met de volgende

25	<u>Samenstelling in procenten</u>	HP 50	HP 55
	ftalylgehalte	20-27	27-35
	het hydroxypropoxygehalte	7-18	6-10
	het methoxygehalte	20-25	18-22

Dit celluloseacetaatftalaat wordt gekenmerkt door de vereenvoudigde formule van het monomeergedeelte van het polymeer met formule 1.

Samenstelling:

Gemengde partiële ester van cellulose met 30-40% ftalylgroepen, 17-23% acetylgroepen en maximaal 6% vrije zuurgroepen, berekend als ftaalzuur.

Desgewenst kan meer dan één partiële celluloseester worden

gebruikt. Een bijzonder geschikt mengsel bevat hydroxypropyl-methylcelluloseftalaat en celluloseacetaatftalaat, bijvoorbeeld in een gewichtsverhouding tussen 20:1 en 60:1.

5 Het zout kan geschikt het triethanolaminezout zijn, doch is bij voorkeur het ammoniumzout en in het bijzonder het natriumzout. De zoutvorm kan op een gebruikelijke wijze worden verkregen door reactie van de partiële celluloseester met een geschikte of equivalente hoeveelheid van de base in water tot-

10 dat een oplossing wordt verkregen. De bekledingen kunnen bijvoorbeeld worden aangebracht uit een waterige oplossing met een viscositeit tussen ongeveer 5 en ongeveer 240 cps, bepaald in een Brookfield viscometer bij 20°C. In het algemeen komt dit overeen met een 5-20%'s (gew./gew.) oplossing van de partiële celluloseesters.

15 Natuurlijk kan de bekledingsoplossing andere gebruikelijke farmaceutische excipiënten bevatten, die in de hiervoor gedefinieerde bekledingslaag zullen worden opgenomen. Geschikt zal deze hoeveelheid tussen 0,005 en 30%, in het bijzonder tussen 0,01 en 10%, van de bekledingsoplossing liggen. Zo kun-

20 nen bijvoorbeeld kleurstoffen, bijvoorbeeld in water oplosbaar amaranth en/of pigmenten, zoals rood ijzeroxyde, erythrosine of titaandioxyde, in een hoeveelheid van bijvoorbeeld ongeveer 0,1 tot ongeveer 1% van de bekledingen aanwezig zijn. Anti-

25 kleefmiddelen of vulstoffen, zoals talk, kunnen eveneens in een hoeveelheid tot 25% van de hiervoor gedefinieerde bekleding aanwezig zijn. Men kan eveneens weekmakers toepassen, bijvoorbeeld dioctylftalaat en bij voorkeur triacetine, in een hoeveel-

30 heid tot ongeveer 50% van de hiervoor gedefinieerde bekleding, of polyethyleenglycol, in een hoeveelheid tot ongeveer 5% van de hiervoor gedefinieerde bekleding. Ook kunnen bepaalde hoeveelheden polymeren die het afbreken van de bekledingslaag in maag- en darmvloeistof beïnvloeden in de bekledingsoplossing aanwezig zijn. In het algemeen zullen ze daarin aanwezig zijn in een concentratie tot 5%, bijvoorbeeld tussen 0,1 en 5%, van

35 de oplossing en tot 30% van de hiervoor gedefinieerde bekleding. Voorbeelden van geschikte polymeren zijn synthetische polymeren

die oplossen in waterige zuren, zoals polyethyleenglycol, polypropyleenglycol, polyvinylpyrrolidon, half-synthetische polymeren die oplossen in waterige zuren, bijvoorbeeld hydroxypropylcellulose, (zoals Klucel LF), hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat E 15), synthetische polymeren die onoplosbaar zijn in waterige zuren, zoals poly(vinylacetaat-co-crotonzuur), natuurlijke polymeren die onoplosbaar zijn in waterige zuren, zoals alginezuur en de zouten daarvan en half-synthetische polymeren die onoplosbaar zijn in waterige zuren, zoals carboxymethylcellulose.

Elke excipiënt in de bekledingsoplossing wordt bijvoorbeeld toegevoegd in hoeveelheden en in een vorm, bijvoorbeeld een zoutvorm indien het zout wel oplosbaar is doch het zuur niet, die geschikt zijn voor het handhaven van een geschikte oplossing met een lage viscositeit voor het verkrijgen van een bekledingslaag.

Het zal duidelijk zijn dat de hiervoor gedefinieerde bekledingslaag als één enkele laag met een gelijkmatige samenstelling of als een aantal lagen met een verschillende samenstelling, die bijvoorbeeld elk een in water oplosbaar zout van een partiële celluloseester bevatten en waarbij één laag een pigment bevat, worden aangebracht.

In het algemeen zal een filmbekledingslaag van 0,045 mg tot 0,65 mg per mm² van de vaste eenheidsdoseringsvorm (0,035 - 0,5 mm dik) een bevredigende hiervoor gedefinieerde bekleding verschaffen, doch een dikte buiten dit traject kan eveneens bevredigend zijn.

De weerstand van de bekleding tegen maagsap stijgt natuurlijk met de dikte van de bekleding.

De beklede geneesmiddelenkernen vervaardigd volgens de werkwijze van de uitvinding voldoen aan strengere eisen voor de hiervoor gedefinieerde bekledingen dan de hiervoor genoemde bekledingen, bijvoorbeeld aan de eisen die bijvoorbeeld in Japan Pharmacopeia VIII and Pharmacopeia Europe I zijn beschreven.

Zo zijn volgens de uitvinding bekledingen vervaardigd die

na 2 uur houden in maagsappen geen zichtbare sporen van verweking of scheuren vertonen. Vanzelfsprekend kan het geneesmiddel nog door de maagsappen worden uitgeloofd, zelfs indien de bekleiding intact blijft. In het algemeen is voor de hiervoor

5 gedefinieerde bekledingen waargenomen dat bij in vitro proeven met HCl met een pH van 1,2 binnen een uur minder dan 20% van het geneesmiddel wordt uitgeloofd. Er zijn bekledingen vervaardigd waarbij binnen 2 uren minder dan 10 % of 5% van het geneesmiddel wordt uitgeloofd.

10 De bekledingen vervaardigd volgens de werkwijze van de uitvinding zijn tenminste even stabiel als equivalente bekledingen vervaardigd uit oplossingen van partiële celluloseesters in organische oplosmiddelen. Zo werden bijvoorbeeld

15 propyfenazontabletten bekleed met waterige oplossingen van het natrium- of ammoniumzout van HPMCP en het natriumzout van CAP vervaardigd en 12 maanden bij 25°C opgeslagen. Na 12 maanden opslaan was telkens de hoeveelheid propyfenazon die na 2 uren contact met HCl bij pH 1,2 uit de tabletten werd uitgeloofd

20 gelijk aan of ten hoogste 60% minder dan de hoeveelheid die uit de tabletten voor het opslaan werd uitgeloofd. Een bevredigend gedrag van de bekleding werd eveneens waargenomen indien de tabletten 6 maanden bij 35°C werden opgeslagen.

Als geneesmiddelkern kan elke geschikte geneesmiddelkern voor een eenheidsdoseringsvorm worden toegepast.

25 Hoewel de werkwijze volgens de uitvinding kan worden toegepast op het bekleden van capsules, bijvoorbeeld capsules die elk in één stuk waren gevormd, verdient het aanbeveling de werkwijze toe te passen op tabletkernen. Deze kernen zullen een zodanige afmeting hebben dat ze geschikt in de gebruikte be-

30 kledingspan kunnen worden bekleed. Geschikte tabletkernen kunnen bijvoorbeeld voor een Accela Cota een middellijn van ongeveer 3 mm tot groter hebben, bijvoorbeeld van ongeveer 50 mg elk tot ongeveer 1000 mg elk.

35 De beklede eenheidsdoseringsvormen kunnen daarna op een gebruikelijke wijze worden gedroogd en gepakt, bijvoorbeeld in pakken. Desgewenst wordt de doseringsvorm voor het pakken met

een andere laag die niet onder de uitvinding valt en een geneesmiddel kan bevatten bekleed. Zo kan bijvoorbeeld een uitwendige laag die een geneesmiddel voor het onmiddellijk vrijmaken in de maag bevat door persen op de beklede geneesmiddelkern worden
5 aangebracht.

Als geneesmiddel dat in de geneesmiddelkern en desgewenst in de uitwendige geneesmiddellaag aanwezig is kan men elk geneesmiddel toepassen, bijvoorbeeld een geneesmiddel dat zijn werking in de darmen uitoefent of door de darmen wordt ge-
10 absorbeerd. Voorbeelden van geschikte geneesmiddelen zijn analgetica, antibiotica, anti-histaminica, tranquillizers, myotonolytica, enzymen, middelen met een werking op het hart, beta en/of alfa-blokkers, vaatvernauwende middelen, hypotensiva, vaatverwijdende middelen, neuroleptica en anti-depressiva.

15 Het geneesmiddel kan bijvoorbeeld een ergot-alkaloïde, bijvoorbeeld ergotamine, dihydroergotamine, co-dergocrine of broomergocryptine zijn. Andere voorbeelden hiervan zijn diclofenac natrium, pindolol, fenylpropanolamine en voor zuren gevoelige enzympreparaten.

20 Als excipiënt kan elke farmaceutische excipiënt die gewoonlijk voor de beoogde eenheidsdoseringsvorm worden toegepast in de geneesmiddelkern en eventueel aanwezige uitwendige laag worden gebruikt.

De uitvinding omvat eveneens de volgens de werkwijze van
25 de uitvinding vervaardigde eenheidsdoseringsvormen en een ander aspect van de uitvinding verschaft een methode voor het vrijmaken van een geneesmiddel in het darmstelsel, welke omvat het enteraal toedienen van dit geneesmiddel in de vorm van een volgens de uitvinding beklede, vaste eenheidsdoseringsvorm. De
30 uitvinding verschaft derhalve een werkwijze voor het uitoefenen van een langdurige werking van een geneesmiddel door het langzaam vrijmaken van dit geneesmiddel uit de kern of een langzame absorptie door de darmwanden, of een methode voor het beschermen van geneesmiddelen die gevoelig zijn voor maagsappen tijdens het
35 passeren van de maag.

In de volgende voorbeelden, die de uitvinding toelichten,

werden de volgende afkortingen gebruikt:

HPMCP: hydroxypropylmethylcelluloseftalaat, merknaam

HP 50 van Shinetsu,

CAP: celluloseacetaatftalaat van Eastman Kodak,

5 PEG 6000: polyethyleenglycol met een molecuulgewicht van ongeveer 6000,

PVP: polyvinylpyrrolidon, merknaam Kollidon 30, met een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 28000,

Triacetin: glycerinetriacetaat,

10 Amaranth: in water oplosbaar amaranth,

Kelacid: een merknaam voor alginezuur,

CMC: carboxymethylcellulose, merknaam Hercules 7LF,

HPC: hydroxypropylcellulose, merknaam Klucel LF,

HPMC: hydroxypropylmethylcellulose, merknaam Pharmacoat

15 E 15.

Alle hierin gebruikte bestanddelen hebben de eigenschappen beschreven in "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" by H.P.Fiedler, Editio Cantor KG 1971, waarin de namen van geschikte leveranciers te vinden
20 zijn.

Voorbeeld I Sproeibare oplossing

Men liet de in water onoplosbare celluloseester met een geschikte base reageren ten einde deze ester in een in water
25 oplosbare vorm te brengen. Voorbeelden van samenstellingen van verschillende sproeibare oplossingen zijn gegeven in de volgende tabel, waarin de hoeveelheden van de bestanddelen zijn opgegeven in grammen per lading.

Geneesmiddeldkernen

30 De tablettekernen (elk 235 mg) hadden de volgende samenstelling:

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gewicht (mg)</u>
	Propyfenazon	2½
	Lactose	152,23
	Tarwezetmeel	40,07
5	Polyvinylpyrrolidon	4,47
	Magnesiumstearaat	1,79
	Talk	2,44

De bestanddelen van de tabletten werden volgens bekende methoden verkorreld en samengeperst tot kernen met een middellijn van 9 mm, met schuine randen en boven en onder enigszins concave oppervlakken (straal van de kromming 18-20 mm).

Bekledingsmethode

Men bracht 10 kg van de hiervoor genoemde tabletkernen in een roterende, van openingen voorziene trommelbekledingsinrichting van 60 cm (Accela Cota). De sproeiomstandigheden waren:

Rotatiesnelheid van de trommel: 16 omwentelingen per minuut,
Hoeveelheid toegevoerde lucht: ongeveer 3000 m³/uur,
Hoeveelheid afgevoerde lucht: ongeveer 3200 m³/uur,

Temperatuur van de toegevoerde lucht: 56-60°,
Temperatuur van de afgevoerde lucht: 34-40°,
Het temperatuurverschil tussen de toegevoerde en afgevoerde lucht: ongeveer 20-22°C,

Sproeipistool: Binks 2 step type 2610,
Sproeistuk No 63; naald No 363; kap No 63 PB; openingen 10 tot 20.

Diameter van het sproeistuk: 0,7 tot 1,8 mm,
Afstand van het sproeistuk tot de kernen: ongeveer 15 tot 30 cm.

Sproeidruk: 3 atmosfeer.

De oplossing werd gepompt met een "4-finger" pomp met 35 tot 60 omwentelingen per minuut.

De middellijn van de arm van de pomp bedroeg ongeveer 5 cm.

De middellijn van de buizen van de pomp 4-8 mm.

Sproeiprogramma: 60 seconden sproeien.

: Sproeitussenpose: 2 seconden.

Totale bekledingstijd: 4,25 tot 5,5 uren.

Uiteenvalproef.

Men behandelde 6 tabletten 2 uren met HCl, pH 1,2, bij 37°C en nam de verkregen resultaten waar. De resultaten zijn opgenomen in de volgende tabel en geven een indicatie van het uiterlijk van de bekledingslaag na de behandeling aan. Het + teken duidt op een intacte en het - teken op een niet-intacte film.

De toestand werd aldus uitgedrukt:

S = vast

F = stevig.

Daarna werden de tabletten overgebracht in een oplossing van KH_2PO_4 met een pH van 6,8 en een temperatuur van 37°C. Vervolgens werd de tijd die nodig was voor het uiteenvallen van de bekleding opgenomen. De maximale of gemiddelde tijd in minuten is opgenomen in de volgende tabel, indien beschikbaar, tezamen met een standaardafwijking.

Bestanddeel

Celluloseether	a	b	c	d	e	f
HPMCP	1242	1552,5	1242	1552,5	776,3	1552,5
CAP	-	-	24,8	31,1	-	-
Base						
NaOH	79,5	99,4	83,8	104,8	-	-
NH ₄ OH (25%)	-	-	-	-	98,5	197,1
Toevoegsels						
Amaranth	1,24	1,55	1,24	1,55	0,77	1,55
Water, ad	9940	12420	9940	12420	6210	12420

Uiteenvallen in de darmvloeistofProef

Voorkomen na be-
handeling met

HCl	F+	S+	F+	F+	F+	S+
-----	----	----	----	----	----	----

Tijd nodig voor
het uiteenvallen
(pH 6,8)

<20	<20	<20	<20	<20	<20
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Voorbeeld II

Men paste Gillazymkernen toe, elk met een gewicht van 750 mg en met een lange, rechthoekige tabletvorm, die een voor zuur gevoelig enzympreparaat van 300 mg Pancreatine (lipase, amylase, protease), 180 mg dehydrocholzuur en 40 mg dimethylpolysiloxaan bevatten.

5

Men bekleeddē 10 kg van de kernen in een Accela Cota machine van 60 cm en besproeide deze kernen achtereenvolgens, zonder onderbreking, met drie oplossingen:

5	I	HPMCP	134,6 g
		NH ₄ OH (25%)	15,1 g
		Erythrosine	0,067 g
		Water ad	1076 g
	II	HPMCP	269,2 g
10		NH ₄ OH (25%)	30,015 g
		Erythrosine	0,135 g
		Talk	50 g
		Titaandioxyde	47,5 g
		Water ad	2152 g
	III	HPMCP	403,8 g
		NH ₄ OH (25%)	45,2 g
		Erythrosine	0,2 g
		Water ad	3228 g

15 De rotatiesnelheid van de Accela Cota inrichting moest, wegens de grote afmeting van de tabletten en de kleine trommel, zorgvuldig in de gaten worden gehouden ten einde golfvorming, met als resultaat dat de toppen van de golvende kernen onvoldoende oplossing ontvangen en te droog worden en dat de dalen van de

20 golvende kernen teveel oplossing ontvangen en dus te nat worden, te vermijden. (Deze golfvorming doet zich niet voor bij de grotere Accela Cotas). De draaiingssnelheid van de trommel bedroeg 16-20 omwentelingen per minuut voor sproeioplossing I en 9-12 omwentelingen per minuut voor de sproeioplossingen II

25 en III. De pompsnelheid (omwentelingen per minuut) = 40 (oplossing I); 47,5 (oplossing II) en 55 (oplossing III). De temperatuur van de toegevoerde lucht bedroeg 59°C. De temperatuur van de afgevoerde lucht 40°C. Sproeistukvatting = 20. De totale bekledingstijd bedroeg 140 minuten; de andere sproei-

30 omstandigheden waren vrijwel dezelfde als vermeld in voorbeeld I.

De beklede Gillazym kernen werden vergeleken met een in de handel verkrijgbaar Gillazym-preparaat, dat was vervaardigd door het aanbrengen van een HPMCP bekleding met dezelfde dikte uit een organische oplossing, volgens de proef waarbij de

35 bestandheid tegen maagsap werd bepaald, beschreven in US Pharmacopeia XIX.

Na het toepassen van de oplossingen I en II bleven de kernen bekleed volgens de werkwijze van de uitvinding geheel intact na 60 minuten contact met een synthetische maagvloeistof, evenals het handelspreparaat. Waargenomen werd een zuurdoor-
 5 dringing van de bekledingslaag van ongeveer 0,4 - 0,6 mm, vergeleken met die van ongeveer 0,2 - 0,3 mm van het handelspreparaat. Na toepassing van de derde oplossing III vertoonde de kernen bekleed volgens de werkwijze van de uitvinding een
 10 vergelijkbare zuurdoordringing als het handelspreparaat. De tijd die het duurde voordat de bekleding bij pH 5,5 uiteenviel was vergelijkbaar (8 - 16 minuten) voor de Gillazym kernen vervaardigd volgens de uitvinding en voor de Gillazym handelspreparaten.

Voorbeeld III

15 Men vervaardigde pindolol/natriumlaurylsulfaatkernen die de volgende bestanddelen bevatten op de wijze als beschreven in het Duitse Offenlegungsschrift 2.732.335.

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gewicht (mg)</u>
	Pindolol (base)	10
20	Natriumlaurylsulfaat	5
	Ethylcellulose	9
	Polyvinylpyrrolidonacetaat	5
	Microkristallijne cellulose	14
	Mannitol	55
25	Talk	1
	Magnesiumstearaat	1

Men bekleedde 10 kg van deze kernen op overeenkomstige wijze als beschreven in voorbeeld I.

Sproeiibare oplossing

30	<u>Bestanddelen</u>	<u>Gewicht</u>
	HPMCP	807,7 g
	NH ₄ OH (25%)	90,5 g
	Erythrosine	0,4 g
	Water ad	6380 g

Sproeiomstandigheden

	Snelheid van de trommel	16 omwentelingen per minuut
	Temperatuur van de toe- gevoerde lucht	59°C
5	Temperatuur van de af- gevoerde lucht	36-37°C
	Sproeistukvatting	20
	Snelheid van de pomp	72,5 omwentelingen per minuut
	Bekledingstijd	104 minuten

10 De overige omstandigheden waren die als beschreven in voorbeeld I.

Proef ter bepaling van de tijd die het duurde voordat de tabletten uiteenvielen.

Dit werd uitgevoerd door de tabletten eerst gedurende 2 uren te behandelen met synthetisch maagsap en daarna met KH_2PO_4 .

Proef a): men vergeleek 3 beklede kernen vervaardigd volgens de werkwijze van de uitvinding met een film van 15 mg (A) en kernen bekleed met HMPCP uit organische oplossingen volgens het hiervoor genoemde Duitse Offenlegungsschrift met een film van 11 mg (B) door bepaling van de hoeveelheid vrijgemaakt pindolol.

De verkregen resultaten waren:

25		Het percentage vrijgemaakt pindolol (+ standaard afwijking)	
	Tijd (minuten)	A (uitvinding)	B (bekend)
	5	1,4 (0,1)	3,2 (0,5)
	15	1,4 (0,1)	4,1 (0,9)
30	30	1,5 (0,1)	6,5 (0,9)
	60	1,8 (0,1)	8,2 (1,3)
	120	3,2 (0,1)	15,4 (2,8)
	pH verandering		
35	150	24 (0,8)	31,4 (4,4)
	180	37,8 (6,4)	39,0 (5,2)
	200	74,1 (3,2)	72,8 (4,4)

Proef b): men vervaardigde kernen volgens de hiervoor beschreven werkwijze, doch nu met verschillende filmdikten (C-E).

Deze werden vergeleken met een beklede kern vervaardigd volgens de werkwijze beschreven in het hiervoor genoemde Duitse Offenlegungsschrift met een bekledingslaag van 11 mg (F) aangebracht uit organische oplossingen.

De hoeveelheid pindolol die in synthetisch maagsap werd vrijgemaakt bedroeg:

Het percentage pindolol dat met de kern wordt vrijgemaakt (film in mg)

Tijd in minuten	C (5,5 mg)	D (8,25 mg)	E (11 mg)	F (11 mg)
5	0,2	0,96	1,1	1,3
15	0,3	1,1	1,2	1,6
30	0,8	1,4	1,3	2,9
60	4,8	2,8	1,3	6,1
90	8,8	4,5	1,3	9,0
120	11,4	6,7	1,4	13,3

Uit de proeven blijkt dat de bekledingen vervaardigd volgens de uitvinding aanzienlijk meer bestand zijn tegen maagsap dan de bekledingen verkregen uit organische oplosmiddelen. De bekleding valt eveneens snel uiteen in darmvloeistof, waardoor het geneesmiddel, zoals te verwachten was, snel vrijkomt.

Voorbeeld IV

Op de wijze als beschreven in voorbeeld I bekleedde men propyfenazon tabletten met de volgende oplossingen:

		Gewicht in g		
		I	II	III
30	HPMCP	1552,5	1552,5	---
	CAP	---	---	700
	NaOH	---	29,32	132
	NH ₄ OH (25%)	193	---	---
35	Amaranth	1,55	1,55	0,7
	Water tot	12420	12420	11200

Men sloeg de tabletten 1 jaar op bij een temperatuur van 25°C en onderwierp ze dan aan de proef ter bepaling van de tijd waarbij de tabletten uiteenvielen door ze eerst 2 uren in synthetisch maagsap en daarna in een synthetische darmvloeistof te houden. De waarden voor de vrijmaking van propyfenazon werden vergeleken met de beginwaarden.

		Het percentage propyfenazon dat wordt vrijgemaakt					
		I		II		III	
	Tijd (min.)	Begin-waarde	Na 1 jaar	Begin-waarde	Na 1 jaar	Begin-waarde	Na 1 jaar
10	15	4,2	2,5	4,7	1,7	9,0	8,9
	30	5,5	3,3	6,5	1,9	11,7	11,7
	60	6,2	4,4	8,2	2,2	17,7	17,7
	120	7,2	5,7	10,4	3,2	27,4	25,6
15	pH verandering	---	---	---	---	---	---
	300	90,6	84,7	90,8	97,3	92,3	94,0

Uit deze resultaten blijkt, dat de bekledingslagen vervaardigd volgens de uitvinding stabiel zijn en in het geval van HPCMP bekledingslagen na verloop van tijd meer bestand worden tegen maagsap, terwijl ze in een darmvloeistof op de te verwachten wijze uiteenvielen.

Voorbeeld V

Men vervaardigde Optalidon kernen met een gewicht van 355 mg per kern op analoge wijze als beschreven in voorbeeld I, welke kernen de volgende samenstelling hadden:

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gewicht (mg)</u>
	Butalbital	50
	Propyfenazon	125
30	Caffeïne	25
	Klucel LF	9
	Tarwezetmeel	134
	Stearinezuur	1,0
	Talk	6,0

Men bekleedde 10 kg van de hiervoor genoemde tabletkernen op overeenkomstige wijze als beschreven in voorbeeld I onder toepassing van de in de volgende tabel vermelde oplossingen (waarbij de hoeveelheid van elk bestanddeel is uitgedrukt in grammen) en voerde de proef ter bepaling van de tijd waarbij de tabletten uiteenvielen op de wijze als beschreven in voorbeeld I.

<u>Bestanddeel</u>						
	Celluloseether	a)	b)	c)	d)	e) f)

10	HPMCP	1080	1350	1850	1552,5	--- 1250
	CAP	---	---	---	---	1000 ---
	Base	----				
	NaOH	69,1	86,4	---	99,4	18,8 75
15	NH ₄ OH (25%)	---	---	23	---	---
	Toevoegsels	-----				
	Amaranth	1,08	1,35	1,85	1,55	1 1,25
	Triacetine	---	---	---	---	---
						25
20	Water ad	8640	10800	14600	12420	16000 10000

	Het voorkomen na behandeling met HCl	F	S	S	F	F S
25	De tijd waarna de tabletten uit- eenvielen (pH 6,8)	15	15	12-17	12,3- 19,8	7,3- 8,5 <15

8004585

BestanddeelCelluloseether

HPMCP	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p
	1437,5	1150	1150	1552,5	1552,5	1552,5	1552,5	1552,5	-	1552,5
CAP	-	-	-	-	-	-	-	-	1000	-
Base										
NaOH	86,3	73,6	73,6	99,4	99,4	99,4	99,4	99,4	188	-
Triethanol- amine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	372,6
Toevoegsels										
Amaranth	1,44	1,15	1,15	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,00	1,55
Triacetine	28,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alginezuur (Kelacid)	-	23	-	-	-	-	-	-	-	-
CMC	-	-	144	-	-	-	-	-	-	-
HPC	-	-	-	31	-	-	-	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	31	-	-	-	-	-
PVP	-	-	-	-	-	31	-	-	-	-
PEG	-	-	-	-	-	-	31	-	-	-
Titaandioxyde	-	-	-	-	-	-	-	155	-	-
Talk	-	-	-	-	-	-	-	299	-	-
Rood ijzeroxyde	-	-	-	-	-	-	-	63,3	-	-
Water, ad	11500	11500	11500	12420	12420	12420	12420	12420	16000	12420

Proef voor het onderzoek naar het uiteenvallen van de tabletten	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p
Het voorkomen na behandeling met HCl	S+	S+	S+	S+	F+	S+	S+	S+	F+	F+
Tijd waarna de tabletten uit- eenvielen (pH 6,8)	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20

C o n c l u s i e s

1. Werkwijze voor het aanbrengen van een hiervoor gedefinieerde bekleding op een geneesmiddelkern van een vaste eenheidsdoseringsvorm, met het kenmerk, dat men deze kernen
5 zolang met een waterige oplossing van een in water oplosbaar zout van een partiële celluloseester van een dicarbonzuur, welke waterige oplossing vrijwel geen of geen aanzienlijke hoeveelheden van een organisch oplosmiddel bevat, bekleedt dat een dergelijke bekleding om elke geneesmiddelkern is aangebracht.
- 10 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als partiële celluloseester celluloseacetylftalaat gebruikt.
3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als partiële celluloseester hydroxypropylmethylcelluloseftalaat toepast.
- 15 4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de hiervoor gedefinieerde bekleding een mengsel van zouten van celluloseacetylftalaat en hydroxypropylmethylcelluloseftalaat bevat.
5. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
20 het kenmerk, dat men als zout het natriumzout toepast.
6. Werkwijze volgens conclusies 1-4, met het kenmerk, dat men als zout het ammoniumzout toepast.
7. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
25 het kenmerk, dat de uiteindelijke bekledingslaag een dikte tussen 0,035 en 0,5 mm heeft.
8. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
het kenmerk, dat men de bekledingslaag als één enkele laag aanbrengt.
9. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
30 het kenmerk, dat men een waterige oplossing toepast die 5-20 gew.% ester bevat.
10. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
het kenmerk, dat men het bekleden uitvoert in een bekledingspan.
11. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met
35 het kenmerk, dat men als geneesmiddelkern een tablet kern toepast.
12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat

800 45 85

men de beklede kern daarna voorziet van een uitwendige, niet hiervoor gedefinieerde laag die een geneesmiddel bevat.

5 13. Werkwijze voor het vervaardigen van een vaste eenheidsdoseringsvorm voorzien van een hiervoor gedefinieerde bekleding, verkregen onder toepassing van een werkwijze beschreven in een der voorbeelden.

14. Vaste eenheidsdoseringsvorm voorzien van een hiervoor gedefinieerde bekleding, verkregen onder toepassing van een werkwijze volgens conclusies 1-13.

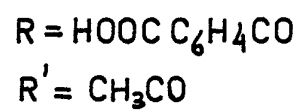
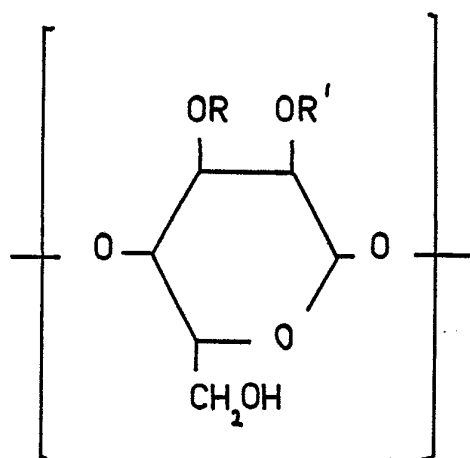
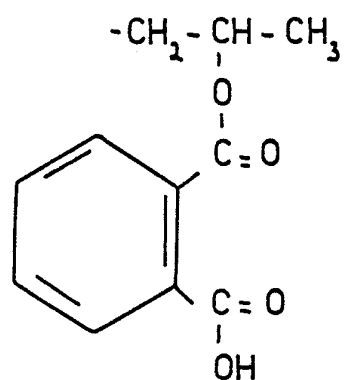
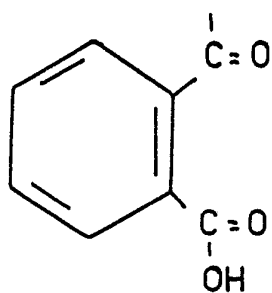
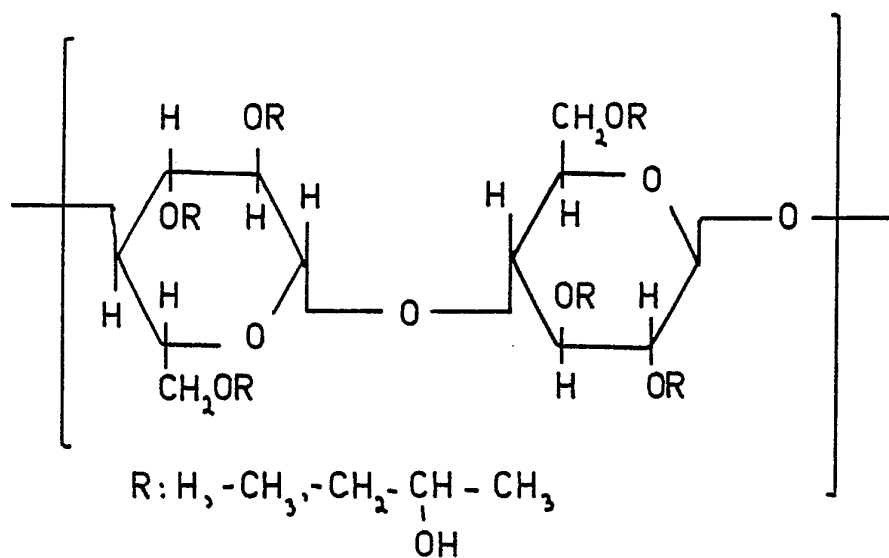
10 15. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men als geneesmiddel pindolol toepast.

15 16. Werkwijze voor het vrijmaken van een geneesmiddel in het darmstelsel, met het kenmerk, dat men enteraal een geneesmiddel in de vorm van een vaste eenheidsdoseringsvorm voorzien van een hiervoor gedefinieerde bekleding vervaardigd volgens een der voorgaande conclusies toedient.



800 45 85

Vereenvoudigde formule



1

8004585