



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 292 133 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 31/29
A 61 K 47/00
A 61 K 33/24

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 337 275 0	(22)	23.01.90	(44)	25.07.91
(71)	siehe (73)				
(72)	Bertholdt, Heinz, Dr.; Michalczyk, Dieter; Urban, Günter, DE				
(73)	Dr. R. Pflöger Chemische Fabrik GmbH, W - 8605 Hallstadt, DE				
(54)	Flüssiges, wismuthaltiges Arzneipräparat, Verfahren zum Herstellen desselben und seine Verwendung				

(55) Arzneipräparat, flüssig, wismuthaltig; Herstellung; Behandlung, oral; Magen-Darm-Erkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines flüssigen wismuthaltigen Arzneipräparates zur oralen Behandlung campylobacterbedingter Magen-Darm-Erkrankungen wie Gastritis, Ulcus usw., bei dem Wismutcitrat in Wasser suspendiert, leicht erwärmt und unter Zusatz von Kalilauge, wäßriger Ammoniaklösung gelöst und hierbei auf einen pH-Wert zwischen 6,0 bis 7,0 eingestellt wird. Anschließend wird eine wäßrige Trikaliumcitrat-Zitronensäurelösung zugegeben und erforderlichenfalls sterilisiert. Die erhaltene Lösung wird in ein Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung eingebracht oder zunächst mit Wasser zu einer trinkfertigen Lösung verdünnt, in Einzeldosenbehältnisse portioniert und gegebenenfalls sterilisiert.

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen eines flüssigen, wismuthaltigen Arzneipräparates zur oralen Behandlung camphylobacter-bedingter Magen-Darm-Erkrankungen, wie Gastritis, Ulcus etc., **gekennzeichnet durch folgende Schritte:**
 - a. Suspendieren von Wismutsubcitrat in Wasser;
 - b. Erwärmen und Lösen der Suspension unter Zusatz wäßriger Kalilauge und Ammoniak-Lösung, wobei ein pH-Wert von 6,0 bis 7,0, insbesondere 6,5, eingestellt wird;
 - c. Zufügen einer wäßrigen Trikaliumcitrat-Zitronensäure-Lösung;
 - d. ggf. Zugabe weiterer Zuschlagstoffe;
 - e. ggf. weiterer Zusatz von Wasser;
 - f. ggf. Sterilisation der Lösung und Abfüllen in Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung;
 - g. ggf. Abfüllen der trinkfertigen Lösung in ein Eindosenbehältnis, Verschließen und Sterilisation desselben.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein geschlossenes System hergestellt wird, das eine Ein- oder Mehrfachdosis des wismuthaltigen Arzneipräparates enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das geschlossene System ein Eindosenbehältnis (z. B. Trinkampulle) darstellt, die eine Einzeldosis des wismuthaltigen Arzneipräparates enthält.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das geschlossene System ein Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung (z. B. Zweikammerdruckpackung mit Dosiervorrichtung) darstellt, die eine Mehrfachdosis des wismuthaltigen Arzneipräparates enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Wirkstoff Wismut(III)-citrat-hydroxid-Komplex, Ammonium-Kalium-Salz vorliegt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Behältnis aus Glas, Kunststoff, Metall oder deren Kombination besteht.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Einzeldosenbehältnisse ein Wirkstoff-Äquivalent von 100 bis 140 mg Bi_2O_3 , insbesondere 120 mg Bi_2O_3 in 5 bis 15 ml, vorzugsweise 10 ml, enthalten.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch**, daß Mehrdosenbehältnisse ein Vielfaches des Wirkstoffäquivalentes von 100 bis 140 mg Bi_2O_3 , vorzugsweise 120 mg Bi_2O_3 in 1 bis 5 ml, vorzugsweise in 2 ml, enthalten.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines flüssigen, wismuthaltigen Arzneipräparates zur oralen Behandlung camphylobacter-bedingter Magen-Darm-Erkrankungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Flüssige Präparate, die Wismutsalze enthalten, sind bekannt; vgl. DE-OS 1902 168 oder EP 217 440. Die als Lösungen oder Suspension bekannten pharmazeutischen Wismut-Präparate werden in offenen Systemen, beispielsweise in Flaschen, angeboten und sind instabil, weshalb besondere Zusätze oder Gewichtsverhältnisse erforderlich sind. So sind auch kolloide wäßrige Lösungen von Trikaliumwismutdicitrat instabil und bilden nach mehrmaliger Entnahme einen Bodenkörper aus. Stabile Lösungen lassen sich nur mit überschüssiger Ammoniak-Lösung herstellen, die jedoch wegen des starken Ammoniak-Geruchs patientenseitig keine Akzeptanz finden. Aus solchen stabilisierten Lösungen läßt sich jedoch durch Sprühtrocknung eine stabile Form des kolloiden Trikaliumwismutdicitrat-Komplexes gewinnen, die sich zur Herstellung von festen Arzneiformen, wie Film- oder Kautabletten, oder durch Wiederauflösen zur Herstellung von flüssigen, jedoch nur begrenzte Zeit haltbaren Arzneiformen verwenden läßt, vgl. hierzu DE-PS 2501 787.

Bei den in einer Arzneiflasche abgefüllten Trikaliumwismutdicitrat-Lösungen muß bekanntlich ein Ammoniaküberschuß vorhanden sein, der jedoch so zu dimensionieren ist, daß der bei der täglich mehrmals erforderlichen Entnahme der Lösung aus der Flasche zwangsläufig eintretende Ammoniak-Verlust die Stabilität der Lösung nicht gefährdet. Letzteres hat aber zur Folge, daß diese Lösung deutlich nach Ammoniak riecht und patientenseitig als störend empfunden wird. Ferner hat sich gezeigt, daß bei wäßrigen Lösungen der Zusatz von Konservierungsmitteln erforderlich ist, um das Arzneimittel ausreichend haltbar zu machen.

Ein weiterer Nachteil der in Arzneiflaschen angebotenen Lösungen liegt in der mangelhaften Dosiergenauigkeit, da meistens keine Dosierhilfe z. B. in Form eines Meßlöffels beigegeben wird, so daß irgendwelche bekanntlich sehr unterschiedlich dimensionierte Tee- oder Eßlöffel verwendet werden müssen.

Auch bei Tabletten ist die Dosierungsgenauigkeit der Einzel- oder Mehrfachdosis unbefriedigend, da diese in Abhängigkeit von dem Homogenitätsgrad des Preßgutes und vom Tablettengewicht schwankt. Ein weiterer Nachteil bei Kautabletten liegt in ihrem langen Kontakt mit der Mundschleimhaut und der Dunkelfärbung von Zunge und Zahnschmelz. Auch muß sich der Wirkstoff erst im Speichel oder Magensaft lösen, um an den Wirkungsort der Magenschleimhaut gelangen zu können. Da der Wirkstoff erst nach Freisetzung aus der Tablette bzw. aus den beim Kauen entstehenden Tablettenpartikeln in Lösung gehen kann, steht er häufig lokal in unterschiedlichen Konzentrationen zur Verfügung. Da die Löslichkeit des Wirkstoffes auch pH-abhängig ist und die pH-Verhältnisse im Magen intraindividuellen und interindividuellen Schwankungen unterliegen, ist die Wirkstofffreisetzung aus festen Zubereitungen und damit deren Wirkung nicht reproduzierbar. Schließlich sei noch erwähnt, daß sich auch bei Tabletten empfiehlt, Flüssigkeit nachzutrinken, um den Mundbereich von Resten einer Kautablette zu befreien. Es dürfte einleuchten, daß solche Tabletten bei Zahnprothesenträgern ohnehin nur eine geringe Akzeptanz haben.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird ein einfach herzustellendes, preiswertes, lagerstabiles, patientenfreundliches, geschmacks- und geruchsneutrales, flüssiges, wismuthaltiges Arzneipräparat mit hoher Dosiergenauigkeit zur oralen Behandlung campylobacter-bedingter Magen-Darm-Erkrankungen zur Verfügung gestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt allgemein die Aufgabe zugrunde, die eben geschilderten Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden und ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneipräparates zur Verfügung zu stellen, das patientenfreundlich ist. Aufgabe der Erfindung ist also ein solches Präparat, das nicht nur die medizinisch sinnvollste Applikation darstellt, sondern gleichzeitig geschmacks- und geruchsneutral ist und eine hohe Dosierungsgenauigkeit der Einzel- und Mehrfachdosis aufweist. Es dürfte einleuchten, daß das gesuchte Arzneipräparat ferner einfach und preiswert herzustellen sein und eine gute Lagerstabilität aufweisen sollte. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zum Herstellen eines flüssigen, wismuthaltigen Arzneipräparates zur oralen Behandlung campylobacter-bedingter Magen-Darm-Erkrankungen, wie Gastritis, Ulcus etc., gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- a. Suspendieren von Wismutsubcitrat in Wasser;
- b. Erwärmen und Lösen der Suspension unter Zusatz wäßriger Kalilauge und Ammoniak-Lösung, wobei ein pH-Wert von 6,0 bis 7,0, insbesondere 6,5, eingestellt wird;
- c. Zufügen einer wäßrigen Trikaliumcitrat-Zitronensäure-Lösung;
- d. ggf. Zugabe weiterer Zuschlagstoffe;
- e. ggf. weiterer Zusatz von Wasser;
- f. ggf. Sterilisation der Lösung und Abfüllen in Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung;
- g. ggf. Abfüllen der trinkfertigen Lösung in ein Eindosenbehältnis, Verschließen und Sterilisation desselben.

Überraschenderweise schafft ein geschlossenes System in Form eines Einzeldosenbehältnisses (z. B. Trinkampulle) oder eines Mehrdosenbehältnisses (z. B. Zweikammerdruckpackung mit Dosiervorrichtung) für das wismuthaltige Arzneipräparat Abhilfe von den Problemen des Standes der Technik. Ein geschlossenes System erweist sich hier also einem offenen System in Form von wiederverschließbaren Arzneiflaschen überlegen. Überraschend konnte nämlich gezeigt werden, daß eine kolloide Lösung des Trikaliumwismutdicitrat-Komplexes keinen Überschuß an Ammoniak erfordert, wenn die mit Ammoniak auf ca. pH 6 bis 7 eingestellte, geruchlose Lösung in ein geschlossenes System, z. B. in ein Eindosenbehältnis (z. B. Trinkampulle) oder in ein spezielles Mehrdosenbehältnis (z. B. Zweikammerdruckpackung mit Dosierventil), eingebracht wird. Die Lösung kann zudem noch sterilisiert werden und bedarf keines Konservierungsmittelzusatzes, der bei einer Lösung in einem offenen Mehrdosenbehältnis unabdingbar ist.

Es versteht sich, daß mit der Erfindung eine problemlose Applikation möglich ist, da der Inhalt einer Trinkampulle dosisgerecht und problemlos aufgrund seiner Trinkfertigkeit einzunehmen ist. Die einem Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung zu entnehmende Einzeldosis (z. B. 1 bis 2 ml) kann mit Wasser beliebig verdünnt und dann ebenfalls problemlos eingenommen werden. Selbstverständlich kann das erfindungsgemäß hergestellte Arzneipräparat zusätzlich mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten beliebig verdünnt werden. Ebenfalls ist die flüssige Form des erfindungsgemäß hergestellten Arzneipräparates die medizinisch sinnvollste Applikation, da der Wirkstoff bereits gelöst angeboten wird und nach der Applikation für die Magenschleimhaut sofort optimal dispers verfügbar ist.

Darüber hinaus weist das erfindungsgemäß hergestellte Arzneipräparat sowohl als Einzeldosenbehältnis bzw. als Mehrdosenbehältnis mit Dosiereinrichtung eine hohe Dosierungsgenauigkeit auf. Vorteilhafterweise enthält jede Einzeldosis eine Wirkstoffmenge entsprechend 120 mg Bi_2O_3 . Ein Mehrdosenbehältnis enthält ein Vielfaches davon. Jegliche externen Dosierhilfen sind hierbei überflüssig.

Ebenso erweist sich das erfindungsgemäße Herstellverfahren des flüssigen wismuthaltigen Arzneipräparates als besonders einfach und wirtschaftlich, da keine komplizierte Sprühtrocknung – wie sie bei der Herstellung entsprechender Tabletten erforderlich ist – eingesetzt werden muß.

Verwendet wird das geschlossene Behältnis, das eine Einmal- oder dosisgenaue Mehrfachportion eines flüssigen, wismuthaltigen Arzneimittelpräparates enthält, zur Behandlung campylobacter-bedingter Magen-Darm-Erkrankungen. Dabei ist durch die besondere Art der Dosierung eine Kontamination durch Fremdkeime und eine Veränderung des Arzneimittelpräparates (Ammoniakverlust) ausgeschlossen, so daß Stabilität, Haltbarkeit und Verwendbarkeit des Präparates nicht negativ beeinflußt werden.

Ausführungsbeispiel

Im folgenden wird zum besseren Verständnis der Erfindung ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel anhand einer Rezeptur beschrieben:

100mMol Wismutcitrat werden in Wasser suspendiert und in einem geschlossenen System mit einer wäßrigen Lösung von 70mMol Kaliumhydroxid und 115mMol Ammoniak versetzt. Nach Zusatz einer wäßrigen Lösung von 35mMol Trikaliumcitrat und ca. 2mMol Zitronensäure wird mit Wasser auf ein Endvolumen von 390ml ergänzt. Die klare Lösung wird entweder unverdünnt in dem geschlossenen System durch Erhitzen sterilisiert und anschließend in Mehrdosenbehältnisse mit Dosiereinrichtung eingebracht oder im Verhältnis 1:5 mit Wasser verdünnt und dann in Eindosenbehältnisse eingebracht, wobei die verdünnte Lösung, je nach Materialbeschaffenheit des Behältnisses, vor oder nach dem Einbringen in die Eindosenbehältnisse sterilisiert wird.