

19



Octroiraad
Nederland

11 192324

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8003214

51 Int.Cl.⁶
A61K9/00

22 Ingediend: 02.06.80

30 Voorrang:
14.06.79 US 0000048344

43 Ter inzage gelegd:
16.12.80 I.E. 81/01

44 Openbaargemaakt:
03.02.97 I.E. 97/02

47 Dagtekening:
04.06.97

45 Uitgegeven:
01.08.97 I.E. 97/08

73 Octrooihouder(s):
Forest Laboratories, Inc. te New York, New
York, Verenigde Staten van Amerika (US).

74 Gemachtigde:
Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s. te 2587 BN Den
Haag.

54 Dragerbasismateriaal voor een geneesmiddel met vertraagde afgifte alsmede gevormd en gecompriemd geneesmiddel dat een dergelijk dragerbasismateriaal bevat.

Dragerbasismateriaal voor een geneesmiddel met vertraagde afgifte alsmede gevormd en gecompri-meerd geneesmiddel dat een dergelijk dragerbasismateriaal bevat

De uitvinding heeft betrekking op een dragerbasismateriaal geschikt om te worden gecombineerd met een
5 therapeutisch actieve stof en te worden gevormd en gecompri-meerd tot een therapeuticum met vertraagde
afgifte, welk dragerbasismateriaal wordt gevormd door hydroxypropylmethylcellulose of een mengsel van
hydroxypropylmethylcellulose en ten hoogste 30% ethylcellulose en/of ten hoogste 30% natriumcarboxyme-
thylcellulose.

Een dergelijk dragerbasismateriaal, ook aangeduid als dragerpoeder, is bekend uit het Amerikaanse
10 octrooischrift 3.870.790. Dit bekende dragerpoeder wordt gevormd door hydroxypropylmethylcellulose, of
een mengsel daarvan met ten hoogste 20% ethylcellulose, gedurende lange tijd bloot te stellen aan een
vochtige atmosfeer. Door een geregelde variatie van het vochtgehalte van het verkregen dragerpoeder kan
de duur van de afgifte van een actief geneesmiddel, dat met het dragerpoeder gecompri-meerd is,
geregeld worden.

15 Het dragerbasismateriaal, dat uit voornoemd Amerikaans octrooischrift bekend is, heeft als nadelen dat
het relatief slecht oplosbaar is in water en dat het, als het verwerkt is in een therapeuticum, niet voorziet in
een geregeld afgiftepatroon en geen gelijkmatige bloedspiegel van de afgegeven therapeutisch actieve stof
oplevert. Bovendien zijn tabletten met deze therapeutische samenstelling onvoldoende hard en te bros. Het
Amerikaanse octrooischrift 3.870.790 wordt nader besproken verderop in deze beschrijving, na de
20 voorbeelden.

Het dragerbasismateriaal als in de aanhef beschreven wordt volgens de uitvinding daardoor gekenmerkt,
dat het tevoren is gehydrolyseerd en geoxideerd, en wel tot een carbonylgehalte tussen 0,2 en 3,0 g/100 g
en een carboxylgehalte tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.

Dit dragerbasismateriaal bewerkstelligt een verbeterde afgifte van een therapeutisch actieve stof,
25 waarmee het gecompri-meerd kan zijn, hetgeen een gelijkmatige bloedspiegel van die actieve stof oplevert.
Daarnaast heeft het een verbeterde stabiliteit, een geringere neiging tot klonteren en levert het geen irritatie
op voor de patiënt.

De toepassing van hydroxypropylmethylcellulose bij de bereiding van geneesmiddelen is ook beschreven
in de Britse octrooischriften 1.171.691 en 1.279.214. Als zodanig bleek het echter niet geschikt voor
30 tabletten met vertraagde afgifte, daarom is het geheel of gedeeltelijk vervangen door magere melkpoeder
gecombineerd met guar gom, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.590.117, of door
carboxypolymethyleen en natriumcaseïnaat, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.594.467.

Een voorkeursuitvoeringsvorm volgens de uitvinding betreft een dragerbasismateriaal, met het kenmerk,
dat (a) de hydrolyse is uitgevoerd door bevochtiging in een ruimte bij kamertemperatuur of verhoogde
35 temperatuur, tot de vochtigheid in deze ruimte een waarde van ten minste 85% heeft bereikt, welk
vochtigheidsgehalte ten minste 12 uren is gehandhaafd, of dat de hydrolyse is uitgevoerd door het
dragerbasismateriaal met water te mengen en dit geheel ten minste 12 uren op 30–100°C te verwarmen, en
(b) de oxidatie is uitgevoerd bij 30–50°C in aanwezigheid van zuurstof of een luchtstroom gedurende een
tijdsperiode die voldoende is om de gewenste carbonyl- en carboxylgehalten te verkrijgen.

40 Het dragemateriaal volgens deze uitvoeringsvorm heeft als voordeel dat het zeer eenvoudig en efficiënt
kan worden bereid.

Bijzondere voorkeur heeft een dragerbasismateriaal dat gekenmerkt wordt, doordat de hydrolyse en de
oxidatie gelijktijdig zijn uitgevoerd door het dragerbasismateriaal bij verhoogde temperatuur te behandelen
met lucht of zuurstof, waarin een voldoende hoeveelheid water voor de hydrolyse aanwezig is.

45 Deze voorkeursuitvoeringsvorm is toegelicht in voorbeeld 2 verderop in deze beschrijving en geeft de
meest praktische en economische wijze van werken weer.

Tenslotte heeft de uitvinding ook betrekking op een gevormd en gecompri-meerd geneesmiddel met
vertraagde afgifte, dat een van de bovenbeschreven dragerbasismaterialen bevat. Het als uitgangsmateriaal
gebruikte hydroxypropylmethylcellulose is bekend en in de handel onder de aanduiding Methocel E-50, een
50 bijzondere kwaliteit. Deze methocelcellulose-ether heeft een methoxylgehalte van 28–30 gew.% overeenko-
mend met een methoxylgraad van 1,8–2,0 en een 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 hydroxypropylmethyl-
55 cellulosegehalte van de drager zijn gelegen tussen 40 en 100%. De hydroxypropylmethylcellulose kan op
zichzelf worden behandeld en daarna worden gemengd met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellu-
lose. Ook kan een mengsel van hydroxymethylcellulose met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellu-

lose in poedervorm worden onderworpen aan de 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 resorptie in het maagdarmkanaal in de bloedsomloop komt zonder een snelle en excessieve plekconcentratie. 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 via de mondweefsels in de bloedsomloop komt waardoor maag- en darmvloeistoffen, 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 stoffen, coronair-verwijdende middelen, hersenvat-verwijdende middelen, vaat-verwijdende middelen, antibacteriële stoffen, psychotropica, antimanica, stimulantia, antihistaminica, laxatiemiddelen, decongestiva, vitaminen enz. De uitvinding is toepasbaar op sublinguale zuigtabletten, suppositoria en tabletten, welke laatste in ene moeten worden ingeslikt 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 ten hoogste 30% natriumcarboxymethylcellulose vormt een langdurig werkzame, langzaam 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 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 cellulose-ether achtereenvolgens of gelijktijdig 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 ten minste 85% bedragen, terwijl het materiaal ten minste 12 uur aan deze voorwaarden wordt blootgesteld. Desgewenst kan de methocel ook met 50–100% van zijn gewicht aan water worden gemengd en ten minste 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 beschikbare uitrusting.

Na de hydrolyse van de methocel kan het product worden geoxideerd. Volgens een uitvoeringsvorm daarvan wordt verwarmd op 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 ten minste 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 ten minste 5 uren en wel tot een chemische analyse aangeeft, dat de gewenste carbonyl- en carboxylgehalten zijn bereikt.

Op deze uitvoeringsvorm is de hierboven genoemde eerste voorkeursuitvoeringsvorm gebaseerd.

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.

Hierop is de tweede genoemde voorkeursuitvoeringsvorm gebaseerd.

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 natriumhydroxide 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 carbonylgehalte van de behandelde hydroxypropylmethylcellulose komt gedeeltelijk voort uit hydrolyse van de hemiacetaaleenheden in de ketenstructuur van het niet-behandelde materiaal. Het carboxygehalte komt gedeeltelijk voort uit oxidatie van de carbonyl- en de secundaire en tertiaire C-H-functionaliteiten. Het carbonylgehalte van het niet-behandelde dragerbasismateriaal kan weliswaar groter zijn dan de 0,2 g/100 g, maar zoals beschreven, worden bij de onderhavige behandeling carbonylgroepen geoxideerd tot carboxylgroepen, terwijl ook nieuwe carbonylgroepen worden gevormd. Het is evenwel essentieel dat in het uiteindelijke product het carbonylgehalte is gelegen tussen 0,2 en 0,3 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 product. 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 product beneden het gewenste niveau liggen en het product 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-verbrijzelaar 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 product.

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 62 tot 233 Pa, en vanwege een toepassing van een speciaal behandeld dragermateriaal wordt aldus een product verkregen, dat de gewenste eigenschappen heeft wat betreft de verlangde werking en het regelmatige afgiftepatroon, zodat het actieve bestanddeel over een periode van 1–12 uur afhankelijk van de tabletgrootte, zijn hardheid en het specifieke dragermengsel, wordt afgegeven. Aldus is het mogelijk op een economische wijze en op een technische schaal langzaam afgeevende tabletten te vervaardigen.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

40 Voorbeeld I:

Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E-50) of een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose met ethylcellulose en/of natriumcarboxymethylcellulose werd gebracht in een verwarmingsruimte voorzien van een afvoer die op dit ogenblik was gesloten, welke ruimte was voorzien van een verhitter 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 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 gedestilleerd of gedemineraleerd 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 de humidistaat geplaatst op cijfer 7, hetgeen overeenkomt met een vochtgehalte van 85–90% in de oven bij een luchtstroom van 8 m³ en een temperatuur van 24°C.

De bevochtiger werd in werking gesteld en de verwarmingsruimte gesloten. Men liet het geheel 24 uur werken. Daarna werd de bevochtiger 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 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.

- 5 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.

Voorbeeld II:

- 10 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.

- 15 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 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:

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

- 30 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 van de cellulose-ether niet belangrijk was teruggelopen.

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

Voorbeeld III:

Demulgerend en adsorberend

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

<i>Bestanddelen</i>	<i>mg/tablet</i>
1 Synchron drager	232
2 Maagmucine	25
45 3 Aluminiumhydroxidegel, droog, granulair	250
4 Magnesiumtrisilicaatgranulair	250
5 Methylparaben	0,8
6 Propylparaben	0,08
7 Felcofix kersenaroma No. 1265	16
50 8 Syloid 244 (silica-aerogel)	5
9 Carbowax 6000W	6,81
10 Stearinezuur	8,0

- 55 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 0,794 g en een dikte van ca. 52 mm. De hardheid van het tablet was 2 kg/cm².

Voorbeeld IV:

Analgeticum

Ingrediënten

mg/tablet

	1	Aspirinepoeder	525,0
5	2	Synchron drager	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

10 woog 0,9 g.

Voorbeeld V:

Antihistaminicum

Ingrediënten

mg/tablet

15	1	Chloorfeniraminemaleaat	12,60
	2	Synchron drager	509,20
	3	Methylparaben	0,52
	4	Propylparaben	0,06
	5	Syloid 244 (silica-aerogel)	2,63

20 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 6,3 mm en een hardheid van 2 kg/cm². Elk tablet woog 0,525 g.

Voorbeeld VI:

25 Ingrediënten

mg/tablet

	1	Synchron drager	60,0
	2	Benzocaine	9,9
	3	Saccharine	0,3
	4	Felcofix pepermint	1,5
30	5	Felcofix kersenaroma No. 1265	2,5
	6	Carbowax 6000W	0,4
	7	Syloid 244 (silica-aerogel)	0,4
	8	Methylparaben	0,075
	9	Propylparaben	0,0075

35 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 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,075 g.

Voorbeeld VII:

40 Laxeermiddel

Ingrediënten

mg/tablet

	1	Fenolftaleïne	33,0
	2	Synchron drager	513,64
	3	Methylparaben	0,55
45	4	Propylparaben	0,06
	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 6,3 mm, hun hardheid 1,7 kg/cm². Elk tablet woog 0,55 g.

50

Voorbeeld VIII:

Laxeermiddel

Ingrediënten

mg/tablet

	1	Fenolftaleïne	66,0
55	2	Synchron drager	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:

5	Ingrediënten	mg/tablet
	1 Synchron drager	629,9
	2 Sorbitol	37,5
	3 Mannitol	37,5
	4 Natriumbicarbonaat granulair	15,0
10	5 Stearinezuur	15,0
	6 Syloid 244 (silica-aerogel)	7,5
	7 Pepermuntolie	3,8
	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 4,5 mm en een hardheid van 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,75 g.

Voorbeeld X:

20	Ingrediënten	mg/tablet
	1 Synchron drager	728,5
	2 Sorbitol	42,5
	3 Mannitol	42,5
	4 Stearinezuur	17,2
25	5 Menthol	4,3
	6 Eucalyptusolie	2,1
	7 Kamfer	4,3
	8 Syloid 244 (silica-aerogel)	8,6

- 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 van 5 mm en een hardheid van 1,5 kg/cm². Elk tablet woog 0,85 g.

Voorbeeld XI:

35	Vitamine	
	Ingrediënten	mg/tablet
	1 Ascorbinezuur, poeder	105
	2 Synchron drager	691
40	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 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.

Voorbeeld XII:

50	Vaatverijdend middel	
	Nitroglycerine	325 g
	Beta-lactose	2.975 g
	Syloid No. 244	50 g
	Kersenaroma	100 g
	Synchron drager	23.750 g

Voorbeeld XIII:

55	Anti-inflammatoir middel	
	Prednisolon	250 g

	Synchron drager	9.465 g
	Syloid No. 244	50 g
	Kersenaroma	100 g
5	<i>Voorbeeld XIV:</i>	
	Anti-depressivum	15.000 g
	Lithiumcarbonaat	19.880 g
	Synchron drager	10 g
	Syloid No. 244	15 g
10	Kersenaroma	
	<i>Voorbeeld XV:</i>	
	Antacidum	12.500 g
	Aluminiumhydroxidegel	12.500 g
15	Magnesiumglycinaat	5.000 g
	Maar-mucine	34,5 g
	Carbowax 6000 W	12.000 g
	Synchron drager	250 g
	Syloid No. 244	500 g
20	Kersenaroma	
	<i>Voorbeeld XVI:</i>	
	Antibioticum	12.500 g
	Ampicilline	2.500 g
25	Synchron drager	30 g
	Syloid No. 244	25 g
	Kersenaroma	

30 In Amerikaans octrooischrift 3.870.790 is weergegeven dat het gebruik van tevoren bevochtigd hydroxypropylmethylcellulose met een 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.

35 Bij de uitvinding werd gevonden, dat men het afgiftepatroon beter kan regelen door een chemische modificatie, die men verkrijgt door een verhoging van het carboxylgroepengehalte van de hydroxypropylmethylcellulose. Mogelijk wordt de verminderde afgifte veroorzaakt door een verminderde mate van zwelling of een geringere oplosbaarheid in water door een waterstofbindingsinteractie tussen de carboxyl- en de carbonyl- 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 0,5% tijdens de bereiding van de tabletten en andere gevormde geneesmiddelen kan optreden. Het gehalte aan vocht beïnvloedt de benodigde 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 ten minste gedeeltelijk door de grootte van het tablet of het andere voorwerp alsmede door de mate van compressie wordt geregeld, heeft de chemische structuur van het chemisch gemodificeerde hydroxypropylmethylcellulose een extra invloed en dit effect is een dominante factor bij de 45 regeling van de afgiftesnelheid.

Er wordt op gewezen, dat de verbetering in de afgifte-eigenschappen wordt verkregen door het eerder gebruikte hydroxypropylmethylcellulose 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.

50 Het afgiftepatroon van de actieve bestanddelen uit de nieuwe drager 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 of 8–10 uren al naar gewenst en dit is bevestigd met een röntgenstraalonderzoek 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 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 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 disfunctie. De 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 lokale effecten worden verkregen om de pathologische toestand van de patiënt te verbeteren.

De aanwezigheid van een stabilisatiemiddel in de orale drager kan ongewenste veranderingen in de carbonyl- en carboxylgehalten tijdens vervoer en opslag tegengaan. Een reduceermiddel als ascorbylsteeraat of palmitaat of natriummetabisulfaat kunnen aan het dragermateriaal worden toegevoegd om oxidatie tegen te gaan. Het stabilisatiemiddel of het reductiemiddel wordt gewoonlijk toegevoegd nadat de hydroxypropylmethylcellulose 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 geneesmiddelen beïnvloeden. Onder gebruikelijke omstandigheden zal uiteenvallen van een tablet in kleine deeltjes in het maagdamkanaal 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 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 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 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 een actieve stof een excessieve en te vroege piek worden vermeden, waarmede eveneens neveneffecten kunnen worden vermeden of in 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 vloeistoffen worden geregeld door de chemische veranderingen tijdens de productie 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 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 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 plasma-concentratie/tijdskrommen is evenredig met de geresorbeerde dosis en onafhankelijk van de resorptiesnelheid. Oppervlakte-analysen 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 afgifte-dosering bij het onderhavige dragersysteem kan worden uitgedrukt door de formule

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

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. Plaatsbepaalde effecten zijn mogelijk via de concentratie van het vehiculum in de doseringsvorm.

Conclusies

1. Dragerbasismateriaal geschikt om te worden gecombineerd met een therapeutisch actieve stof en te worden gevormd en gecompriemd tot een therapeuticum met vertraagde afgifte, welk drager-
- 5 basismateriaal wordt gevormd door hydroxypropylmethylcellulose of een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose en ten hoogste 30% ethylcellulose en/of ten hoogste 30% natriumcarboxymethylcellulose, met het kenmerk, dat het dragerbasismateriaal tevoren is gehydrolyseerd en geoxideerd, en wel tot een carbonylgehalte tussen 0,2 en 3,0 g/100 g en een carboxylgehalte tussen 0,37 en 2,6 g/100 g.
2. Dragerbasismateriaal volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat (a) de hydrolyse is uitgevoerd door
- 10 bevochtiging in een ruimte bij kamertemperatuur of verhoogde temperatuur, tot de vochtigheid in deze ruimte een waarde van ten minste 85% heeft bereikt, welk vochtigheidsgehalte ten minste 12 uren is gehandhaafd, of dat de hydrolyse is uitgevoerd door het dragerbasismateriaal met water te mengen en dit geheel ten minste 12 uren op 30–100°C te verwarmen, en (b) de oxidatie is uitgevoerd bij 30–50°C in aanwezigheid van zuurstof of een luchtstroom gedurende een tijdsperiode die voldoende is om de gewenste
- 15 carbonyl- en carboxylgehalten te verkrijgen.
3. Dragerbasismateriaal volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de hydrolyse en de oxidatie gelijktijdig zijn uitgevoerd door het dragerbasismateriaal bij verhoogde temperatuur te behandelen met lucht of zuurstof, waarin een voldoende hoeveelheid water voor de hydrolyse aanwezig is.
4. Gevormd en gecompriemd geneesmiddel met vertraagde afgifte, met het kenmerk, dat het geneesmid-
- 20 del een dragerbasismateriaal volgens de conclusies 1–3 bevat.