

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 160533 B

(21) Patentansøgning nr.: 2080/83

(51) Int.Cl.⁵

A 61 K 31/29

(22) Indleveringsdag: 10 maj 1983

A 61 K 9/14

(24) Løbedag: 21 sep 1982

(41) Alm. tilgængelig: 10 maj 1983

(44) Fremlagt: 25 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: PCT/NL82/00031

(86) International indleveringsdag: 21 sep 1982

(85) Videreførelsesdag: 10 maj 1983

(30) Prioritet: 22 sep 1981 US 304372

(71) Ansøger: *Gist-Brocades N.V.; Wateringseweg 1; P.O. Box 1; 2600 MA Delft, NL

(72) Opfinder: Petrus Johannes Hugo *Bos; NL, Dirk Jacob Coenraad *Engel; NL, Hayo De *Jonge; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af en fast, bismuthholdig komposition og fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat indeholdende den således fremstillede komposition**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2080-83

Hidtil ukendt, fast bismuthholdig komposition, der er kolloidopløselig i vand, opnås ved spraytørring af en vandig ammoniakalsk kolloidopløsning af bismuthejtræt. Kompositionen er effektiv til behandling af peptisk ulceration.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af en fast, bismuthholdig komposition, der er kolloidopløselig i vand, ved spraytørring af en kolloidopløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak, samt en fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat indeholdende den således fremstillede komposition, til behandling af peptiske ulcerationer.

En bismuthholdig fast komposition er beskrevet i engelsk patent nr. 1.478.742. Denne kendte bismuthkomposition er opnået i form af et pulver ved spraytørring af en kolloid opløsning, som er dannet ved opløsning i vandig ammoniak af bismuthcitrat, der er en vanduopløselig forbindelse, og en polyvalent alkohol, sædvanligvis en sukkerart, f.eks. sucrose, sorbitol eller mannitol.

Den omtalte kolloide opløsning af bismuthcitrat, ammoniak og polyvalent alkohol er blevet anvendt i nogen tid og anvendes stadig som det aktive princip i et terapeutisk effektivt, flydende, anti-ulcerationslægemiddel.

Effektiviteten af denne kolloide bismuthkomposition var overraskende i betragtning af den manglende aktivitet af udgangsmaterialerne, herunder navnlig fast bismuthcitrat, i behandlingen af peptisk ulceration.

Selvom dette lægemiddel er meget aktivt i helbredelsen af ulceration, har den flydende form visse ulemper. Den ammoniakalske lugt er ubehagelig for de patienter, som indtager væsken. Desuden er væsken ubekvem at håndtere, navnlig udendørs. En fast form for dette lægemiddel vil derfor være meget attråværdig. Imidlertid har man ment, at det opløste kolloid, som er et hydrofobt, uorganisk kolloid, hører til blandt de irreversible og ikke-genopløselige kolloider. Eftersom det blandt fagfolk på det omhandlede område var almindeligt accepteret som en kendsgerning, at sådanne systemer, dvs. uorganiske hydrofobe kolloider, altid mister deres kolloide egenskaber ved tørring, har der i lang tid ikke været gjort noget forsøg på at fremstille en tør

form for dette lægemiddel.

I betragtning af alle tidligere erfaringer med denne type hydrofobe, kolloide systemer var det overordentlig overraskende at opdage, at det på den ovenfor
5 beskrevne måde opnåede pulver, der er omtalt i engelsk patent nr. 1.478.742, kan genopløses i vand uden noget hjælpemiddel, således at der atter dannes en kolloid opløsning. De kolloide egenskaber af den opnåede opløsning vises let ved lysspredning (Tyndall-effekt). Det
10 er almindelig kendt, at når en lysstråle passerer en kolloid opløsning, spredes en del af lyset til siden.

Det opnåede faste produkt har vist sig at være ligeså aktivt mod ulceration som den oprindelige kolloide opløsning.

15 Det er yderligere blevet antaget af sagkyndige på det omhandlede område, at den kolloide opløsning af bismuthcitrat, hvis spraytørring er beskrevet i det ovenfor omtalte engelske patent, skal indeholde en forbindelse, der er i stand til at stabilisere det fly-
20 dende kolloide system, for at forbedre dens smag og forøge dens viskositet betydeligt. En polyvalent alkohol, fortrinsvis en sukkerart, såsom sucrose, viste sig at opfylde alle disse fordringer.

Det er blevet antaget, at det ovenfor omtalte
25 fænomen, dvs. den lette rekonstitution af en kolloid opløsning ud fra det tørrede produkt af et uorganisk hydrofobt kolloid, hvilket var tidligere ukendt indenfor kemien vedrørende hydrofobe kolloider, var resultatet af den store mængde opløst sukkerart i den kolloide
30 komposition. Sukkerarten mentes at forhindre sammenklumpning af de kolloide partikler til større uopløselige aggregater, antagelig på grund af et beskyttelseslag, som hver enkelt partikel mentes at blive overtrukket med under spraytørringen.

35 Til stabilisering af hydrofobe kolloider er det fra tidligere teknik kendt at anvende forbindelser, ofte hydrofile kolloider, der ligesom sukkerarter træder i stærk vekselvirkning med vandstrukturen, og hvilke

forbindelser således forøger viskositeten af det kolloide system og sænker flokkulationshastigheden. Faktisk vides polyvalente alkoholer, herunder sukkerarter, at have en stabiliserende virkning på adskillige kolloide systemer og dispersioner.

Det har overraskende vist sig, at en opløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak kan tørres tilfredsstillende i fraværelse af en polyvalent alkohol, og at det opnåede pulver overraskende stadig er i stand til at opløses kolloidt i vand. Det opnåede pulver er, efter kombination med en polyvalent alkohol, såsom en sukkerart, ligeså effektivt mod peptisk ulceration som en komposition, der er fremstillet ved spraytørring af en opløsning, hvori den polyvalente alkohol er tilstede.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af fast, bismuthholdig komposition er ejendommelig ved, at man spraytørre en kolloidopløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak, der fortrinsvis indeholder op til 44% (vægt/volumen) bismuthcitrat og fortrinsvis indeholder 0,2-2 g ammoniak pr. gram bismuthcitrat, og som er uden indhold af en polyvalent alkohol.

Det ved den beskrevne fremgangsmåde opnåede faste produkt består i det væsentlige af et kompleks af bismuth-, citrat- og hydroxylioner og ammoniak. Det tørre pulver kan administreres oralt som sådan, men det oparbejdes fortrinsvis til et farmaceutisk præparat, eller det kan opløses i vand til dannelsen af en velmagende eller acceptabelt smagende kolloid opløsning.

En særlig fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i, at det er muligt uden tilstedeværelse af polyvalent alkohol at spraytørre ved højere temperatur. I sukkerholdige pulvere indtræder dekomposition ved temperaturer over 160°C , hvilket fører til sammenbagning af pulveret. Væggene i tørrekammeret bliver dækket med klæbrigt lag, hvor sukkeret yderligere dekomponerer. Dette betyder, at udbyttet af farmaceutisk acceptabelt pulver formindskes. Endvidere medfører

rensning af kammeret efter spraytørringen meget arbejde. Disse ulemper forsvinder, når sukkeret ikke sættes til opløsningen af bismuthcitrat i flydende ammoniak, men om ønsket kun til det spraytørrede pulver.

- 5 Temperaturen af den tilførte luftstrøm kan nu hæves til 210°C og derover, hvilket betyder en forøgelse i tørringskapaciteten på mindst 50%.

Ved udførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fødes opløsningen, der skal spraytørres, til
10 et sædvanligt spraytørringsanlæg, hvor det spredes eller forstøves, sædvanligvis ved hjælp af en hurtig løbende rotor eller ved hjælp af en eller flere dyser, og den opnåede spray bringes i kontakt med en luftstrøm, der er blevet opvarmet til en temperatur på
15 omkring $160\text{--}250^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis $200\text{--}220^{\circ}\text{C}$. Temperaturen af luftstrømmen ved tørringsanlæggets udgang er omkring $80\text{--}120^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis $90\text{--}100^{\circ}\text{C}$.

Til periodisk eller kontinuerlig fjernelse af mulige aflejringer af spraytørret produkt på
20 tørringskammerets vægge udstyres tørringsenheden med kendte midler, som f.eks. et apparatur, der automatisk banker mod ydersiden af kammervæggen, eller en inde i kammeret anbragt rensearm til rensning med luft.

Den kolloide opløsning fremstilles ved opløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak. Hensigtsmæssigt
25 op til ca. 44% (vægt/volumen) bismuthcitrat opløses i vand, idet der anvendes tilstrækkeligt ammoniak til at holde bismuthsaltet i kolloid opløsning.

Fortrinsvis tilsættes der ca. 0,2 til 2,0 g
30 ammoniak pr. g bismuthcitrat, og mere foretrukket 0,3 til 1,2 g ammoniak pr. g bismuthcitrat og allerbedst ca. 0,9 til 1,1 g ammoniak pr. g bismuthcitrat.

Den kolloide opløsning, der skal spraytørres, indeholder bismuthcitrat i en mængde på op til ca. 44%
35 (vægt/volumen), fortrinsvis i en mængde på ca. 16 til 30% (vægt/volumen), og mere foretrukket i en mængde på 20 til 25% (vægt/volumen), og ammoniak i en mængde på ca. 2 til 33% (vægt/volumen), fortrinsvis i en

mængde på ca. 8 til 33% (vægt/volumen) og mest foretrukket i en mængde på ca. 20 til 25% (vægt/volumen).

Tilsætning af ca. 0 til 45% kaliumhydroxid og ca. 0 til 40% citronsyre til opløsningen, der skal
5 spraytørres, (i det mindste en af procentmængderne bør være større end 0) giver ekstra beskyttelse mod dannelsen af et bundfald. Fortrinsvis tilsættes ca. 30% kaliumhydroxid og ca. 17% vandfri citronsyre. Procentmængderne er vægtprocenter og er baseret på mængden af
10 bismuthcitrat.

Mængderne af tilsat kaliumhydroxid og citronsyre kan imidlertid ikke varieres fuldstændig uafhængigt af hinanden. Der må tages hensyn til pH-værdien af den oprindelige kolloide opløsning, der bør holdes
15 i området ca. 8 til 11,3, idet der ellers kan dannes et bundfald.

Opløsningens koncentration er sådan, at faststofindholdet ligger i området ca. 10 til 50% (vægt/volumen), fortrinsvis ca. 20 til 40% (vægt/volumen),
20 og mest foretrukket på ca. 33% (vægt/volumen).

Det spraytørrede produkt indeholder et kompleks af bismuth-, citrat- og hydroxylioner og ammoniak og kan også indeholde restvand i en mængde på op til ca. 5 vægt%. Det har vist sig, at kompositionerne
25 skal indeholde mindst 2% ammoniak. Hvis ammoniak er til stede i en mængde på mindre end 2% eller mere end 6%, er kompositionen ikke kolloid opløselig i vand og/eller danner ikke en stabil kolloid opløsning.

30 Fortrinsvis indeholder den faste komposition fremstillet ifølge opfindelsen omkring 32 til 52 vægt%, og mere foretrukket 39 til 42 vægt%, bismuth beregnet som Bi_2O_3 , og 34 til 50 vægt%, og mere foretrukket 38 til 47 vægt%, citrationer.

35 Det har overraskende vist sig, at det spraytørrede produkt opløses let i vand under gendannelse af en kolloid opløsning. Ingen specielle hjælpemidler eller additiver er nødvendige

for at bevirke opløsningen af den faste bismuthkomposition ifølge opfindelsen. Sædvanligt vand ved en pH-værdi på ca. 7 er alt, hvad der kræves til rekonstitution af en kolloid opløsning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af et farmaceutisk præparat er ejendommelig ved, at man kombinerer den i overensstemmelse med krav 1 opnåede faste, bismuthholdige komposition i en til behandling af ulceration effektiv mængde med en farmaceutisk acceptabel bærer.

Sådanne farmaceutiske præparater kan være på dosisform til oral administrering, som f.eks. små poser eller pakker, kapsler, saft, brusetabletter eller andre orale tabletter, f.eks. tyggetabletter, indeholdende det terapeutisk aktive tørre bismuthpræparat som aktiv bestanddel. Polyvalente alkoholer kan ved en foretrukket udførelsesform for denne fremgangsmåde sættes til den tørrede opløsning, eller de kan sættes til en rekonstitueret vandig, kolloid opløsning i en mængde på fortrinsvis mindre end 250% af den i udgangsopløsningen tilstedeværende mængde bismuthcitrat. Den polyvalente alkohol vælges fra gruppen bestående af sucrose, maltose, fructose, glucose, mannitol, sorbitol og glycerol. Sucrose foretrækkes.

Sucrosen kan erstattes af mannitol, der er mindre hygroskopisk og mindre cariogent, eller af en anden polyvalent alkohol, om ønsket i kombination med et kunstigt sødemiddel, som f.eks. natriumsaccharin eller natriumcyclamat.

Fortrinsvis kan der også efter spraytørringen tilsættes andre hjælpemidler, som f.eks. farvestoffer og smagsstoffer og konserveringsmidler.

Tabletterne kan formuleres på sædvanlig måde med et eller flere farmaceutisk acceptable fortyndingsmidler eller excipienter, f.eks. lactose eller stivelse, og kan indeholde materialer af smørendende natur, f.eks. calciumstearat eller magnesiumstearat. Kapsler fremstillet af absorberbare materialer, som f.eks. gelatine, kan indeholde det aktive stof alene eller i blanding

med et fast eller flydende fortyndingsmiddel.

Kompostionerne eller præparaterne fremstillet ifølge opfindelsen er i fast form eller i form af en rekonstitueret, vandig, kolloid opløsning af kompositionerne terapeutisk effektive ved behandling af peptisk ulceration, herunder mavesår, sår på tolvfingertarmen og post-operativ ulceration samt peptisk ulceration i forbindelse med hiatus hernie.

Passende daglige doser for voksne mennesker indeholder bismuth svarende til 450-1000 mg Bi_2O_3 . Dosis for børn vil afhænge af deres vægt og alder og kan beregnes ved hjælp af de i lægepraksis sædvanligt anvendte metoder. Den daglige dosis for børn under 10 år vil svare til 150-400 mg Bi_2O_3 .

De ifølge opfindelsen fremstillede farmaceutiske præparater i dosisformer har derfor fortrinsvis et bismuthindhold, der er ækvivalent med 35-250 mg Bi_2O_3 .

Opfindelsen forklares nærmere i de efterfølgende eksempler.

20

Eksempel 1

180,360 kg bismuthcitrat

180,360 kg ammoniak (25%'s)

31,170 kg citronsyre-monohydrat

25 52,120 kg kaliumhydroxid (renhed 85%)

opløses i vand. Opløsningen fortyndes, indtil koncentrationen af faste stoffer er 33% (vægt/volumen) og fødes derpå til en spraytørringsenhed, som er blevet forvarmet med varm luft. Enheden har en fordampningskapacitet på ca. 450 kg vand pr. time. Bismuthcitratopløsningen forstøves ved hjælp af en hurtigløbende rotor. Samtidig tilføres der til enheden en luftstrøm, der er opvarmet til en temperatur på 200-220°C. Denne luft tørrer det forstøvede materiale og bærer pulveret fra tørringsenheden til i det mindste én cyclon, hvor pulveret skilles fra luften. Ved udgangen af tørringsenheden er temperaturen af luftstrømmen faldet til 90 til 100°C. Efter at have forladt tørrekammeret

blandes strømmen med køligere luft, så at det tørrede pulver, der samles i den sidste cyclon, ligger på eller omkring omgivelsernes temperatur.

Enheden er udstyret med et apparatur, der automatisk banker mod kammerets yderside for at fjerne mulige aflejringer på væggene.

De produkter, der er opnået fra en række forsøg udført på den ovenfor angivne måde, er blevet analyseret for bismuth, ammoniak og vand med følgende resultater:

10	Citrat	38-47%
	Bi_2O_3	39-42%
	NH_3	2-6%
	H_2O	5% eller mindre
	pH	6-8

15 Procentmængder, undtagen for H_2O , refererer kun til tørstof.

Eksempel 2

63,4 kg bismuthcitrat
 20 22,6 kg ammoniak (25%'s)
 5,95 kg citronsyre-monohydrat
 18,2 kg kaliumhydroxid (renhed 85%)
 opløses i vand. Opløsningen behandles som beskrevet i
 eksempel 1, og det opnåede pulver viser de ønskede
 25 egenskaber.

Eksempel 3

63,4 kg bismuthcitrat
 45,3 kg ammoniak (25%'s)
 30 11,9 kg citronsyre-monohydrat
 9,1 kg kaliumhydroxid (renhed 85%)
 opløses i vand. Opløsningen underkastes den i eksempel
 1 beskrevne behandling, hvorved der opnås et pulver
 med de ønskede egenskaber.

Eksempel 4

Ved anvendelse af kendt farmaceutisk teknik fremstilles tabletter, der indeholder 450 mg af det ifølge eksemplerne 1-3 fremstillede, spraytørrede produkt og yderligere

- 900 mg mannitol
- 10 mg Aerosil 200 (renset silicumdioxid)
- 100 mg majsstivelse
- 10 mg magnesiumstearat
- 10 1 mg natriumsaccharin

Præparater fremstillet ifølge opfindelsen kan også foreligge som en vandig opløsning af det tørre pulver. Eksempelvis kan der opnås en til oral indgivelse egnet opløsning ved opløsning af 200 g af det ifølge eksempel 1 fremstillede pulver i vand til et rumfang på 1 liter. Der kan tilsættes andre fysiologisk acceptable stoffer, eksempelvis til frembringelse af en ønsket pH-værdi eller til forbedring af opløsningens smag.

20

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en fast, bismuthholdig komposition, der er kolloidopløselig i vand, ved spraytørring af en kolloidopløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak, k e n d e t e g n e t ved, at man spraytørrer en kolloidopløsning af bismuthcitrat i vandig ammoniak, der fortrinsvis indeholder op til 44% (vægt/volumen) bismuthcitrat og fortrinsvis indeholder 0,2-2 g ammoniak pr. gram bismuthcitrat, og som er uden indhold af en polyvalent alkohol.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den udføres ved en temperatur på omkring 200-220°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning indeholder 0,3-1,2 gram ammoniak pr. gram bismuthcitrat.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning inde-
holder 0,9-1,1 gram ammoniak pr. gram bismuthcitrat.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
5 d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning inde-
holder 16-30% (vægt/volumen) bismuthcitrat.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning indehol-
der 20-25% (vægt/volumen) bismuthcitrat.

10 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning indehol-
der 2-33% (vægt/volumen) ammoniak.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning indehol-
15 der 8-33% (vægt/volumen) ammoniak.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at den kolloide opløsning indehol-
der 20-25% (vægt/volumen) ammoniak.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af et farma-
20 ceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at man
kombinerer den i overensstemmelse med krav 1 opnåede
faste, bismuthholdige komposition i en til behandling af
ulceration effektiv mængde med en farmaceutisk accepta-
bel bærer.

25 11. Fremgangsmåde til fremstilling af et farma-
ceutisk præparat ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t
ved, at en polyvalent alkohol sættes til kompositionen.