



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

Nr 901.924

Internat. Klassif: *AB1K-C01C*Ter inzage
gelegd op:**13 -09- 1985**

De Minister van Economische Zaken,

*Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854.**Gezien het Unieverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom**Gezien het proces-verbaal op 13 maart 1985 te 14 uur 25*

bij de Dienst voor de Nijverheidseigendom opgemaakt

BESLUIT :

Artikel 1. - *Er wordt aan* Dhr. Jan Willem BINS
Buitenrustplein 8, Voorburg (Nederland)

vert. door Bureau Vander Haeghen te Brussel

een *uitvindingsoctrooi* verleend voor Therapeutisch preparaat met ammoniumnitraat
als werkzame stof

dewelke zij verklaart het voorwerp uitgemaakt te hebben van
een octrooiaanvraag ingediend in Nederland op 4 juni 1984
onder nr. 84 01782

Artikel 2. - *Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoording, zonder
waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuweheid of de verdiensten der uitvinding, hetzij voor de nauw-
keurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.*

*Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen der uitvinding, door
de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag ingediend.*

Brussel, de 13 september 1985

BIJ SPECIALE MACHTIGING

De Directeur


L. WUYTS

901904

122 805
11725 - B. 76 098 DS

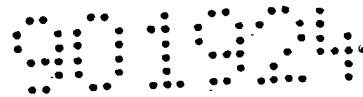
BELGISCH OCTROOI

Ten name van : Jan Willem BINS

Betreffende : Therapeutisch preparaat met ammoniumnitraat
als werkzame stof

Voorgestelde benaming: UITVINDINGSOCTROOI

Prioriteit van de nederlandse octrooiaanvraag nr. 84 01782
ingediend op 4 juni 1984



Therapeutisch preparaat met ammoniumnitraat als werkzame stof

De uitvinding heeft betrekking op een
therapeutisch preparaat met ammoniumnitraat als werkzame stof.

Ammoniumnitraat is bekend als middel
om de zuurgraad van urine te verlagen, waardoor de vorming van
5 nierstenen en infecties in de urinewegen worden tegengegaan.

In het algemeen wordt daarvoor een
oplossing van ammoniumnitraat in water gebruikt, die gemakke-
lijk kan worden bereid, dankzij de goede oplosbaarheid van
ammoniumnitraat, en stabiel is. Die oplossingen smaken zeer
10 onaangenaam.

Men heeft geprobeerd, ammoniumnitraat
tot preparaten te verwerken waaraan dit bezwaar niet kleeft,
bijvoorbeeld door in oplossingen van ammoniumnitraat smaakstoffen
op te nemen; er zijn echter geen smaakstoffen gevonden, die de
15 onaangename smaak van ammoniumnitraat voldoende camoufleren.

Gevonden werd nu, dat men ammonium-
nitraat met gebruikelijke tabletteerhulpstoffen tot tabletten
kan comprimeren en dat men, door deze tabletten met een coating
of drageerlaagje te bekleden, gecoate tabletten of dragees
20 verkrijgt, waarbij geen problemen met de onaangename smaak van
ammoniumnitraat optreden.

Hierbij wordt een vooroordeel overwonnen;
Tot nu toe werd algemeen aangenomen dat ammoniumnitraat niet tot
tabletten gecomprimeerd kan worden vanwege de bekende explosi-
25 viteit van ammoniumnitraat.

Het preparaat volgens de uitvinding
wordt derhalve gekenmerkt doordat het bestaat uit een gecompri-
meerd tablet van vast ammoniumnitraat, en tabletteerhulpstoffen,
bekleed met een coating of drageerlaagje.

Die gecoate tabletten of dragees bevatten geschikt per eenheid 250 tot 1000 mg ammoniumnitraat.

Voor het vervaardigen van de tabletten en het coaten of drageren gaat men op een gebruikelijke wijze te werk en gebruikt men gangbare hulpstoffen.

Tabletteerhulpstoffen zijn bijvoorbeeld vulstoffen, bindmiddelen, stoffen die het uiteenvallen van tabletten bevorderen en glijmiddelen.

Voorbeelden van dergelijke stoffen zijn:

10 zetmeel afkomstig van aardappel, mais, rijst of anderszins lactose, al dan niet direct comprimeerbaar
calciumverbindingen, al dan niet direct comprimeerbaar
microkristallijne cellulose
glucose

15 saccharose
mannitol
sorbitol
colloidaal siliciumdioxide
talk

20 magnesiumstearaat
cellulosederivaten
verknoopt polyvinylpyrrolidon (PVPP)

Met name combinaties van microkristallijne cellulose met anorganische tabletteerhulpstoffen, bijvoorbeeld colloidaal siliciumdioxide of talk, zijn zeer geschikt, omdat daarmee tabletten met een grote hardheid kunnen worden vervaardigd die bij het drageren de gunstigste resultaten geven.

Bij voorkeur gaat men uit van een mengsel van ammoniumnitraat, microkristallijne cellulose, colloidaal siliciumdioxide en een glijmiddel, bijvoorbeeld magnesiumstearaat.

De verhouding van de componenten wordt daarbij op een gebruikelijke wijze gekozen, bijvoorbeeld 5-50% microkristallijne cellulose, berekend op NH_4NO_3

35 0,05-10% colloidaal siliciumdioxide, berekend op NH_4NO_3

0,1 - 2% glijmiddel, berekend op NH_4NO_3 .

Bij voorkeur ligt de hoeveelheid microkristallijne cellulose tussen 17,5 en 22,5 % en de hoeveelheid colloidaal siliciumdioxide tussen 0,1 en 0,3%, beide berekend op NH_4NO_3 , omdat dit bij het tabletteren het beste resultaat geeft.

De bereiding van het uitgangsmengsel voor de vervaardiging van de tabletten en het comprimeren van dat mengsel tot tabletten moeten, vanwege de hygroscopiciteit van ammoniumnitraat in een droge omgeving geschieden. Bij voorkeur vinden die bewerkingen plaats in lucht met een relatieve vochtigheid van ten hoogste 40 %, in het bijzonder omstreeks 30 à 35%.

Het comprimeren tot een tablet vindt bij voorkeur plaats onder een zodanige druk, dat het gevormde tablet een hardheid heeft van tenminste 15 kp, gemeten met de Heberlein hardheid-tester, omdat op die wijze tabletten worden verkregen die zonder problemen van een coating of drageerlaagje kunnen worden voorzien.

Voor het coaten of drageren kan men gebruikelijke middelen gebruiken, zoals methacrylverbindingen, wassen en harsen (al dan niet synthetisch), cellulose en daarvan afgeleide polymeren, met name cellulose acetopropionaat (CAP), Schellak, enz. In het bijzonder lakken die het van coating of drageerlaagje voorziene tablet lange tijd beschermen tegen de inwerking van zuren (maagzuur) geven een uitstekend effect.

Het coating of drageerlaagje kan een gebruikelijke dikte hebben; zeer geschikt is een laagje dat een tegen zuren (maagzuur) bestendige lak bevat in een hoeveelheid van 2 - 10 mg per cm^2 oppervlak van het tablet.

De uitvinding wordt toegelicht door het volgende voorbeeld.

Voorbeeld

In een ruimte waarin een relatieve vochtigheid heerste van 35% werden 10 kg ammoniumnitraat door een zeef met een maaswijdte van 2 mm gewreven en in een mengkubus gedurende 20 min gemengd met 1,82 kg microkristallijne cellulose, (Avicel pH 102^R) en met 60 g colloidaal siliciumdioxide (Aerosil^R).

Vervolgens werden 120 g magnesiumstearaat toegevoegd en werd nog enkele minuten gemengd).

10 Uit het zo verkregen mengsel werden tabletten van platbolle vorm geslagen met een diameter van 11 mm, die per tablet 500 mg ammoniumnitraat bevatten. Hardheid van de tabletten bedroeg 20 kp, gemeten met Heberlein hardheid-tester.

15 Deze tabletten werden van een coating voorzien.

Daartoe werden ze in een drageerketel gebracht waarin ze op gebruikelijke wijze werden bespoten met een suspensie van:

20	tegen zuren bestendige coatinglak (Eudragit L 12,5 p ^R)	2624 g	1328 g droge stof
	dibutylftalaat	16 g	16 g droge stof
	pigmentsuspensie	3334 g	1000 g droge stof
	1:1 mengsel van aceton:isopropanol	8026 g	
		<hr/>	
		14000 g	1344 g droge stof

25 De pigmentsuspensie bestond uit:

	talk	560 g
	magnesium stearaat	80 g
	titaandioxyde	480 g
30	polywax 6000 (33%'s dispersie in water)	240 g
	isopropanol	<hr/> 2640 g
		4000 g met 30 % vaste stof

De tabletten werden zo bekleed met een coatinglaagje in een laaggewicht van 20,5 mg/cm².

Het droge stof gehalte afkomstig van de lak bedroeg 5 mg/cm².

5 De gecoate tabletten werden getest op bestandheid tegen maagzuur volgens USP XX met kunstmatig maagsap pH 1,2.

Het bekleedingslaagje hield 60 min.

10 De gecoate tabletten werden eveneens getest op hun gedrag in kunstmatig darmsap (volgens USP XX, pH 7,5).

Daarin vielen ze in 6 - 7 min uiteen.

CONCLUSIES

- 5 1. Therapeutisch preparaat met ammoniumnitraat als werkzame stof, met het kenmerk, dat het bestaat uit een gecompriemd tablet van vast ammoniumnitraat en tabletteerhulpstoffen, bekleed met een coating of drageerlaagje.
- 10 2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het per eenheid 250 - 1000 mg ammoniumnitraat bevat.
- 15 3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat in het tablet als tabletteerhulpstoffen aanwezig zijn: microkristallijne cellulose, colloidaal siliciumdioxide en een glijmiddel.
- 20 4. Preparaat volgens conclusie 1 - 3, met het kenmerk, dat berekend op ammoniumnitraat, in de tabletten aanwezig is.
- 5 - 50 % microkristallijne cellulose
0,05 - 10 % colloidaal siliciumdioxide
0,1 - 2 % glijmiddel
- 25 5. Preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat berekend op ammoniumnitraat, in de tabletten aanwezig is:
- 17,5 - 22,5 % microkristallijne cellulose
0,1 - 0,3 % colloidaal siliciumdioxide
- 30 6. Preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het tablet een hardheid, bepaald met een Heberlein hardheid-tester heeft van ten minste 15 kp.

901904

- 7 -

7. Preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het coating of drageerlaagje een tegen zuren bestendige lak omvat.

5 8. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat het coating drageerlaagje 2 - 10 mg per cm² oppervlak van het tablet, van de tegen zuur bestendige lak bevat.

10 9. Werkwijze voor de vervaardiging van een therapeutisch preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men in een atmosfeer met een relatieve vochtigheid van ten hoogste 40%, ammoniumnitraat en tabletteerhulpstoffen vermengt en het mengsel op een gebruikelijke wijze comprimeert tot tabletten en de tabletten op een gebruikelijke
15 wijze van een coating of drageerlaagje voorziet.

BRUSSEL, 13 maart 1925

Namens

Jan Willem Zins

Namens BUREAU VANDER HAEGHEN

J. J. J. J.