

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monac	oUS	Vereinigtc Staaten von Amerika

MAGENSÄURE BINDENDE, PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Es sind vielerlei Systeme bekannt, die Magensäure speziell bei Hyperacidität oder bei Ulcus abpuffern, um die Angriffe der Salzsäure auf die Magenwand abzuschwächen. Die meisten Systeme leiden allerdings unter dem sogenannten "Rebound-Effekt": wenn die Magensäure abgepuffert wird, produziert der Magen zusätzliche Säuremengen und der Effekt verkehrt sich ins Gegenteil. Vor allem trifft das für Zubereitungen zu, die in Tablettenform eingenommen werden, weil hier der Einfluss lokaler Konzentrationen beim Auflösen der Tablette im Magen hinzukommt.

Hier bietet sich die Brausetablette als besondere Form eines Magenpuffers an. Das Puffersystem vieler Brausetabletten dient dazu, die Salzsäure des Magens, speziell bei Hyperacidität, zu neutralisieren. Diese Pufferkapazität wird als Säurebindungsvermögen gemessen, in mEq HCl angegeben und ist in den meisten Ländern normiert. Beispielsweise wirkt in einer herkömmlichen Puffer-Brausetablette gegen Kater nicht so sehr die ebenfalls enthaltene Acetylsalicylsäure, sondern das Puffersystem.

Nun gibt es eine Reihe von Wirksubstanzen, die zusätzlich zur Abpufferung der Magensäure einen Verlängerungseffekt, bzw. einen Schutz der Magenwand bewirken, und die in Form von Lutschtabletten, Kautabletten, aber auch als wässrige Suspension verabreicht werden.

Magenpuffersysteme waren bisher zumeist Aluminiumhydroxyd und/oder Magnesiumsalze enthaltende Kombinationen u.a.m., die als Kautabletten oder als Emulsion oder Suspension verabreicht wurden und in allen Ländern eine weite Verbreitung gefunden haben, weil die Hyperacidität eine Zivilisationskrankheit ist.

Auch hat man Magen- und Darmerkrankungen, wie z.B. Gastritis, Enteritis etc. häufig mit wismuthältigen Medikamenten behandelt. Die Bismut-Therapie hat jedoch verschiedene Nachteile:

Lösliche, auch nur kolloidal gelöste Bismutverbindungen, wie sie beispielsweise in Form von Sirup verabreicht werden, führen häufig zu unangenehmen Färbungen an den Zähnen. Das letztere gilt natürlich auch für Kau- oder Lutschtabletten, die lange Zeit im Mund- und Rachenraum verweilen.

Bismuthaltige Tabletten, insbesondere wenn sie dragiert sind, oder Kapseln, weisen zwar diesen Nachteil nicht auf, können aber zu einer lokalen Überkonzentration beim Auftreffen und Reagieren mit der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes führen und sind ab gewissen Mengen toxisch, insbesondere wenn sie gleich in hoher Konzentration auf bestimmte Stellen der Magen- und/oder Darmschleimhaut treffen.

Am wirksamsten scheinen Suspensionen zu sein, die auf der Basis von Magnesiumtrisilikat (insbesondere bei Gastritiden verabreicht), Sucralfat, oder auch unlöslichen Bismutsalzen aufgebaut sind. Solche Brausetabletten, die schon sehr hohe Pufferkapazität haben, haben allerdings das Problem, dass man die Wirkstoffe, welche wasserunlösliche Pulver sind, schwer in der Lösung suspendieren kann. Beim Einbringen der Tablette ins Wasser braust sie zwar; nach vollständiger Auflösung liegt aber am Boden des Glases eine dicke Schicht des Wirkstoffs, die man aufrühren müsste.

Die Erfindung hat sich nun die Aufgabe gestellt, eine pharmazeutische Zubereitung in Form eines Brausegranulates oder einer Brausetablette zu schaffen, die die genannten Nachteile vermeidet und beim Auflösen in Wasser eine wenigstens einige Minuten lang stabilen Suspension der unlöslichen oder sehr wenig löslichen Wirksubstanzen oder antaciden Substanzen in Wasser erzielt. Damit sind weitere Vorteile der verbesserten Einnahme in Form einer angenehm

trinkbaren Lösung wie auch einer guten Geschmacksmarkierung des Wirkstoffes und Akzeptanz verbunden.

Die Erfindung hat sich des weiteren die Aufgabe gestellt, eine Form der Darreichung von Bismutverbindungen zu schaffen, die in möglichst feinverteilter Form ohne die Bildung lokaler Überkonzentrationen an die verschiedenen Stellen der Magen- oder Darmschleimhaut gelangt. Diese Aufgaben gelingen überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruches 1 beschriebenen Massnahmen. Weitere Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.

Das Säurebindungsvermögen wird nach ASTM so gemessen, dass 1 g pulverisierten Wirkstoffs in 30 ml 0,1 n HCl bei Raumtemperatur 15 min gerührt wird, worauf mit 0,1 n NaOH bis auf einen pH-Wert von 3,5 zurücktitriert wird, der während 10 sec stabil bleiben muss.

Nun beschreibt zwar auch die EP-A1-286085 bereits eine magensäurebindende Zusammensetzung, bestehend aus einer in Wasser löslichen Substanz, wie Pektin- oder Zellulosederivate, die in einem sauren pH gelbindend sind, in Kombination mit einer Puffersubstanz, die im Gel dispergiert ist, wie z.B. Kasein, sowie eine säureneutralisierende Substanz, die bei Kontakt mit der Magensäure eine schaumformende oder stabilisierende Wirkung haben (Magnesiumcarbonat, Kaliumbicarbonat), wobei jedoch das Wirkprinzip ein anderes als bei der vorliegenden Erfindung ist.

Die US-A-4,801,454 beschreibt eine als fertige Suspension in den Handel gelangende, nicht brausende Zubereitung, die durch die Behandlung einer - gegebenenfalls unlöslichen - Bismutverbindung mit einem Farbstoff erzielt wird. Eine solche Bismutverbindung ohne ein Puffersystem und mit verhältnismässig hoher Konzentration weist aber die eingangs beschriebenen Nachteile auf.

In der GB-A-514,888 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem Magnesiumhydroxid mit Natriumbicarbonat, Zitronensäure und Weinsäure gemischt werden und anschliessend zur Abspaltung des Kristallwas-

sers der Zitronensäure auf 95-105°C erhitzt wird, wobei sich ein Teig ergibt, der anschliessend gesiebt und gegebenenfalls getrocknet wird und nach weiterem Zerkleinern zu einem Granulat, bzw. zu Tabletten verpresst wird. Wird ein solches Brausegranulat bzw. -tablette in Wasser gebracht, dann tritt ein nur langsames Brausen ein, weil das Magnesiumhydroxid aufgrund des höheren pH-Wertes die Reaktion der Brausekomponenten teilweise stört, bzw. teilweise selbst mit den sauren Bestandteilen zu löslichen Magnesiumsalzen reagiert und durch die langsame Reaktion das Magnesiumhydroxid zu Boden. Darüber hinaus bewirkt das Magnesiumhydroxid an der Magenwand eine ebenso sofortige Neutralisation der Magensäure wie andere alkalische Substanzen und birgt damit auch wiederum die Gefahr des erwähnten Rebound-Effektes mit sich.

Die EP-A2-85376 spricht zwar von Brausesystemen mit beliebigen Wirkstoffen, nennt aber ausschliesslich agrochemische und veterinär-pharmazeutische; nichts in der Offenbarung weist den Fachmann auf die erfindungsgemässe Kombination hin, insbesondere nicht auf diejenige nach dem Kennzeichen des Anspruches 2.

Wichtig ist erfindungsgemäss, dass ein schwerlösliches, komplex gebundenes oder unlösliches und mit keinem der Brausebestandteile reagierendes Antazid bzw. ein solcher Wirkstoff, wie z.B. Magnesiumtrisilicat, Sucralfat oder ein Bismutsalz in feinstpulverisierter Form so eingesetzt werden, dass es in Mischung mit dem ebenfalls feinstpulverisierten Carbonat auf der Oberfläche einzelner Kristalle einer essbaren, organischen Säure verankert ist. Dies bringt gegenüber dem Stand der Technik gleich mehrere Vorteile auf einmal mit sich:

1. Die Brausereaktion wird nicht verzögert; die Brausetablette oder das Granulat lösen sich schnell auf und die Suspension kann getrunken werden, bevor sich die Wirkstoffteilchen abgesetzt haben.

2. Der Wirkstoff wird beim Aufösen der Tablette in einer aus Zitronensäure und den Alkalicarbonaten oder -bicarbonaten entstehenden Pufferlösung suspendiert.
3. Der Wirkstoff gelangt unreaktiert und feinst verteilt an die Magenwand und bildet an dieser einen Film, der einerseits die Magensäure langsam und teils durch Gelbildung neutralisiert, andererseits seine spezifische Wirksamkeit entfaltet und somit den Rebound-Effekt verhindert.

Der besondere Vorteil solcher Systeme liegt nun darin, dass die Brausetablette nicht nur zur Suspendierung des Wirkstoffes beim Auflösen in Wasser dient, sondern durch die Alkalibicarbonat- oder Erdalkalicarbonate zusätzlich eine rasche wirksame und effektive Abpufferung der Magensäure erreicht und zudem die nicht reaktiven Wirksubstanzen, wie z.B. Magnesiumtrisilikat oder Sucralfat, die von der Magenwand produzierte Säure langsam und sukzessive neutralisieren bzw. ihre spezifische Wirksamkeit, wie z.B. Gelbildung oder bakterizide Wirkung entfalten.

In Frage kommen dabei des weiteren so gut wie alle un- oder schwerlöslichen Bismutsalze mit pharmazeutisch zulässigen Anionen, wie z.B. Bismuthydroxid, Bismutsubnitrat, Bismutoxid, Bismutsubcarbonat, Bismutsubgallat und Bismutsubsalicylat, wie auch Mischungen dieser oder ähnlicher Bismutsalze.

Vor allem sind dadurch auch lokale Konzentrationen vermieden, wie sie sich beim Einnehmen von Tabletten oder Kautabletten ergeben, die dann auf speziellen Punkten, wo sie an der Magenwand wirken, einen besonders starken Reizeffekt entwickeln können. Dieser Reizeffekt fehlt bei der erfindungsgemässen Zubereitung völlig.

Verbessert wird das Suspensionsverhalten, wenn man zu diesen Systemen Hydrokolloide, wie beispielsweise Tragant, Guargum oder Dextrine wie Maltodextrin etc., oder ein Galactomanan hinzufügt. Sie haben die Funktion, das Wasser etwas zu beschweren, sich um die Teilchen herumzulagern und diese am Absinken oder am Koagu-

lieren zu hindern. Baut man solche Hydrokolloide in geeigneter Weise in das System ein, dann erfolgt während des AuflöSENS der Brausetablette eine perfekte Suspension des wasserunlöslichen Wirkstoffes, die auch über längere Minuten hinweg stabil bleibt und bequem eingenommen werden kann.

Die in eine Mischung eingebauten Hydrokolloide verlängern im allgemeinen die Auflöszeit eines Brausesystems dadurch, indem sie die Tablette bei Zutritt von Feuchtigkeit verkleben. Andererseits können geringere Mengen als Dochtwirkung dienen, indem sie Feuchtigkeit in das Innere der Tablette einleiten. Dies sind Maltodextrine in der Grössenordnung von 1 - 5 % Gelatine oder Gummiarabicum, die zwar weniger brauchbar, aber auch in der Grössenordnung von 2-3% verwendbar sind.

Zunächst besteht die Möglichkeit, die Wirksubstanzen mittels eines Granulats, das sowohl im normalen Verfahren, aber vorteilhafter im Vakuumverfahren aufgebaut werden kann, in das Brausesystem einzubringen, so dass während des Aufbrausens der Tablette die Substanzen automatisch suspendiert werden.

Erfindungsgemäss lassen sich solche unlösliche oder schwer lösliche Salze durch den Brauseeffekt von 2 bis 4 g schweren Brausetabletten innerhalb der Auflösungszeit gleichmässig in etwa 100 bis 150 ml Wasser suspendieren und können als wohlschmeckende Suspension eingenommen werden. Je feiner diese Teilchen sind, desto grossflächiger und vollständiger wird die Magenwand mit relativ geringen Dosen abgedeckt.

Gleichzeitig kann man mit einer entsprechenden Formulierung der Brausetablette ein Puffersystem erzeugen, das die freie Magensäure anfangs abpuffert, wodurch eine schnelle und effektive Wirkung erzielt werden kann. Bei den Bismutsalzen kommt es sehr wahrscheinlich zu einem oligodynamischen Effekt, wie er auch von Silber bekannt ist, wobei die Oligodynamik durch Spuren von Metallen oder Metallsalzen im Wasser erreicht wird. Die Metallwirksamkeit könnte z.B. für die Einwirkung des Bismut auf *Campylobacter pylori* ver-

antwortlich sein. Die feinst verteilten, insbesondere unlöslichen Teilchen oder gegebenenfalls komplex gebundene Moleküle des Bismutsalzes dienen sodann zur Abdeckung der Magenwand.

Es ist nämlich von besonderem Vorteil, wenn Bismut in komplex gebundener Form vorliegt, wie z.B. in Kalium-Bismut-citrat. Komplexe, die erst bei sehr tiefem pH-Wert zerlegt werden, begünstigen die gleichmässige Verteilung im Magen-Darmtrakt und erlauben kleinste Dosierungen. Die erwähnte Kombination mit einem Puffersystem wirkt der unerwünscht raschen Zerstörung des Komplexes entgegen.

Die Erfindung lässt sich auch und gerade bei hyperaciden Personen anwenden, die relativ viel Magensäure produzieren. Möglicherweise sind die bisher beobachteten, toxischen Erscheinungen bei Bismutsalzen auf den Umstand grosser Mengen gelöster Bismutsalze, eventuell auch von gebildeten Bismutchlorid, zurückzuführen. Auch relativ grosse Mengen von Magensäure, wie sie bei Gastritiden entstehen, können durch die begleitende Pufferlösung der Brausetablette abgepuffert werden.

Weiters kann erfindungsgemäss die unerwünschte Zuführung von Natriumionen dadurch behoben werden, dass man kalium- und calciumhaltige Brausemischungen verwendet.

Geeignete Kautelen für Brause-Lösungen und ad-hoc-Suspensionen sind ein nicht übertriebener, also langsam verlaufender Brauseeffekt, damit die Teilchen sich gut verteilen können, sowie die erwähnte Anwesenheit von Kolloiden.

Die Erfindung wird im folgenden an Hand von Beispielen näher erläutert:

Beispiel 1:

140 Teile Zitronensäure der Korngrösse 0,2-0,3 mm werden in einem Mischer, vorzugsweise bereits bei 60°C, mit 2 Teilen einer konzen-

trierten Lösung von Mononatriumcitrat versetzt und befeuchtet. Man bringt darauf 85 Teile feines Natriumbicarbonat und lässt die Mischung anreagieren.

Sodann bringt man 50 Teile Magnesiumtrisilikat und 5 Teile Maltodextrin hinzu und lässt sie auf dem anreagierten Gemisch unter schwingendem Mischen verteilen. Man fügt dann 50 Teile Kaliumcarbonat zu und setzt die Mischungsgeschwindigkeit herab, um die körnige Struktur der Masse aufrecht zu halten.

Sodann trocknet man scharf mit einem hohen Luftstrom im Schnell-trockner oder vorzugsweise mit Anlegen hohen Vakuums in einem Vakuummischer.

Das entstehende Produkt wird zu einer Korngrösse von 0,5-1 mm gemahlen und nach Zusatz von Süß- und Aromastoffen entweder als Brausegranulat verwendet oder zu Tabletten gepresst.

Beispiel 2:

140 Teile Zitronensäure, 85 Teile Natriumcarbonat, 50 Teile Magnesiumtrisilikat und 8 Teile Galactomanan werden trocken gemischt, vorzugsweise auf 60° C erhitzt, und mit einer konzentrierten Lösung von 2 Teilen Trinatriumcitrat versetzt. Die langsam beginnende Reaktion wird bis zum Ausbilden einer scholligen Struktur gemischt und sodann unmittelbar entweder durch einen heissen Luftstrom oder vorzugsweise durch Vakuumeinsatz getrocknet. Das Endprodukt wird wie in Beispiel 1 weiterverarbeitet.

Beispiel 3:

140 Teile Zitronensäure werden mit 2 Teilen einer konzentrierten Trinatriumcitratlösung befeuchtet und bei Zimmertemperatur, oder vorzugsweise bei 60°C, mit 110 Teilen Natriumbicarbonat und 100 Teilen Sucralfat vermischt. Das Sucralfat bremst die entstehende Reaktion sehr deutlich, und es kommt zur Ausbildung eines hervorragenden Granulates.

Dieses wird wie in Beispiel 1 und 2, entweder durch einen scharfen, trockenen Luftstrom, oder vorzugsweise im Vakuum getrocknet, gegebenenfalls mit einer gewünschten Menge von Süß- und/oder Aromastoffen versetzt, zu einer Korngrösse von 0,5-1 mm gesiebt und entweder als Granulat verwendet oder zu Tabletten verpresst, die 1000 mg Sucralfat pro Tablette enthalten können.

Beispiel 4:

140 Teile Zitronensäure, 85 Teile Natriumbicarbonat, 50 Teile Magnesiumtrisilikat und 20 Teile Aluminiumhydroxyd werden vermischt und mit 2 Teilen einer Mononatriumcitratlösung zur Reaktion gebracht. Nach der Reaktion fügt man 60 Teile Kaliumbicarbonat hinzu. Nach der Granulatbildung werden 10 bis 20 Teile Maltodextrin hinzugefügt, wodurch die Reaktion so gut wie zum Erliegen kommt.

Die Weiterverarbeitung des resultierenden Granulates erfolgt wie in Beispiel 1 oder 3.

Je nach Tablettengrösse lassen sich Dosierungen von 200 bis 1000 mg Magnesiumtrisilikat pro Tablette erzielen.

Bei allen Beispielen lassen sich beim Verpressen Tablettenhärten bis zu 15 kp erzielen. Bei Tablettenhärten von 10 kp ergibt sich eine Auflösungszeit von 90 bis 120 Sekunden, wobei der unlösliche Wirkstoff ohne Rückstand 5-10 Minuten in einem Getränk von etwa 100-150 ml Wasser suspendiert bleibt.

Beispiel 5:

Eine Mischung von 850 Teilen Zitronensäure, 1550 Teilen Natriumbicarbonat und 100 Teilen Tragant wird mit Alkohol oder mit Trinatriumcitratlösung granuliert, getrocknet (vakuumgetrocknet) und nach dem Trocknen mit 300 Teilen Bismutsubcarbonat vermischt.

Die Tabletten werden auf einer Tablettenpresse zu Tabletten von 2,8 g und einer Härte von 8-10 kp gepresst; sie zeigen eine Auflösungszeit von etwa 100 Sekunden in etwa 60 - 100 ml Wasser.

Beispiel 6:

850 Teile Zitronensäure, 550 Teile Natriumcarbonat, 500 Teile Calciumcarbonat und 100 Teile Maltodextrin werden gemischt, mit 50%iger Alkohol- oder Monocalciumcitratlösung granuliert, getrocknet (vakuumgetrocknet), mit 300 Teilen Bismutcarbonat versetzt und zu Tabletten gepresst.

Beispiel 7:

850 Teile Zitronensäure, 300 Teile Natriumbicarbonat, 500 Teile Kaliumcarbonat und 400 Teile Calciumcarbonat werden gemischt, mit 50%iger Alkohol- oder Pufferlösung granuliert und vakuumgetrocknet. Man fügt 300 Teile Bismutsubcitrat (komplexes Kalium-Bismut-Citrat) hinzu und presst zu Tabletten von 2,4 g. Diese Tabletten lösen sich komplex in Wasser auf und stellen eine Alternative zu den bisher üblichen löslichen Wismutsalzen dar.

Beispiel 8:

850 Teile Zitronensäure, 300 Teile Natriumbicarbonat, 500 Teile Kaliumcarbonat und 400 Teile Calciumcarbonat werden gemischt, mit einer Pufferlösung granuliert und bei 60°C bis etwa 50 mbar vakuumgetrocknet. Sodann fügt man 300 Teile des komplex gebundenen 3-Kalium-Bismut-2-citrats hinzu und erwärmt unter Vakuum bei 70°C. Da das Komplex-Salz bis zu 8% Wasser enthalten kann, findet bei dieser Vakuumbehandlung eine Reduzierung des Wassergehaltes statt, entsprechend dem Dampfdruck des Wassers bei 60 oder 70°C. Dadurch bleibt soviel Restfeuchtigkeit übrig, dass die Auflösung des Kalium-Bismutcitrats gewährleistet ist; andererseits wird die Feuchtigkeit aber so weit reduziert, dass die nachher gepresste Brause-tablette bis 50°C auch unter tropischen Konditionen stabil bleibt und keine Kettenreaktion eintritt.

Die Tabletten werden zu 2,4 g gepresst und entsprechen 120 mg Bi203. Diese Tabletten lösen sich klar in Wasser auf und stellen eine weitere Alternative zu den bisher üblichen löslichen Bismutzubereitungen dar.

Beispiel 9:

Je 100 ml künstlicher Magensaft (0.1 n HCl, pH 1,12) wurden mit je 1 g der zu untersuchenden Wirksubstanz versetzt. Unter Rühren wurde im Abstand von 10 sec der pH-Wert gemessen.

Wirksubstanz	Säurebindungs- vermögen	pH-Wert nach	
		20 sec	120 sec
Magnesiumoxid	46.8 mEq/g	9.68	10.18
Magnesiumtrisilikat	7.6 mEq/g	1.15	1.20
Wismuthsubcarbonat	2.4 mEq/g	1.13	1.17
Wismuthsubcitrat	3.7 mEq/g	1.18	1.22
Sucralfat	15.9 mEq/g	1.15	1.20

Im Gegensatz zu Magnesiumoxid nimmt Magnesiumtrisilikat und Sucralfat die Säure wesentlich langsamer auf. Nach 120 sec ist die Reaktion mit Magnesiumoxid beendet, wohingegen bei Magnesiumtrisilikat und Sucralfat der pH-Wert sich erst um 0.2 Einheiten verändert hat. Eine Änderung um 0.2 pH-Einheiten ist beim Magnesiumoxid schon nach 10 sec feststellbar.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zubereitung aus einem - gegebenenfalls zu Tabletten verpressten - Granulat, enthaltend wenigstens einen unlöslichen, komplex gebundenen oder schwerlöslichen, Säure bindenden Wirkstoff in Pulverform; und ein Brausesystem, das aus wenigstens einer organischen, essbaren Säure und wenigstens einem Alkali- und/oder Erdalkalicarbonat und/oder -bicarbonat besteht, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Granulatkorn wenigstens einen sauren Bestandteil, wenigstens einen carbonatischen Bestandteil und wenigstens einen Wirkstoff aneinander gebunden enthält, wobei der Wirkstoff in einer Menge von 5 bis 50, vorzugsweise 8 bis 30, insbesondere 12 bis 25 Gew.% vorliegt, ein Säurebindungsvermögen von 2 bis 40, vorzugsweise von 3,5 bis 25 mEq/g aufweist, mit der Säure des Brausesystems nicht reagiert und in 0,1 n HCl während 2 min den pH-Wert um höchstens 0,5 hebt.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Granulatkorn einen Kern als Carrier aus Kristallen der essbaren, organischen Säure, insbesondere Zitronensäure enthält, auf dem mit Hilfe einer Bindemittelschicht die Wirkstoff-Pulverteilchen, gegebenenfalls in Mischung mit wenigstens einem Teil der carbonatischen Bestandteile in Pulverform, verankert sind.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Bindung der Granulatbestandteile untereinander und/oder für die Pulvermischung auf dem Kern eine Bindemittelschicht aus einem Reaktionsprodukt wenigstens eines sauren mit wenigstens einem carbonatischen Bestandteil und/oder aus einem Hydrokolloid, insbesondere aus wenigstens einem der Bestandteile Xanthan, Maltodextrin, Galactomanan, Tragant, vorgesehen ist.
4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus wenigstens einer der

Verbindungen Magnesiumtrisilicat, Sucralfat und einem Bismut-
salz besteht.

5. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Brausezubereitung natriumfrei oder natriumarm ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01503

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ A61K 31/29, A61K 33/24, A61K 9/16, A61K 9/46, A61K 33/08, A61K 33/12, A23L 2/40		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵	A61K, A23L	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0286085 (FARMA FOOD) 12 October 1988 see page 5, lines 21-24; see claims 1-3, 5-9, 11,13,15 (cited in the application)	1,3,4
X	US, A, 4801454 (L.D. COVENEY) 31 January 1989 see column 3, lines 20-21; column 6, examples; claims 1,2,8,9 (cited in the application)	1,3,4
X	EP, A, 0085376 (BAYER AG) 10 August 1983 see page 3, line 3 - line 4, line 10; page 7, line 10 - line 9, line 13; page 10, line 25 - page 11, line 4; see examples; claims (cited in the application)	1
X	GB, A, 0514888 (A.N. PAULEY) 21 December 1939 see the whole document (cited in the application)	1-2,4-5
Y		3
Y	EP, A, 0181564 (G. GERGELY) 21 May 1986 see the whole document	3
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
9 November 1990 (09.11.90)	23 November 1990 (23.11.90)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	WO, A, 88/00009 (G. GERGELY) 14 January 1988 see the whole document ---	2,3,4
Y	GB, A, 0524756 (THE CHAS. H. PHILLIPS) 14 August 1940 see the whole document ---	2,3,4
A	US, A, 4678661 (G. GERGELY) 7 July 1987 see the whole document -----	1-5

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9001503
SA 39746

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/11/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0286085	12-10-88	AU-A- 1625388	04-11-88
		WO-A- 8807862	20-10-88
US-A- 4801454	31-01-89	None	
EP-A- 0085376	10-08-83	DE-A- 3203443	11-08-83
		AU-A- 1087883	11-08-83
		JP-A- 58133827	09-08-83
GB-A- 514888		None	
EP-A- 0181564	21-05-86	DE-A, C 3440288	07-05-86
		AU-B- 576399	25-08-88
		AU-A- 4931885	15-05-86
		AU-B- 584154	18-05-89
		AU-A- 5199086	03-06-86
		CA-A- 1254143	16-05-89
		WO-A- 8602834	22-05-86
		EP-A, B 0232277	19-08-87
		JP-A- 61115023	02-06-86
		JP-T- 62501210	14-05-87
		US-A- 4762702	09-08-88
		US-A- 4888177	19-12-89
		WO-A- 8800009	14-01-88
AU-B- 596687	10-05-90		
AU-A- 7710087	29-01-88		
DE-A, C 3635864	05-05-88		
EP-A- 0272312	29-06-88		
JP-T- 1500176	26-01-89		
US-A- 4867942	19-09-89		
GB-A- 524756		None	
US-A- 4678661	07-07-87	AT-A- 381451	27-10-86
		CH-A- 662926	13-11-87
		DE-A- 3434774	02-05-85
		FR-A- 2552308	29-03-85
		GB-A, B 2148117	30-05-85

EPO FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.EP 9001503
SA 39746

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/11/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4678661		JP-A- 60092378	23-05-85
		SE-B- 462014	30-04-90
		SE-A- 8404841	29-03-85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 90/01503**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵	A 61 K 31/29, A 61 K 33/24, A 61 K 9/16, A 61 K 9/46, A 61 K 33/08, A 61 K 33/12, A 23 L 2/40	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	A 61 K, A 23 L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP, A, 0286085 (FARMA FOOD) 12. Oktober 1988 siehe Seite 5, Zeilen 21-24; siehe Ansprüche 1-3, 5-9, 11, 13, 15, in der Anmeldung erwähnt ---	1, 3, 4
X	US, A, 4801454 (L.D. COVENEY) 31. Januar 1989 siehe Spalte 3, Zeilen 20-21; Spalte 6, Beispiele; Ansprüche 1, 2, 8, 9; in der Anmeldung erwähnt ---	1, 3, 4
	./.	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
9. November 1990	23. 11. 90	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	R.J. Eernisse	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP, A, 0085376 (BAYER AG) 10. August 1983 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 4, Zeile 10; Seite 7, Zeile 10 - Zeile 9, Zeile 13; Seite 10, Zeile 25 - Seite 11, Zeile 4; siehe Beispiele; Ansprüche in der Anmeldung erwähnt ---	1
X	GB, A, 0514888 (A.N. PAULEY) 21. Dezember 1939 siehe das ganze Dokument in der Anmeldung erwähnt	1-2,4-5
Y	---	3
Y	EP, A, 0181564 (G. GERGELY) 21. Mai 1986 siehe das ganze Dokument ---	3
Y	WO, A, 88/00009 (G. GERGELY) 14. Januar 1988 siehe das ganze Dokument ---	2,3,4
Y	GB, A, 0524756 (THE CHAS. H. PHILLIPS) 14. August 1940 siehe das ganze Dokument ---	2,3,4
A	US, A, 4678661 (G. GERGELY) 7. Juli 1987 siehe das ganze Dokument -----	1-5

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001503
 SA 39746

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/11/90
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0286085	12-10-88	AU-A- 1625388	04-11-88
		WO-A- 8807862	20-10-88
US-A- 4801454	31-01-89	Keine	
EP-A- 0085376	10-08-83	DE-A- 3203443	11-08-83
		AU-A- 1087883	11-08-83
		JP-A- 58133827	09-08-83
GB-A- 514888		Keine	
EP-A- 0181564	21-05-86	DE-A, C 3440288	07-05-86
		AU-B- 576399	25-08-88
		AU-A- 4931885	15-05-86
		AU-B- 584154	18-05-89
		AU-A- 5199086	03-06-86
		CA-A- 1254143	16-05-89
		WO-A- 8602834	22-05-86
		EP-A, B 0232277	19-08-87
		JP-A- 61115023	02-06-86
		JP-T- 62501210	14-05-87
		US-A- 4762702	09-08-88
		US-A- 4888177	19-12-89
WO-A- 8800009	14-01-88	DE-A, C 3627475	14-01-88
		AU-B- 596687	10-05-90
		AU-A- 7710087	29-01-88
		DE-A, C 3635864	05-05-88
		EP-A- 0272312	29-06-88
		JP-T- 1500176	26-01-89
		US-A- 4867942	19-09-89
GB-A- 524756		Keine	
US-A- 4678661	07-07-87	AT-A- 381451	27-10-86
		CH-A- 662926	13-11-87
		DE-A- 3434774	02-05-85
		FR-A- 2552308	29-03-85
		GB-A, B 2148117	30-05-85

EPD FORM 10473

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9001503
 SA 39746

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/11/90
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4678661		JP-A- 60092378 SE-B- 462014 SE-A- 8404841	23-05-85 30-04-90 29-03-85

EPO FORM P0473