
Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8003214**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Therapeutica met verlengde werking.**
⑤1 Int.Cl.³: A61K9/00.
⑦1 Aanvrager: Forest Laboratories, Inc. te New York.
⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8003214.
②2 Ingediend 2 juni 1980.
③2 Voorrang vanaf 14 juni 1979.
③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 48344 .
②3 --
⑥1 --
⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1980.

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

Titel: Therapeutica met verlengde werking.

Het handels hydroxypropylmethylcellulose bevat 19-30 gew.% methoxy-en 4-32 gew.% hydroxypropylgroepen en staat bekend onder de naam methocelcelluloseëthers (Dow Chemical Co.). Ethylcellulose en natriumcarboxymethylcellulose zijn eveneens bekend en in de handel.

5 Methocel is gebruikt bij het bereiden van orale of sublinguale producten voor een transmucosale toediening van geneesmiddelen als beschreven in de Britse octrooischriften 1.171.691 en 1.279.214 alsmede Amerikaans octrooischrift 3.870.790. Van methocel wordt aangenomen, dat het de meest gewenste eigenschappen voor het maken van
10 gecompriëerde langlevende troches mist, daarom is het geheel of gedeeltelijk vervangen door magere melkpoeder gecombineerd met guargom (Amerikaans octrooischrift 3.590.117). Carboxypolymethyleen en natriumcaseïnaat zijn voor hetzelfde doel gebruikt (Amerikaans octrooischrift 3.594.467). Hoewel het bekend is, dat mond- of sublinguale lozenges
15 en tabletten die moeten worden ingeslikt uit diverse actieve bestanddelen en dragers kunnen worden vervaardigd, indien een verlengde medicatie wordt gewenst en een regelmatige afgifte nodig is bij een goede resorptie van het medicament, zijn tot dusver nog geen volledig bevredigende carriers verkregen. De uitvinding betreft verbeteringen
20 in de dragerbasis voor het maken van orale, bucale of sublinguale lozenges en tabletten alsmede suppositoria met een regelmatig afgiftepatroon voor een systemisch resorbeerbaar medicament of actief bestanddeel daarvan.

Volgens de uitvinding is gevonden, dat grote voordelen en verbeteringen worden bereikt vergeleken met bekende methocelhoudende
25 producten als beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 3.594.467 en 3.870.790 alsmede de Britse octrooischriften 1.171.691 en 1.279.214, door een speciale behandeling daarvan onder geregelde voorwaarden, waardoor de chemische structuur wordt gewijzigd als resultaat van
30 een hydrolyse en een oxidatiereactie, alvorens het actieve bestanddeel toe te voegen, waardoor de reeds gunstige eigenschappen van methocel worden benut en tevens duidelijk verbeterd voor wat betreft de afgifte van het bestanddeel en het bereiken van goede therapeutische bloedspiegels. Volgens de uitvinding wordt daartoe hydroxypropyl-

methylcellulose gehydrolyseerd en geoxydeerd waardoor een chemisch gemodificeerd dragermateriaal ontstaat met ongeveer hetzelfde moleculgewicht maar een specifieke chemische structuur met een verbeterde stabiliteit, verminderde oplosbaarheid in water, geringere neiging tot
5 klonteren en zonder irritatie voor de patiënt. Het chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulosedragermateriaal wordt gekenmerkt door een carbonylgehalte van tenminste 0,2 g per 100 g en een carboxylgehalte van tenminste 0,37 g per 100 g. Het carbonylgehalte kan variëren van 0,2 tot 3,0 g/100 g met een voorkeurstraject tussen 0,2 en
10 2,0 g. Het carboxylgehalte kan variëren van 0,37 tot 2,60 g/100 g. Het als uitgangsmateriaal gebruikte hydroxypropylmethylcellulose is bekend en in de handel onder de aanduiding Methocel E-50, een bijzondere kwaliteit. Deze methocelcelluloseëther heeft een methoxylgehalte van 28-30 gew.% overeenkomend met een methoxylgraad van 1,8-2,0 en een
15 hydroxypropylgehalte van 7,5-12 gew.% overeenkomend met een molaire substitutie van 0,2-0,31.

Deze hydroxypropylmethylcellulose kan desgewenst worden gemengd met 0-30 gew.% van een mengsel van ethylcellulose en/of 0 tot 30 gew.% natriumcarboxymethylcellulose. Aldus kan het hydroxypropylmethylcellulosegehalte van de drager zijn gelegen tussen 40 en 100%. De hydroxypropylmethylcellulose kan op zichzelf worden behandeld en daarna worden gemengd met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellulose. Ook kan een mengsel van hydroxymethylcellulose met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellulose in poedervorm worden onderworpen aan de
25 volgende behandelingstrappen. Nadat deze materialen aldus zijn behandeld kan een actief bestanddeel in een passende hoeveelheid daarin worden verwerkt tot een zuigtablet, tablet of suppositorium.

Het actieve bestanddeel kan elk soort medicament zijn, dat systemisch wordt opgenomen en oraal kan worden toegediend en door
30 resorptie in het maagdarmkanaal in de bloedsomloop komt zonder een snelle en excessieve piekconcentratie. Dit medicament mag niet worden geïnactiveerd door fysiologische vloeistoffen en niet ongewijzigd het lichaam van de patiënt verlaten zonder te zijn geresorbeerd. Ook kan het actieve bestanddeel behoren tot elk soort medicament, dat
35 via de mondweefsels in de bloedsomloop komt waardoor maag- en darm-

vloeistoffen, die diverse medicamenten kunnen inactiveren, worden ontlopen. Het actieve bestanddeel kan tevens een medicament zijn, dat via de rectale weefsels in de bloedsomloop komt.

Representatieve medicamenten zijn antacida, ontstekingswerende
5 stoffen, coronair-verwijdende middelen, hersenvat-verwijdende middelen, vaat-verwijdende middelen, antibacteriële stoffen, psychotropica, antimanica, stimulantia, antihistaminica, laxatiemiddelen, decongestiva, vitamines enz. De uitvinding is toepasbaar op sublinguale zuigtabletten, suppositoria en tabletten, welke laatste in ene moeten worden ingeslikt
10 en bij ingestie volgens voorschrift een langzame maar regelmatige afgifte van het actieve bestanddeel garanderen.

Het chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose op zichzelf of met ten hoogste 30% ethylcellulose en/of tenminste 30%
natriumcarboxymethylcellulose vormt een langdurig werkzame, langzaam
15 afgevend drager, die een beschermend, demulgerend en bufferend effect heeft in het lichaam en ervoor zorgt, dat het actieve medicament zijn optimale therapeutische werking onmiddellijk en incrementeel gedurende vele uren uitoefent, waardoor het volle nut kan worden getrokken van nagenoeg de gehele hoeveelheid toegediend actief bestanddeel. Deze
20 onverwacht hoge mate aan doelmatigheid is een bijzonder voordeel van de uitvinding en dringt nevenverschijnselen tot een minimale waarde terug.

Het onderhavige chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose wordt bereid door de celluloseëther achtereenvolgens of ge-
25 lijkzeitig te hydrolyseren en te oxyderen.

De hydrolyse kan worden uitgevoerd door het methocel in een vochtige ruimte onder te brengen en bij kamertemperatuur of verhoogde temperatuur met een hoog vochtgehalte te behandelen. Meestal zal de vochtigheidsgraad in de ruimte tenminste 85% bedragen, terwijl het
30 materiaal tenminste 12 uur aan deze voorwaarden wordt blootgesteld. Desgewenst kan de methocel ook met 50-100% van zijn gewicht aan water worden gemengd en tenminste 12 uur bij een temperatuur van 30-100°C worden bewaard. De temperatuur kan variëren binnen een ruim traject. De optimale tijd, temperatuur en watergehalten worden bepaald door de
35 beschikbare uitrusting.

Na de hydrolyse van de methocel kan het produkt worden geoxydeerd. Volgens een uitvoeringsvorm daarvan wordt verwarmd op ca. 30-50°C, terwijl een stroom zuurstof of lucht over het polymeer wordt geleid. Volgens een andere methode wordt de gehydrolyseerde methocel in een verticale buis of toren ondergebracht en lucht of zuurstof, gemengd met water of stoom of eerder geleid door water van kamer- of verhoogde temperatuur en daarna gebracht op een temperatuur van tenminste 30°C, in bovenwaartse richting door de methocel geleid. Desgewenst kan de toren worden verwarmd om de temperatuur op 30-50°C te houden. Het doorleiden van lucht duurt tenminste 5 uren en wel tot een chemische analyse aangeeft, dat de gewenste carbonyl- en carboxylgehalten zijn bereikt.

Volgens een andere methode worden hydrolyse en oxidatie gelijktijdig uitgevoerd door de hydroxypropylcellulose met lucht of zuurstof te behandelen, die een voldoende hoeveelheid water en een verhoogde temperatuur bezitten, b.v. met een vloeiend bedprocédé.

Het carbonylgehalte van het polymeer wordt bepaald door een bekende hoeveelheid van een hydroxylamineoplossing in 1 N natronloog aan een polymeermonster toe te voegen. Na 2 uren bij 50°C wordt dit mengsel afgekoeld op kamertemperatuur, gedestilleerd water toegevoegd en het mengsel geroerd tot alle materiaal is opgelost. Een portie van deze oplossing wordt vervolgens getitreerd met 0,1 N HCl tot een pH van 3,2 ter bepaling van de hoeveelheid onomgezette base.

Het carboxylgehalte van het polymeer wordt bepaald door een monster in gedestilleerd water te roeren en daarna 0,1 N natronloog toe te voegen. Het mengsel wordt hierna geroerd tot al het monster is opgelost en daarna de overmaat base met 0,1 N zoutzuur getitreerd onder toepassing van fenolftaleïne als indicator.

Het onbehandelde hydroxypropylmethylcellulose heeft gewoonlijk een carbonylgehalte beneden 0,9 g/100 g en een carboxylgehalte beneden 0,36 g/100 g. Na hydrolyse en oxidatie ligt het carbonylgehalte tussen 0,2 en 3,0 g/100 g en het carboxylgehalte tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.

Het vochtgehalte van het chemisch gemodificeerde hydroxymethylcellulose ligt gewoonlijk tussen 0,5 en 10%. Desgewenst kan het op dit niveau worden gebracht door een extra verwarming in lucht, door een passage van verwarmde lucht over of door het materiaal danwel door

verwarming in vacuo. Het bereiken van een vochtgehalte binnen het gewenste traject zonder oxidatie levert een onbevredigend produkt. Indien dus methocel E-50 gedurende een lange periode bij een hoog vochtgehalte wordt bewaard en het vochtige en/of gehydrolyseerde methocel bij afwezigheid van lucht in vacuo wordt gedroogd, zal het carboxylgehalte van het produkt beneden het gewesteniveau liggen en het produkt daarmee niet de gewenste eigenschappen bezitten, wanneer het als drager wordt gebruikt voor medicamenten met vertraagde afgifte.

Wanneer de gewenste carbonyl- en carboxylgehalten worden bereikt, wordt het chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose geleid door een roestvrij stalen zeef No. 2 onder toepassing van Fitzpatrick-comminuter met zijn messen voorwaarts gericht en werkend met een middelmatige snelheid.

De hydrolyse-oxidatiebehandeling kan worden toegepast op een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose en ten hoogste 30% ethylcellulose en/of ten hoogste 30% natriumcarboxymethylcellulose. In dit geval kan nadat het vochtgehalte is verlaagd tot 0,5-10% de verkleiningstrap worden overgeslagen omdat het materiaal reeds vrij vloeïend en poedervormig is. Het vochtgehalte van de drager speelt een rol bij de vervaardiging van gevormde geneesmiddelen en beïnvloedt de integriteit van het produkt.

Bij wijze van voorbeeld wordt bij het maken van tabletten met een oraal toedienbare, resorbeerbare actieve stof, zoals een van de bovengenoemde medicamenten, het behandelde orale dragermateriaal goed gemengd met het geneesmiddel, dat eveneens poedervormig of granulair is, waarbij desgewenst ook verdere gebruikelijke stoffen als magnesiumstearaat, lactose, zetmeel en in het algemeen bindmiddelen, vulmiddelen en uiteenvalmiddelen kunnen worden toegevoegd. Het volledig mengsel wordt in een voldoende hoeveelheid voor het maken van een uniforme charge, b.v. 50.000 tabletten, waarvan elk een effectieve hoeveelheid actieve stof bevat, getabletteerd in een gebruikelijke tabletteermachine, onder b.v. een compressiedruk van 4 tot 15 kg/6,3 cm², en vanwege een toepassing van een speciaal behandeld dragermateriaal wordt aldus een produkt verkregen, dat de gewenste eigenschappen heeft wat betreft de verlengde werking en het regelmatige afgiftepatroon, zodat het actieve

bestanddeel over een periode van 1-12 uur afhankelijk van de tablet-grootte, zijn hardheid en het specifieke dragermengsel, wordt afgegeven. Aldus is het mogelijk op een economische wijze en op een technische schaal langzaam afgevendende tabletten te vervaardigen.

5 De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I:

Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E-50) of een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellulose werd gebracht in een verwarmingsruimte voorzien van
10 een afvoer die op dit ogenblik was gesloten, welke ruimte was voorzien van een verhitte en een luchtinblazer, die op dit ogenblik nog was afgezet. Het te behandelen dragermateriaal werd in dunne lagen aangebracht (niet meer dan 6 mm dik) en wel op schotels die waren gevoerd met warmte-resistent perkamentpapier, welke schotels werden geplaatst
15 op rekken onder toepassing van slechts afwisselende planken, waardoor een passende ruimte tussen de lagen te behandelen dragermateriaal ontstond. In de oven werd vervolgens een bevochtiger aangebracht, voorzien van een humidistaat, die was ingesteld om de vochtigheid in de oven op 85% te houden. Deze bevochtiger werd gevuld met voldoende ge-
20 destilleerd of gedemineraliseerd water om 24-36 uur te kunnen werken.

De gebruikte bevochtiger was Arvin Model 50 H 42 van Sears Roebuck; deze had een capaciteit van 38 l en was voorzien van lage en hoge luchtsnelheden; de humidistaat was voorzien van negen mogelijkheden voor het regelen van het vochtgehalte. Bij dit voorbeeld werd
25 de humidistaat geplaatst op cijfer 7, hetgeen overeenkomt met een vochtgehalte van 85-90% in de oven bij een luchtstroom van ca. 8 m³ en een temperatuur van ca. 24°C.

De bevochtiger werd in werking gesteld en de verwarmingsruimte gesloten. Men liet het geheel 24 uur werken. Daarna werd de bevochtiger
30 uit de verwarmingsruimte verwijderd, de afvoer geopend en een luchtblazer aangezet, waarbij een temperatuur van 43-49°C werd toegepast. Na 12 uur werden de carbonyl- en carboxylgehalten van het behandelde materiaal geanalyseerd.

De carbonyl- en carboxylgehalten van het behandelde materiaal
35 bedroegen 1,34 en 0,54 g/100 g terwijl de onbehandelde celluloseëther

een carbonyl- en carboxylgehalte had van 0,56 resp. 0,33 g/100 g.

Het behandelde materiaal werd uit de oven verwijderd en geleid door een roestvrij stalen zeef No. 2 onder toepassing van een op regelmatige snelheid werkende Fitzpatrick comminuter.

5 Voorbeeld II:

Een charge van 1000 g Methocel E-50 werd gemengd met 1000 g water in een Waring-menger. Het mengsel werd in een glazen houder gebracht, die werd gesloten met een rubberen deksel. Deze houder werd 24 uur bij 90°C bewaard om een hydrolyse te doen optreden.

10 De gehydrolyseerde methocel werd daarna overgebracht in een verticale cylinder, omwonden met verhittingsband, waardoor een bedtemperatuur van ca. 50°C werd gehandhaafd. Vervolgens werd lucht in een kolf met water van 60°C gepompt, daarna door koperwindingen gedompeld in een waterbad van 50°C, en tenslotte door het polymeerbed. Deze warme vochtige
15 lucht kwam binnen bij de bodem van het polymeerbed en wel via vier geperforeerde buizen, waardoor een zeer fijn gedispergeerde gasstroom ontstond. De oxidatie liet men 24 uur duren bij 50°C.

Monsters van onbehandeld, gehydrolyseerd en geoxideerd methocel E-50 werden in vacuo gedroogd tot constant gewicht en daarna geanalyseerd. De resultaten luiden als volgt:

	Carbonylgeh.	Carboxylgeh.
<u>Methocel E-50</u>	<u>g/100 g</u>	<u>g/100 g</u>
onbehandeld	0,80	0,34
gehydrolyseerd	1,95	0,40
25 geoxideerd	1,59	0,89

De viscositeiten van 2% 's oplossingen van de onbehandelde, gehydrolyseerde en geoxideerde materialen bij 25°C waren nagenoeg gelijk, hetgeen erop wijst, dat de hydrolyse en oxidatiereacties geen splitsingen in de ketens veroorzaakten, waardoor het molecuulgewicht
30 van de celluloseëther niet belangrijk was teruggelopen.

Preparaten met chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose zijn weergegeven in de volgende voorbeelden III-XVI, waarbij "Synchron Carrier" een dragerbasis is, bereid volgens de methode van voorbeeld I met de daarin weergegeven carbonyl- en carboxyl-
35 gehalten.

Voorbeeld III:

Demulgerend en adsorberend

Een demulgerend en adsorberend zuigtablet werd bereid uit de volgende bestanddelen en in de volgende relatieve hoeveelheden.

	<u>Bestanddelen</u>	<u>mg/tablet</u>
5	1 Synchron Carrier	232
	2 Maagmucine	25
	3 Aluminiumhydroxidegel, droog, granulair	250
	4 Magnesiumtrisilicaatgranulair	250
10	5 Methylparaben	0,8
	6 Propylparaben	0,08
	7 Felcofix kersenaroma No. 1265	16
	8 Syloid 244 (silica-aerogel)	5
	9 Carbowax 6000W	6,81
15	10 Stearinezuur	8,0

Uit deze bestanddelen werd een charge van 793,69 g bereid door de bestanddelen 1-4 af te wegen, de bestanddelen 5-10 te zeven en het geheel gedurende 20 minuten te mengen, waarna werd gecompriemd op een tabletteermachine tot tabletten met een gemiddeld gewicht van 20 0,794 g en een dikte van ca. 52 mm. De hardheid van het tablet was 2 kg/cm².

Voorbeeld IV:

		<u>Analgeticum</u>	<u>mg/tablet</u>
	<u>Ingredienten</u>		
25	1 Aspirinepoeder		525,0
	2 Synchron Carrier		325,5
	3 Glycine		45,0
	4 Syloid 244 (silica-aerogel)		4,5

De bestanddelen 1, 2 en 3 werden gemengd, waarna na zeven bestanddeel 4 werd toegevoegd en het geheel 20 minuten gemengd en tot tabletten geslagen op de wijze beschreven in voorbeeld III. Elk tablet woog 0,9 g.

Voorbeeld V:

Antihistaminicum

35

	<u>Ingredienten</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Chloorfeniraminemaleaat	12,60
2	Synchron drager	509,20
3	Methylparaben	0,52
5 4	Propylparaben	0,06
5	Syloid 244 (silica-aerogel)	2,63

Bestanddeel 2 werd in een houder gebracht en de bestanddelen 1, 3, 4 en 5 uitgewogen en toegevoegd na zeven, waarna het geheel 20 min. werd gemengd, gevolgd door het slaan van tabletten. Aldus verkreeg men tabletten met een dikte van ca. 6,3 mm en een hardheid van ca. 2 kg/cm². Elk tablet woog 0,525 g.

Voorbeeld VI:

	<u>Ingredienten</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Synchron drager	60,0
15 2	Benzocaine	9,9
3	Saccharine	0,3
4	Felcofix pepermunt	1,5
5	Felcofix kersenaroma No. 1265	2,5
6	Carbowax 6000W	0,4
20 7	Syloid 244 (silica-aerogel)	0,4
8	Methylparaben	0,075
9	Propylparaben	0,0075

Bestanddeel 1 werd gemengd met de bestanddelen 2 t/m 9 die tevoren werden afgewogen en gezeefd. Alle bestanddelen werden 20 min. goed gemengd, waarna ze tot tabletten werden geslagen. Deze tabletten hadden een dikte van 2,8 mm en een hardheid van ca. 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,075 g.

Voorbeeld VII:

	<u>Ingredienten</u>	<u>mg/tablet</u>
30		
1	Fenolftaleïne	33,00
2	Synchron carrier	513,64
3	Methylparaben	0,55
4	Propylparaben	0,06
35 5	Syloid 244 (silica-aerogel)	2,75

Bestanddelen 1 en 2 werden in een houder gebracht waarna de bestanddelen 3, 4 en 5 werden toegevoegd na zeven, waarna het geheel 20 minuten werd gemengd en tot tabletten geslagen. De dikte van de tabletten bedroeg ca. 6,3 mm, hun hardheid ca. 1,7 kg/cm². Elk tablet woog 0,55 g.

Voorbeeld VIII:

	<u>Ingrediënten</u>	<u>Laxeermiddel</u> mg/tablet
1	Fenolftaleïne	66,0
10 2	Synchron Carrier	480,64
3	Methylparaben	0,55
4	Propylparaben	0,06
5	Syloid 244 (silica-aerogel)	2,75

Dezelfde procedure werd gevolgd als bij-voorbeeld VII met dezelfde resultaten.

Voorbeeld IX:

	<u>Ingrediënten</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Synchron Carrier	629,9
2	Sorbitol	37,5
20 3	Mannitol	37,5
4	Natriumbicarbonaat granulair	15,0
5	Stearinezuur	15,0
6	Syloid 244 (silica-aerogel)	7,5
7	Pepermuntolie	3,8
25 8	Wintergreenolie	3,8

De bestanddelen 1-5 werden in een houder gebracht en de bestanddelen 7 en 8 op bestanddeel 6 geadsorbeerd, waarna werd gezeefd en dit geheel aan de inhoud van de houder toegevoegd. Alle bestanddelen werden vervolgens 20 minuten goed gemengd en tot tabletten geslagen, en wel in wafelvorm met een dikte van ca. 4,5 mm en een hardheid van 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,75 g.

Voorbeeld X:

	<u>Ingredienten</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Synchron Carrier	728,5
2	Sorbitol	42,5
3	Mannitol	42,5
5	4 Stearinezuur	17,2
5	Menthol	4,3
6	Eucalyptusolie	2,1
7	Kamfer	4,3
8	Syloid 244 (silica-aerogel)	8,6

10 De bestanddelen 1-4 werden gezeefd en in een houder gebracht, waarna de bestanddelen 5, 6 en 7 werden aangewreven tot een vloeistof en vervolgens geadsorbeerd op bestanddeel 8. Dit mengsel werd opnieuw gezeefd en aan de overige bestanddelen toegevoegd, waarna werd gemengd en tot tabletten geslagen. Deze tabletten hadden een dikte

15 van 5 mm en eenhardheid van 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,85 g.

Voorbeeld XI:

	<u>Ingredienten</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Ascorbinezuur, poeder	105
20	2 Synchron Carrier	691
3	Syloid 244 (silica-aerogel)	4

De bestanddelen 1 en 2 werden uitgewogen en in een houder gebracht, waarna bestanddeel 3 na zeven werd toegevoegd en het geheel 20 minuten gemengd en tot tabletten geslagen. Deze tabletten hadden

25 een dikte van 5,3 mm en een hardheid van 2 kg/cm². Elk tablet woog 0,8 g.

Bij de volgende voorbeelden XII-XVI werden de weergegeven hoeveelheden gebruikt voor het maken van 50.000 doseringseenheden, waarbij het mengen en tableteren werd uitgevoerd als bovenbeschreven.

30 Voorbeeld XII:

	<u>Vaatverwijdend middel</u>	
	Nitroglycerine	325 g
	Beta-lactose	2.975 g
	Syloid No. 244	50 g
35	Kersenaroma	100 g
	Synchron Carrier	23.750 g

Voorbeeld XIII:

Anti-inflammatoir middel

	Prednisolon	250 g
	Synchron Carrier	9.465 g
5	Syloid No. 244	50 g
	Kersenaroma	100 g

Voorbeeld XIV:

Anti-depressivum

	Lithiumcarbonaat	15,000 g
10	Synchron Carrier	19,880 g
	Syloid No. 244	10 g
	Kersenaroma	15 g

Voorbeeld V:

Antacidum

15	Aluminiumhydroxidegel	12,500 g
	Magnesiumglycinaat	12,500 g
	Maar-mucine	5,000 g
	Carbowax 6000 W	34,5g
	Synchron Carrier	12,000 g
20	Syloid No. 244	250 g
	Kersenaroma	500 g

Voorbeeld XVI:

Antibioticum

	Ampicilline	12,500 g
25	Synchron Carrier	2,500 g
	Syloid No. 244	30 g
	Kersenaroma	25 g

In Amerikaans octrooischrift 3.870.790 is weergegeven dat het gebruik van tevoren bevochtigd hydroxypropylmethylcellulose met een
30 vochtgehalte van 5-25% bij de bereiding van doseringseenheden preparaten oplevert met een vertraagde afgifte. Deze afgifte wordt geregeld door een verhoogde compressie of een hogere compressie mogelijk gemaakt door de aanwezigheid van het vocht.

Bij de uitvinding werd gevonden, dat men het afgiftepatroon
35 beter kan regelen door een chemische modificatie, die men verkrijgt door

een verhoging van het carboxylgroepengehalte van de hydroxypropylmethyl-
cellulose. Mogelijk wordt de verminderde afgifte veroorzaakt door een
verminderde mate van zwellings of een geringere oplosbaarheid in water
dooreen waterstofbindingsinteractie tussen de carboxyl- en de carbonyl-
5 en/of hydroxylgroepen in het hydroxypropylmethylcellulosemolecuul, dat
enigszins gehydrolyseerd en geoxideerd werd. In tegenstelling tot
Amerikaans octrooischrift 3.870.790 werd gevonden, dat ook vochtgehalten
van ca. 0,5% tijdens de bereiding van de tabletten en andere gevormde
geneesmiddelen kan optreden. Het gehalte aan vocht beïnvloedt de be-
10 nodigde druk voor het maken van de gevormde preparaten en de sterkte
daarvan, maar speelt een ondergeschikte rol vergeleken met de chemische
structuur bij de afgiftesnelheid van de geneesmiddelen uit het chemisch
gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose. Hoewel het afgiftepatroon
tenminste gedeeltelijk door de grootte van het tablet of het andere
15 voorwerp alsmede door de mate van compressie wordt geregeld, heeft de
chemische structuur van het chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethyl-
cellulose een extra invloed en dit effect is een dominante factor bij
de regeling van de afgiftesnelheid.

Er wordt op gewezen, dat de verbetering in de afgifte-eigenschap-
20 pen wordt verkregen door het eerder gebruikte hydroxypropylmethyl-
cellulose te behandelen. Hoewel het Amerikaanse octrooischrift 3.870.790
over Methocel HG 60 spreekt en de uitvinding over Methocel E-50, zijn
dit dezelfde materialen; de producent heeft inmiddels de aanduiding
gewijzigd.

25 Het afgiftepatroon van de actieve bestanddelen uit de nieuwe dra-
ger kan worden geregeld overeenkomstig het gewenste therapeutisch
effect. Voor een sublinguaal zuigtablet of een tablet met een bepaald
afgiftepatroon, kan de afgifte variëren van een kwartier tot 4 uren.
Voor oraal toe te dienen tabletten bedraagt de afgiftetijd 4-8 uren
30 of 8-10 uren al naar gewenst en dit is bevestigd met een röntgenstraal-
onderzoek bij bariumsulfaat, waarbij de motiliteit en de uiteenvaltijd
van het tablet zijn nagegaan in het maagdarmkanaal. Voor vaginale
en rectale suppositoria bedraagt het afgiftepatroon 12-36 uren, hoewel
deze tijd ook lager kan worden gekozen indien zulks is gewenst. Voor
35 bepaalde afgiftepatronen met een ongebruikelijke betrouwbaarheid en

constantheid kunnen aldus worden verkregen. Dit is medisch vaak van belang, speciaal bij een behandeling van patiënten met coronairziekten, zoals angina pectoris dat behandeld wordt met nitroglycerine of verwante aandoeningen, zoals een hoge bloeddruk, alsmede psychotrope of
5 manisch depressieve schizofrenie. Ook is de uitvinding van belang bij het behandelen van zweren of mucose-lesies en andere problemen die voortvloeien uit een hyperaciditeit of een metabole dysfunctie.

De uitvinding kan derhalve aan alle mogelijke toestanden worden aangepast en is zeer wendbaar in de wijze van toepassing. De uitvinding is
10 niet beperkt tot de diverse bij wijze van voorbeeld weergegeven vormen. Hij betreft tevens andere doseringsvormen of vormen voor het toedienen van bestanddelen met vertraagde afgifte, zoals bij vaginale en rectale suppositoria. De zuigtabletten en de andere tabletten zijn speciaal bedoeld voor de orale, orofaryngeale en faryngeale gebieden. De
15 totale dosering wordt geregeld naar gelang van de toestand van de patiënt en wanneer voldoende grote doses actieve stof in de dosering worden verwerkt, kunnen zowel systemische als locale effecten worden verkregen om de pathologische toestand van de patiënt te verbeteren.

De aanwezigheid van een stabilisatiemiddel in de orale drager kan
20 ongewenste veranderingen in de carbonyl- en carboxylgehalten tijdens vervoer en opslag tegengaan. Een reduceermiddel als ascorbylstearaat of palmitaat of natriummetabisulfiet kunnen aan het dragermateriaal worden toegevoegd om oxidatie tegen te gaan. Het stabilisatiemiddel of het reductiemiddel wordt gewoonlijk toegevoegd nadat de hydroxy-
25 propylmethylcellulose is gehydrolyseerd en geoxideerd en wel in een concentratie van 0,1-1% van het gewicht van het dragermateriaal. Bij het beoordelen van geneesmiddelen verwerkt in het orale dragersysteem of de basis volgens de uitvinding is het belangrijk de factoren te onderkennen, welke de absorptie en het therapeutische effect van de
30 geneesmiddelen beïnvloeden. Onder gebruikelijke omstandigheden zal uiteenvallen van een tablet in kleine deeltjes in het maagdarmkanaal de dissolutie bevorderen, omdat het geneesmiddel een groter oppervlak krijgt. De resorptie is dus sneller en de duur van het therapeutisch effect hangt dan primair af van de mate van resorptie. De mate en de
35 snelheid van de geneesmiddelresorptie kunnen dus zowel de duur van het

effect als de mate van het effect beïnvloeden. Hieruit volgt, dat hoe sneller de resorptie, des te eerder wordt het piekniveau van het geneesmiddel bereikt; maar indien de resorptie te langzaam is, zal de concentratie van de actieve stof in het bloed en de weefsels nooit het
5 gewenste niveau bereiken. Na de resorptie treedt een concentratieverval op, dat hoofdzakelijk wordt beïnvloed door eliminatie en/of het metabolisme.

Actieve stoffen omgeven door de onderhavige "Synchron"-drager zijn bedoeld om een constante concentratie aan geneesmiddel in bloed of
10 weefsels te bereiken en te handhaven. Aldus kunnen de geneesmiddelen minder vaak worden toegediend, waardoor de therapie eenvoudiger wordt. Bovendien kan door handhaving van een vrijwel constante plasmaconcentratie aan actieve stof een excessieve en te vroege piek worden vermeden, waarmede eveneens neveneffecten kunnen worden vermeden of in
15 ieder geval worden verminderd. Bovendien gaat een meer uniforme concentratie van de actieve stof in het bloed en de weefsels gepaard met een meer uniform farmacologisch effect. Aangezien disolutie de belangrijkste beperkende trap is bij geneesmiddelresorptie zal de mate van oplossing van de actieve stof uit het geneesmiddel in de omringende
20 vloeistoffen worden geregeld door de chemische veranderingen tijdens de produktie van de synchron-drager. Met de onderhavige synchron-drager kan de actieve stof verder op een bepaalde plaats worden vrijgegeven en wel met een uniforme snelheid onafhankelijk van de pH in de omgeving, waardoor constante concentraties van de actieve stof in
25 de weefsels worden verkregen. Actieve stoffen verwerkt in een synchron-drager worden dus meer compleet geresorbeerd maar ook langzamer, waardoor het therapeutisch effect langer duurt, maar geen piek optreedt en ook de uitscheiding van ongeassimileerde actieve stof wordt verminderd.

De resorptiecijfers kunnen worden bepaald en uitgedrukt als een
30 cumulatief percentage van de geresorbeerde dosis uitgezet tegen de tijd of verder worden geanalyseerd om informatie te krijgen wat betreft de kinetica van het resorptieproces. Gewoonlijk wordt de totale uitscheiding van een actieve stof eerst bepaald. Het totale oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijdscurven is evenredig met de geresorbeerde dosis
35 en onafhankelijk van de resorptiesnelheid. Oppervlakteanalyses vormen

de basis omtrent een schatting en een vergelijking van de mate van resorptie wanneer dezelfde dosis wordt gegeven in verschillende vormen of langs diverse toedieningswegen, danwel in verschillende dragersystemen. Het synchron-dragersysteem heeft het verdere voordeel vergeleken met andere dragers met verlengde werking toegepast in geneesmiddelvormen, dat de actieve stof niet te snel wordt afgegeven, waardoor een gevaar van een overdosering verder wordt vermeden. De methode voor het bepalen van de verlengde afgiftdosering bij het onderhavige dragersysteem kan worden uitgedrukt door de formule

10
$$D \times 0,693 \times SV/L_{1/2}$$

waarin D de normale therapeutische dosis is, SV het aantal uren, dat men het effect wil laten duren en $L_{1/2}$ de halveringstijd van de actieve stof. Het primaire verschil tussen het gebruik van een synchron-dragersysteem en andere middelen voor vertraagde afgifte is dat het uiteenvallen van de drager niet afhankelijk is van de pH of de enzymactiviteit van de darmsappen. Plaats, bepaalde effecten zijn mogelijk

15 via de concentratie van het vehiculum in de doseringsvorm.

CONCLUSIES:

1. Gevormd en gecomprimeerd geneesmiddel met vertraagde afgifte, bestaande uit een therapeutisch actieve stof en een dragermateriaal, gekenmerkt door een langdurige, langzame en regelmatige afgifte van het medicament na toediening, waarbij het dragermateriaal wordt gevormd door
5 hydroxypropylmethylcellulose of een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose met ten hoogste 30% ethylcellulose en/of ten hoogste 30% natriumcarboxymethylcellulose, waarbij de hydroxypropylmethylcellulose of de mengsels daarvan zijn gehydrolyseerd en geoxideerd en een carbonylgehalte bevatten tussen 0,2 en 3,0 g/100 g en een carboxylgehalte tussen
10 0,37 en 2,6 g/100 g.
2. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het carbonylgehalte is gelegen tussen 0,2 en 3,0 g/100 g.
3. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het carboxylgehalte is gelegen tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.
- 15 4. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het carbonylgehalte is gelegen tussen 0,2 en 2,0 g/100 g en het carboxylgehalte tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.
5. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het dragerbasismateriaal gelijktijdig of achtereenvolgens is gehydrolyseerd en geoxideerd.
- 20 6. Preparaat volgens conclusie 4, waarbij de hydrolyse wordt uitgevoerd door bevochtiging in een ruimte bij kamertemperatuur of verhoogde temperatuur, tot de vochtigheid in deze ruimte een waarde van tenminste 85% heeft bereikt, welk vochtigheidsgehalte tenminste 12 uren wordt gehandhaafd.
- 25 7. Preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat gehydrolyseerd wordt door het dragerbasismateriaal met water te mengen en dit geheel tenminste 12 uren op 30-100°C te verwarmen.
8. Preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat geoxideerd werd bij 30-50°C en wel bij aanwezigheid van een zuurstof of luchtstroom
30 gedurende een tijdsperiode die voldoende is om de gewenste carbonyl- en carboxylwaarden te verkrijgen.
9. Preparaat volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de hydrolyse en de oxidatie gelijktijdig worden uitgevoerd door het dragermateriaal met lucht of zuurstof te behandelen, die een voldoende hoeveelheid water
35 bevatten, en wel bij verhoogde temperatuur.

10. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het gevormde
preparaat de vorm heeft van een doseringseenheid.
11. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het drager-
basismateriaal hydroxypropylmethylcellulose is.
- 5 12. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat daarin
0,1-1%, berekend op het gewicht van het dragermateriaal, aan een re-
ducerend stabilisatiemiddel is verwerkt, dat een verdere ongewenste
oxidatie tegengaat.
- 10 13. Preparaat volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat als sta-
bilisatiemiddel ascorbylstearaat of -palmitaat, danwel natrium-
metabi-sulfiet wordt gebruikt.
- 15 14. Dragerbasismateriaal geschikt om te worden gecombineerd met
een therapeutisch actieve stof en verwerkt tot een therapeuticum met
vertraagde afgifte welk basismateriaal wordt gevormd door hydroxy-
propylmethylcellulose of een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose
en ten hoogste 30% ethylcellulose en/of ten hoogste 30% natrium-
carboxymethylcellulose, waarbij dit dragermateriaal tevoren is
gehydrolyseerd en geoxideerd en wel tot carbonylgehalten tussen 0,2
en 3,0 g/100 g en carboxylgehalten tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.
- 20 15. Dragermateriaal volgens conclusie 14, met daarin verwerkt
0,1-1,0% berekend op het dragermateriaal aan een reducerend stabili-
satiemiddel, dat verdere oxidatie tegengaat.
- 25 16. Dragermateriaal volgens conclusie 14, met daarin 0,1-1,0%,
berekend op het gewicht van het dragermateriaal aan een reducerend
stabilisatiemiddel, dat verdere oxidatie tegengaat, welk middel wordt
gevormd door ascorbylstearaat, ascorbylpalmitaat of natriummetabi-
sulfiet.