



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302941**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 01 D 7/38, 7/00, A 61 K 9/20

Patentstyret

(21) Søknadsnr	900079	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	08.01.90	søknadsnummer	
(24) Løpedag	08.01.90	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	10.07.90	(30) Prioritet	09.01.89, JP, 2569/89
(45) Meddelt dato	11.05.98		

(73) Patenthaver	Kao Corp, 1-14-10, Nihonbashikayaba-cho, Chuo-ku, Tokyo, JP
(72) Oppfinner	Hidenori Yorozu, Utsunomiya-shi, Tochigi, JP
	Yuji Ichii, Haga-gun, Tochigi, JP
	Kiyoshi Matsumoto, Utsunomiya-shi, Tochigi, JP
	Masayuki Hashimoto, Utsunomiya-shi, Tochigi, JP
	Masato Hoshi, Shioya-gun, Tochigi, JP
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler, anvendelse derav, samt støpt preparat**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Det beskrives overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler hvor overflaten er dekket med natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt. Varmebehandling eller bestråling med mikrobølger eller infrarødt lys omdanner overflatene av natriumbikarbonatpartikler til natriumkarbonat. De overflatebehandlede natriumbikarbonatpartiklene oppviser bedre evne til å binde seg med andre natriumbikarbonatpartikler så vel som med andre komponenter når de støpes. De kan benyttes som fremragende bindemidler for støping av forskjellig preparater. De fremstillede produktene har forlenget lagringsstabilitet.

Foreliggende oppfinnelse angår overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler, spesielt overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler som oppviser en forbedret evne til å binde seg med andre natriumbikarbonatpartikler så vel som med andre komponenter når de støpes. Oppfinnelsen angår også støpte preparater som omfatter slike overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler.

Natriumbikarbonat støpes ofte til tabletter, granulater eller lignende for bruk som brusetabletter i badesalt, for-døyelsesfremmende midler, gurglevann, vaginale midler, etc. Natriumbikarbonatpartikler har imidlertid liten kapasitet for binding med andre natriumbikarbonatpartikler eller med andre komponenter, hvilket resulterer i vanskeligheter ved støpeprosesser, spesielt ved hurtigstøpning. Av den grunn har det vært viktig med bruk av betydelige mengder bindemiddel til støpeblandinger som inneholder natriumbikarbonatpartikler. Bruk av store mengder bindemiddel fører imidlertid til at mengden natriumbikarbonat i det støpte produkt senkes. Dette medfører at brukeren må gis en større mengde av et medikament, hvilket gir dem en ubehagelig følelse. Produksjonsomkostningene øker også som følge av bruken av en så stor mengde bindemiddel.

Selv om det er gjort forskjellige undersøkelser for å utvikle bindemidler med en sterkere bindingseffekt, har ingen av disse undersøkelsene hittil vært vellykket.

I denne situasjon har vi foretatt omfattende undersøkelser, og funnet ut at bindingskapasiteten av natriumbikarbonatpartikler kan forbedres bemerkelsesverdig ved å dekke deres overflate med natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt. Dette funn har ført til foreliggende oppfinnelse.

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler som har minst en del av sin overflate dekket med natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt, og har en bindekraft på 5 kg eller mer.

Slike overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler kan ifølge oppfinnelsen anvendes som bindemiddel ved støpning.

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes også

støpte preparater som inneholder slike overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler.

Andre formål, særtrekk og fordeler ved oppfinnelsen, vil bli mer forståelige gjennom den følgende beskrivelse.

Figur 1 viser ATR (Attenuated Total Reflection) IR-spektra over tid når natriumbikarbonat ble oppvarmet.

Figur 2 viser PAS (fotoakkustisk spektroskopi) IR-spektra over tid når natriumbikarbonat ble oppvarmet.

Figur 3 viser et XPS- (røntgen-fotoemisjonsspektroskopi) spektrum når natriumbikarbonat ble oppvarmet til 105°C i 10 minutter.

Figur 4 viser ATR (Attenuated Total Reflection) IR-spektra av prøven benyttet i det senere angitte eksempel 3.

Selv om det ikke foreligger spesifikke begrensninger med hensyn til den gjennomsnittlige partikkelstørrelse av natriumbikarbonatpartiklene, er en størrelse på mer enn 30 μm å foretrekke i henhold til foreliggende oppfinnelse. Det er ønskelig at hele overflaten av natriumbikarbonatpartiklene i henhold til oppfinnelsen er overtrukket med natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt. Et tilfredsstillende resultat kan imidlertid oppnås når 50% eller mer av overflaten er dekket med natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt. Det er viktig at minst en del av natriumbikarbonatpartiklene er dekket med natriumkarbonat. Den effekt som oppnås i henhold til foreliggende oppfinnelse, kan imidlertid ikke oppnås ved utelukkende å blande natriumbikarbonat og natriumkarbonat. En foretrukket tykkelse av det natriumkarbonatlag som dekker natriumbikarbonatpartikkeloverflaten utgjør fra 0,1 μm opp til en tykkelse tilsvarende 20% av natriumbikarbonatets partikkelstørrelse, med området 0,1-5 μm som særlig foretrukket.

De etterfølgende fremgangsmåter (1)-(4) er angitt som eksempler på en fremgangsmåte for å dekke overflaten av natriumbikarbonatpartikler med natriumkarbonat.

(1) Oppvarm natriumbikarbonatpartikler til en temperatur høyere enn 70°C. Natriumbikarbonatpartikler som har en gjennomsnittlig diameter på 200 μm kan for eksempel omdannes til

natriumkarbonat i en dybde på ca. 1 μm fra overflaten ved oppvarming til ca. 100°C i 30 minutter. Tykkelsen av natriumkarbonatet på overflaten kan kontrolleres gjennom oppvarmingstemperaturen og oppvarmingstiden.

(2) Oppvarm natriumbikarbonatpartikler under redusert trykk til en temperatur lavere enn 70°C. Natriumbikarbonatpartikler oppvarmes for eksempel til en temperatur som ligger under 70°C ved 10 mm Hg i 120 minutter.

(3) Bring natriumbikarbonatpartikler i kontakt med en inert gass. Natriumbikarbonatpartikler oppvarmes i en inert gass ved samme temperatur og i samme tidsrom som ovenfor under (1).

(4) Bestrål natriumbikarbonatpartikler med mikrobølger eller infrarødt lys.

Ifølge foreliggende oppfinnelse oppnås natriumbikarbonatpartikler med en bindekraft på 5 kg eller mer når målingen foretas etter fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 2.

Natriumbikarbonatpartikler i henhold til foreliggende oppfinnelse har en sterk bindingskapasitet og kan derfor støpes til tabletter eller granuler uten bruk av bindemiddel. Som eksempler på støpte preparater som kan fremstilles fra natriumbikarbonatpartikler i henhold til oppfinnelsen, er skumdannende preparater støpt sammen med en syre, så som badesalt-tabletter, bruspulvertabletter og lignende, og brusende tabletter av fordøyelsesfremmende midler, gurglevann, vaginale midler og lignende, som fremstilles ved bruk av natriumbikarbonatpartikler, eventuelt kombinert med andre farmasøytiske komponenter. Støpbare preparater hvor natriumbikarbonatpartiklene i henhold til oppfinnelsen, benyttes i kombinasjon med en syre, har ikke bare forbedrede støpeegenskaper, men oppviser også en bedre stabilitet under lagring ved høyere temperatur. Slike preparater er således egnet for produkter som fordrer lengre lagringstid. Et spesifikt eksempel på et støpt badesaltpreparat er et svakt surt preparat som fremstilles ved å støpe en blanding av de overflatebehandlete natriumbikarbonatpartiklene i henhold til

oppfinnelsen og en vannoppløselig fast syre, så som ravsyre, adipinsyre, fumarsyre, fosforsyre eller lignende. Mengden av syre som skal inngå i et slikt badesaltpreparat, bør være slik at badevannet som preparatet tilsettes, vanligvis i en konsentrasjon på ca. 0,01%, for eksempel blir svakt surt, dvs. pH 4-7, fortrinnsvis pH 6,0-6,7.

Ved siden av sure badesaltpreparater, kan de overflatebehandlede natriumbikarbonatpartiklene i henhold til oppfinnelsen, benyttes som et utmerket bindemiddel for støping av forskjellige preparater, på grunn av deres overlegne bindekraft. De kan støpes for seg uten bruk av et bindemiddel eller kan benyttes som et bindemiddel sammen med andre komponenter for fremstilling av tabletter, granulater og lignende. De støpte preparatene som benytter overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler i henhold til oppfinnelsen, har en vesentlig bedre lagringsstabilitet.

Andre trekk ved oppfinnelsen vil fremgå i løpet av den etterfølgende beskrivelse av eksempler på utførelsesformer.

Eksempel 1

Natriumbikarbonat med en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 200 μm (fremstillet av Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.) ble oppvarmet til 105°C. For å observere forandringene i natriumbikarbonatpartiklene over tid, ble IR-spektra tatt opp i forskjellige analysedybder (ATR-metode og PAS-metode) og ved røntgen-fotoelektronspektrum (SPS-metoden). Resultatene er vist i Figur 1-3.

Som det klart fremgår av ATR-spektrene i Figur 1, bevirket oppvarming i 20-30 minutter omdannelse av natriumbikarbonatpartikkeloverflaten til natriumkarbonat i en tykkelse på ca. 1 μm . Spekteret oppnådd fra en pulverisert prøve som var oppvarmet i 30 minutter var praktisk talt identisk med spekteret av natriumbikarbonat, hvilket viser at strukturen av hovedmengden natriumbikarbonat er forskjellig fra partikkeloverflatens struktur. Som vist i PAS-spekteret i Figur 2, omdannet oppvarming i 90-120 minutter 10 μm tykt natriumbikarbonat på partikkeloverflaten til natriumkarbonat.

Ved en 50-100 Ångstrøm polar overflate, gikk alt natriumbikarbonat over i natriumkarbonat ved oppvarming i 10 minutter, hvilket fremgår av XPS-spekteret i Figur 3. Disse resultatene bekrefter at natriumbikarbonatpartikler med overflaten dekket med natriumkarbonat, kan fremstilles ved oppvarming.

Eksempel 2

Bindekraften ble målt på natriumbikarbonatprøver (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 200 μm ; fremstillet av Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.) som ble underkastet de behandlingene som er angitt i Tabell 1. 15 g av en prøve ble anbragt i en form med 30 mm diameter. Den ble utsatt for et trykk på 200 kg ved hjelp av en oljetrykks tabletteringsmaskin (fremstillet av Riken Co., Ltd.) for å danne tabletter ($n=3$). Hårdheten (kg) av de produserte tabletter ble målt med en Kiya hårdhetsmåler (No. 1600-C): handelsnavn) som hadde et prøveholderbord med en diameter på 50 mm og et trykkfeltet med diameter 5 mm. De resulterende hårdhetsverdier ble betraktet som prøvens bindekraft. Resultatene er vist i Tabell 1.

Tabell 1

Prøve nr.	Behandlingsbetingelser	Hårdhet (kg)
1	Ubehandlet natriumbikarbonat	3,6
2	Natriumbikarbonat oppvarmet til 105°C i 10 minutter	7,1
3	Natriumbikarbonat oppvarmet til 105°C i 30 minutter	11,0
4	Natriumbikarbonat oppvarmet til 105°C i 90 minutter	14,3
5	En blanding av natriumbikarbonat/ natriumkarbonat (9/1)	2,3
6	En blanding av natriumbikarbonat/ natriumkarbonat (8/2)	3,3
5	En blanding av natriumbikarbonat/ natriumkarbonat (7/3)	3,7

Resultatene i Tabell 1 tyder på at overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler i henhold til oppfinnelsen hadde bemerkelsesverdig bedre bindekraft enn ubehandlede natriumbikarbonatpartikler. En ren blanding av natriumbikarbonat og natriumkarbonat førte ikke til noen forbedring av bindekraften.

Eksempel 3

To prøvepartier av natriumbikarbonat med en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 200 μm (fremstillet av Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.) ble benyttet for testen. Den ene ble oppvarmet til 68°C under redusert trykk (10 mm Hg) i 1 time og den andre ble oppvarmet til 70°C under atmosfæretrykk i 1 time. Et ATR-spektrum ble tatt opp for hver behandlet prøve. Resultatene er vist i Figur 4 og tyder på at prøve nr. 2 som ble behandlet under atmosfæretrykk, var omtrent den samme som ubehandlet prøve, mens det foregikk en

betydelig reaksjon i den første prøve som ble oppvarmet under redusert trykk. Denne første prøve ble pulverisert, og ATR-spekteret av den pulveriserte prøve ble målt. Spekteret var nesten det samme som for natriumbikarbonat. Dette bekrefter at overflaten av natriumbikarbonatpartiklene var dekket med natriumkarbonat.

Bindekraften av de to behandlede prøvene ble målt på samme måte som i Eksempel 2. Den første prøve hadde en hårdhet på 10,7 kg, mens hårdheten av prøve nr. 2 var 3,3 kg, hvilket demonstrerer den markerte forbedring i bindekraft av natriumbikarbonatpartikler behandlet under redusert trykk i forhold til partikler behandlet under atmosfæretrykk.

Eksempel 4

Badesalt ble fremstillet fra 500 kg ravsyre, 350 kg natriumbikarbonat (ubehandlet eller overflatebehandlet nr. 4 prøveprodukt fra Eksempel 2), 100 kg natriumkarbonat, 45 kg polyetylenglykol, 3 kg dekstrin, 1,5 kg parfyme og 0,5 kg farvestoff (totaltvekt: 1000 kg). Disse komponentene ble blandet, siktet gjennom en 16 mesh sikt for å fjerne store partikler, og tablettet ved bruk av en tabletteringsmaskin (DC-WD-type, fremstillet av Machina Co., Ltd.) for å danne badesalt-tabletter med en stykkvekt på 50 g. Tablettene ble pakket i aluminiumfolie laminert med en polymermembran. Pakningen ble varmforseglet.

Badesaltproduktene ble vurdert med hensyn til bindekraft, forekomst av "capping" og stabilitet i henhold til følgende metoder.

Bindekraft: 15 g prøve ble anbragt i en form som hadde 30 mm diameter. Et trykk på 200 kg ble påsatt ved hjelp av en oljetrykks tabletteringsmaskin for fremstilling av tabletter. Hårdheten (kg) av de produserte tabletter ble målt med en Kiya hårdhetsmåler.

"Capping" forekomst: Tabletter ble fremstillet kontinuerlig ved bruk av en tabletteringsmaskin (DC-WD-type, fremstillet av Machina Co., Ltd.) med variert tabletteringshastighet for å bestemme den maksimumshastighet

hvorunder "capping" inntrådte.

Stabilitet: 10 pakker ble anbragt i en termostat ved en temperatur på 50°C i 24 timer. Forandringen av volumet før og etter behandling av pakkene ble bestemt. Gjennomsnittsverdier ble beregnet ut fra resultatene. Jo høyere verdi, dess mer stabil tablett.

Resultatene er vist i Tabell 2.

Tabell 2

Prøve	Bindings- styrke (kg)	"Capping"- forekomst	Stabilitet (cc)
A: badesalt frem- stillet fra overflatebehandlet natriumbikarbonat	6,9	intet problem ved 25 tabl./min.	0,2
B: Badesalt frem- stillet fra ubehandlet natrium- bikarbonat	4,4	"capping" inn- trådte ved mer enn 22 tabl./min.	3,4

Som det fremgår av Tabell 2 hadde badesalt-tablettene ved bruk av overflatebehandlet natriumbikarbonat større bindekraft, ga ikke "capping" problem og oppviste utmerket stabilitet.

Eksempel 5

Bademidler ble fremstillet fra 350 kg ravsyre, 150 kg fumarsyre, 350 kg natriumbikarbonat (ubehandlet eller overflatebehandlet; produkt fra Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.; gjennomsnittlig partikkeldiameter: 100 μ m), 100 kg natriumkarbonat, 45 kg polyetylenglykol, 3 kg dekstrin, 1,5 kg parfyme og 0,5 kg farvestoff (totalvekt 1000 kg). Komponentene ble blandet, siktet gjennom en 16 mesh sikt for å fjerne

større partikler og formet til tabletter ved bruk av en tabletteringsmaskin (DC-WD-type fra Machina Co. Ltd.) for å fremstille badesalt-tabletter med en stykkvekt på 50 g. Tablettene ble pakket i aluminiumfolie laminert med en polymermembran. Pakkene ble varmforsiglet.

Badesaltproduktene ble vurdert med hensyn til bindekraft etter fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 4. Resultatene er vist i Tabell 3.

Eksempel 6

Badesalt ble fremstillet fra 350 kg ravsyre, 100 kg fumarsyre, 550 kg natriumbikarbonat (ubehandlet eller overflatebehandlet; produkt fra Toyo Soda Manufacturing Co., Ltd.; gjennomsnittlig partikkeldiameter: 100 μm), 45 kg polyetylen glykol, 3 kg dekstrin, 1,5 kg parfyme og 0,5 kg farvestoff (totalvekt: 1000 kg). Komponentene ble blandet, siktet gjennom en 16 mesh sikt for å fjerne større partikler og formet til tabletter ved bruk av en tabletteringsmaskin (DC-WD-type, fremstillet av Machina Co., Ltd.) for å produsere badesalttabletter med en stykkvekt på 50 g. Tablettene ble pakket i aluminiumfolie laminert med en polymermembran. Pakkene ble varmforsiglet.

Badesaltproduktene ble undersøkt med henblikk på bindekraft etter fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 4. Resultatene er vist i Tabell 3.

Tabell 3

Prøve	Bindekraft (kg)
C: badesalt fremstillet fra overflate- behandlet natriumbikarbonat (Eksempel 5)	12,9
D: Badesalt fremstillet fra ubehandlet natriumbikarbonat	7,1
E: Badesalt fremstillet fra overflate- behandlet natriumbikarbonat (Eksempel 6)	6,5
F: Badesalt fremstillet fra ubehandlet natriumbikarbonat	3,8

Eksempel 7

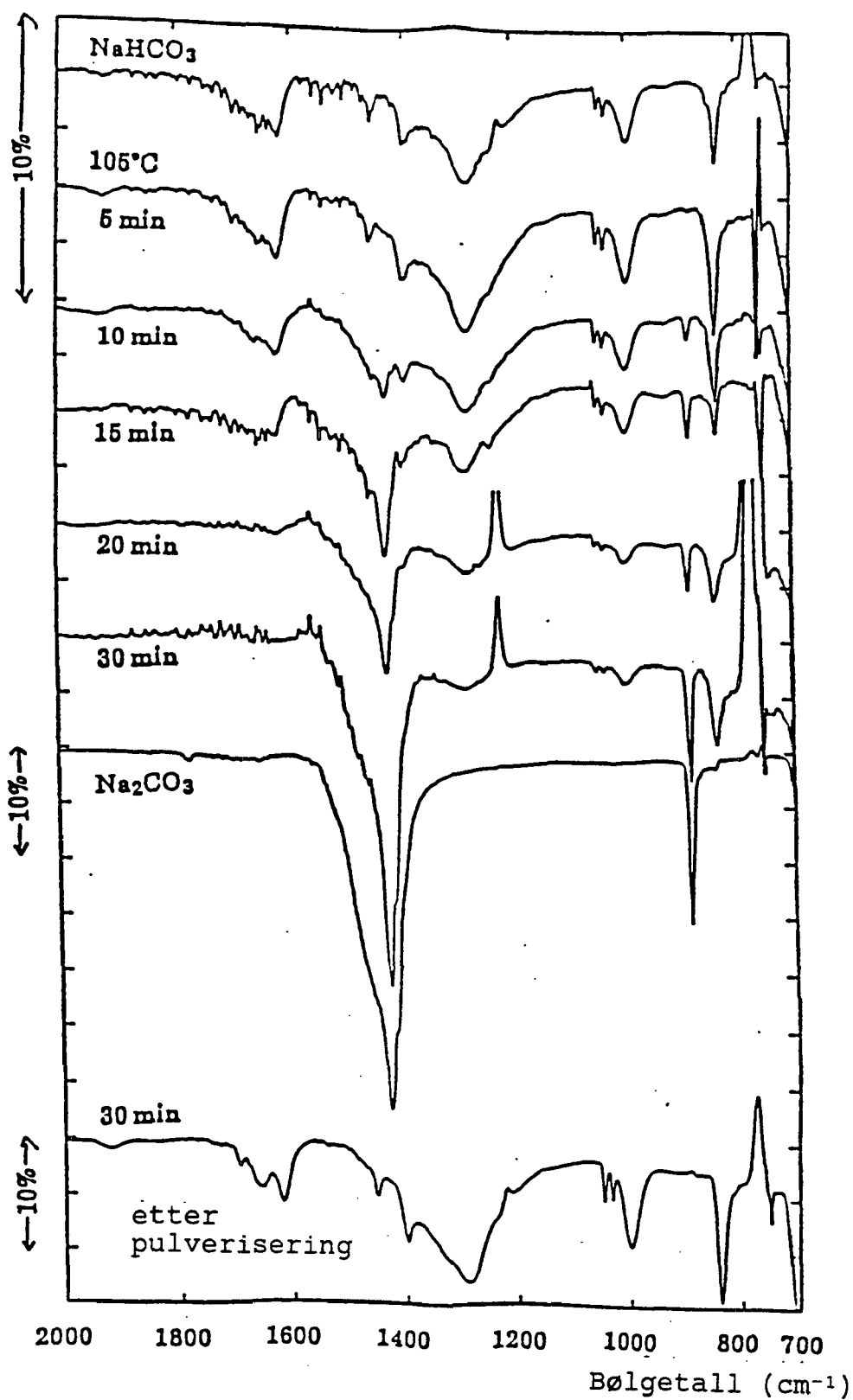
Natriumbikarbonat (gjennomsnittlig partikkeldiameter: 100 μm , fremstillet av Asahi Glass Co. Ltd.) ble varmebehandlet ved 120°C i 10 minutter. 33 kg av dette overflatebehandlede natriumkarbonat, 49,4 kg syntetisk aluminiumsilikat, 16 kg magnesiumoksyd, 0,6 kg tyrkiskrødt oljeekstrakt og 1 kg magnesiumoksyd (totalvekt: 100 kg) ble blandet og formet til tabletter ved bruk av eksentertype tabletteringsmaskin (fremstillet av Kikusui Manufacturing Co., Ltd.) for å produsere badesalt-tabletter med en stykkvekt på 30 g.

I lys av det som ovenfor er beskrevet, er selvsagt en rekke modifikasjoner og variasjoner av foreliggende oppfinnelse mulig. Det er derfor underforstått at oppfinnelsen, innenfor rammen av de ledsagende patentkrav, kan praktiseres på annen måte enn spesifikt beskrevet her.

P a t e n t k r a v

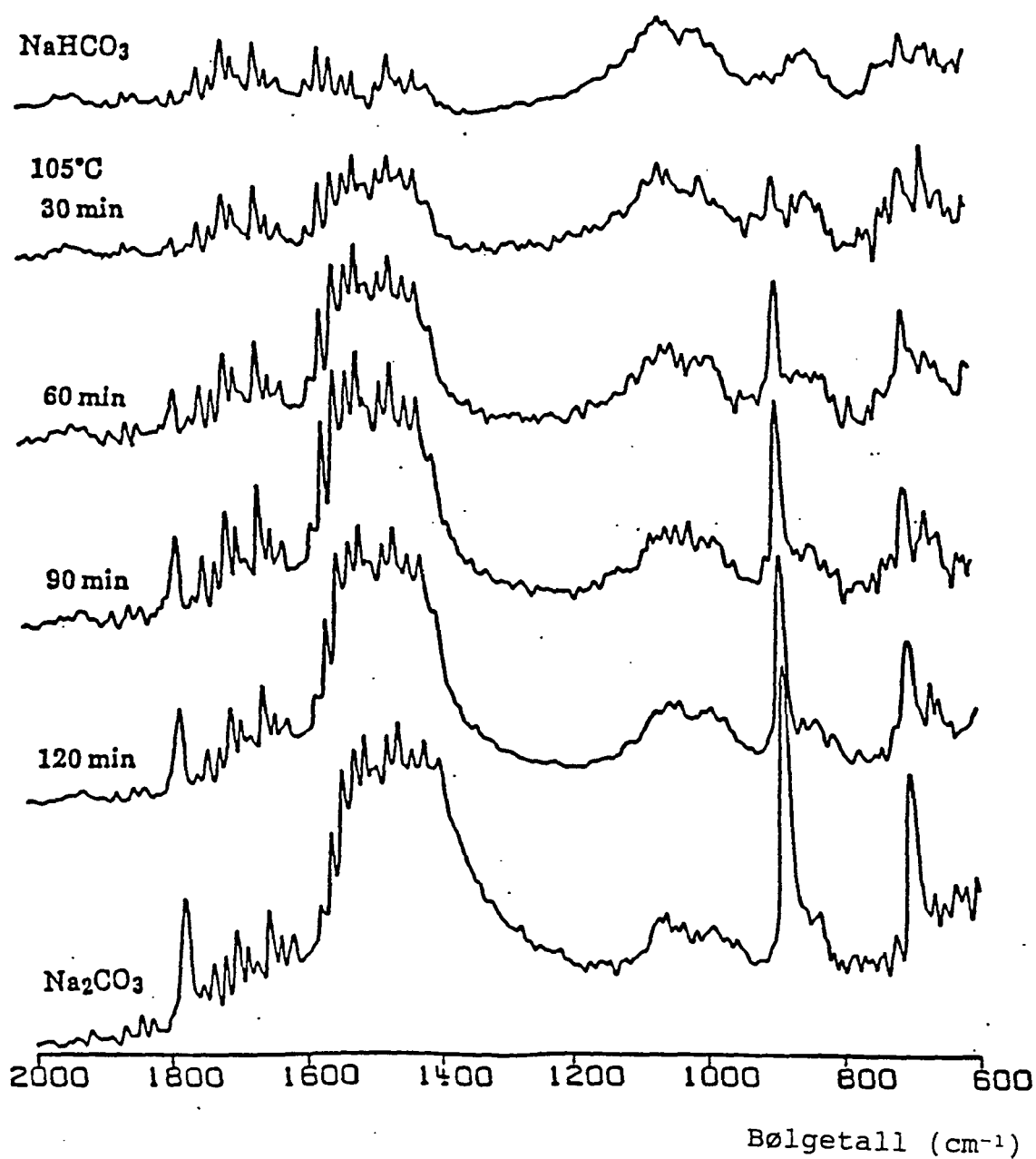
1. Overflatebehandlede natriumbikarbonatpartikler,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en del av deres
overflate er dekket med natriumkarbonat eller dets
dobbeltsalt, og ved at de har en bindekraft på 5 kg eller mer.
2. Anvendelse av overflatebehandlede natriumbikarbonat-
partikler, som har minst en del av overflaten dekket med
natriumkarbonat eller dets dobbeltsalt og som har en binde-
kraft på 5 kg eller mer, for støpeformål.
3. Støpt preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter over-
flatebehandlede natriumbikarbonatpartikler som har i det
minste en del av overflaten dekket med natriumkarbonat eller
dets dobbeltsalt og som har en bindekraft på 5 kg eller mer.
4. Støpt preparat ifølge krav 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det også omfatter en
syre.

FIG. 1



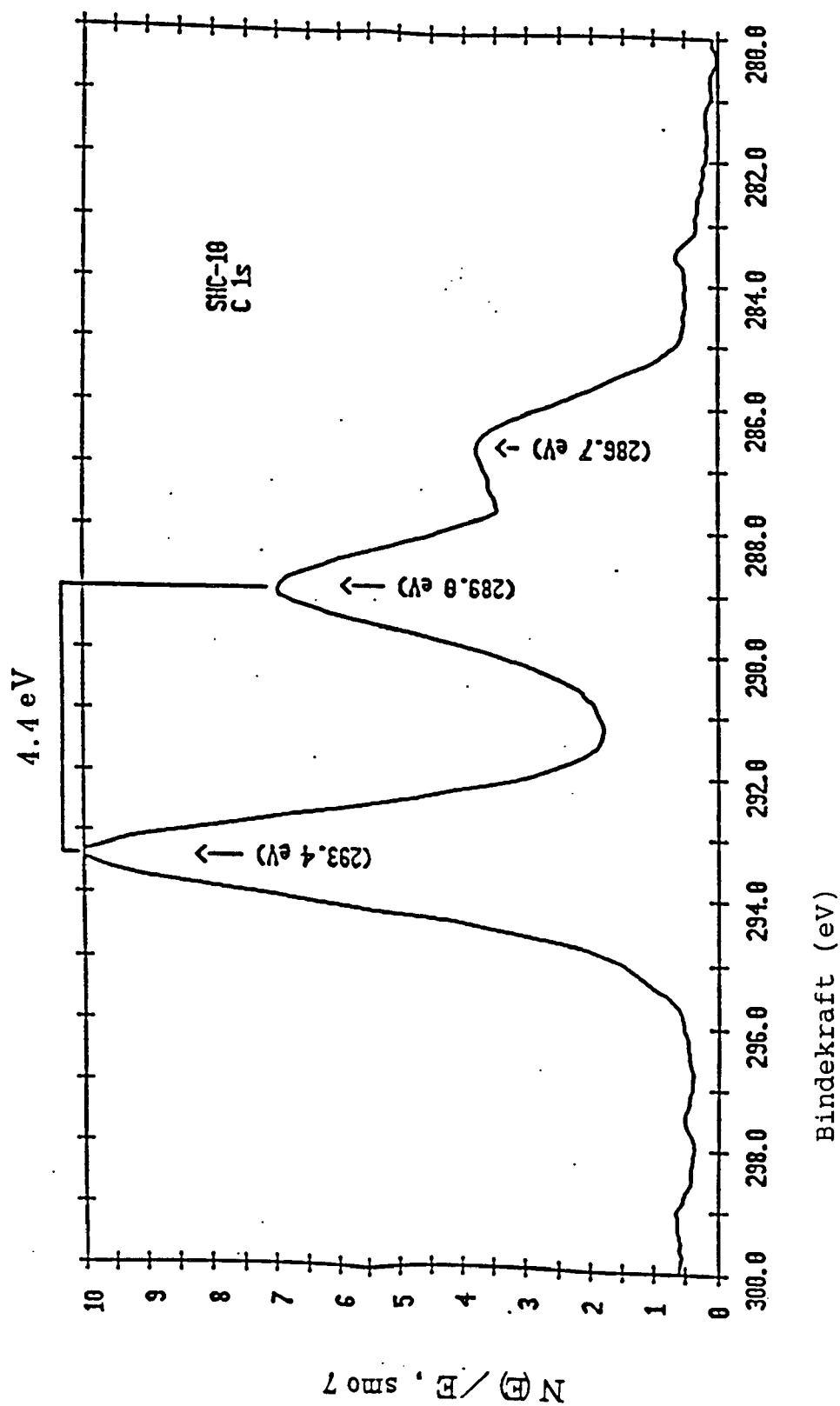
ATR (Attenuerte totalrefleksjons) spektra
(Analysedybde: $1\text{ }\mu\text{m}$)

FIG. 2



PAS (fotoakustisk spektroskopi) spektra
(Analysedybde: 1 μ m)

FIG. 3



XPS (ESCA) spektrum (natriumbikarbonat: oppvarmet til 105°C i 10 minutter)

FIG. 4

