



Menetelmä kiinteän vismuttipitoisen seoksen valmistamiseksi

Keksintö kohdistuu menetelmään kiinteän vismuttipitoisen seoksen valmistamiseksi, joka on kolloidaalisesti liukoinen veteen ja jota voidaan käyttää farmaseuttisissa valmisteissa mahanestehaavauman hoitoon.

GB-patenttijulkaisussa n:o 1 478 742 on selostettu vismuttia sisältävä kiinteä seos. Tämä tunnettu vismuttiseos on saatu jauheena suihkukuivaamalla kolloidaalista liuosta, joka on muodostettu liuottamalla vismuttisitraattia, joka on veteen liukenematon yhdiste, ammoniakkin vesiliuokseen ja moniarvoiseen alkoholiin, tavallisesti sokeriin, esimerkiksi sakkaroosiin, sorbitoliin tai mannitoliin.

Edellä mainittua vismuttisitraatin, ammoniakkin ja moniarvoisen alkoholin kolloidaalista liuosta on jonkin aikaa käytetty ja se on vieläkin käytössä terapeuttisesti tehokkaan nestemäisen mahanestehaavaumalääkkeen aktiivisena ainesosana.

Tämän kolloidaalisen vismuttiseoksen tehokkuus oli yllättävä ottaen huomioon lähtöaineiden, erityisesti kiinteän vismuttisitraatin tehottomuus mahanestehaavaumien hoidossa.

Joskin tämä lääke on hyvin tehokas haavaumien hoidossa, on sen nestemäisellä muodolla tiettyjä haittoja. Ammoniakin haju on epämiellyttävä nestettä ottaville potilaille, minkä lisäksi nestettä on hankalaa käsitellä, erityisesti ulkona. Lääkkeen kiinteä muoto olisi siten hyvin toivottava. Kolloidaalisen liuoksen, joka on hydrofobinen, epäorgaaninen kolloidi, on kuitenkin uskottu kuuluvan irreversiibileihin kolloideihin, joita ei voida uudestaan liuottaa. Koska alan ammattimiesten keskuudessa oli hyväksytty tosiasia, että tällaiset järjestelmät, so. epäorgaaniset hydrofobiset kolloidit, aina menettävät kolloidaaliset ominaisuutensa kuivauksen aikana, ei

pitkään aikaan mitenkään yritetty valmistaa tätä lääkettä kuivassa muodossa.

Ottaen huomioon kaikki aikaisemmat kokemukset tämäntyyppisillä hydrofobisilla kolloidijärjestelmillä, oli tosiaankin erittäin yllättävää havaita, että yllä selostetulla tavalla saatu, GB-patenttijulkaisussa n:o 1 478 742 selostettu jauhe voitiin uudestaan liuottaa veteen ilman mitään apuainetta kolloidaalisen liuoksen aikaansaamiseksi uudestaan. Saadun liuoksen kolloidaaliset ominaisuudet ovat helposti osoitettavissa valon hajonnalla (Tyndall-ilmiö). On yleisesti tunnettua, että kun valonsäde kulkee kolloidaalisen liuoksen läpi, osa valosta hajaantuu sivulle päin.

Saadun kiinteän tuotteen on osoitettu olevan yhtä aktiivinen haavaumia vastaan kuin alkuperäinen kolloidaalinen liuos.

Alan ammattimiehet uskovat lisäksi, että vismuttisitraatin kolloidaalisen liuoksen, jonka suihkukuivausta on selostettu yllä mainitussa GB-patenttijulkaisussa, tulee sisältää yhdistettä, joka kykenee stabiloimaan nestemäisen kolloidijärjestelmän, sen maun parantamiseksi ja sen viskositeetin lisäämiseksi huomattavasti. Osoittautui, että moniarvoinen alkoholi, edullisesti sokeri kuten sakkaroosi täytti kaikki nämä vaatimukset.

On uskottu, että edellä mainittu ilmiö, so. kolloidaalisen liuoksen helppo uudelleenmuodostaminen epäorgaanisen hydrofobisen kolloidin kuivatusta tuotteesta, jota ei aikaisemmin tunnettu hydrofobisen kolloidikemian alalla, oli tuloksena kolloidiseoksessa olevan liuenneen sokerin suuresta määrästä. Sokerin ajateltiin ehkäisevän kolloidiosasten paakkuuntumista suuremmiksi liukenemattomiksi aggregaateiksi, oletettavasti suojakerroksen ansiosta, jolla kunkin osasen oletettiin tulevan päällystetyksi suihkukuivauksen aikana.

Hydrofobisten kolloidien stabiloimiseksi on alalla tunnettua lisätä yhdisteitä, so. hydrofobisia kolloideja, joilla kuten sokerilla on voimakas vuorovaikutus vesirakenteen kanssa, jotka yhdisteet siten lisäävät kolloidijärjestelmän viskositeettia ja alentavat flokkulointinopeutta. Itse asiassa tiedetään, että moniarvoisilla alkoholeilla, sokerit mukaanluetuna, on stabiloiva vaikutus moniin kolloidijärjestelmiin ja -dispersioihin.

Yllättäen todettiin, että vismuttisitraatin ammoniakaalista vesiliuosta voitiin kuivata tyydyttävästi ilman moniarvoista alkoholia ja yllättävästi saatu jauhe on vielä liuotettavissa kolloidaalisesti veteen. Siten saatu jauhe on, yhdistettynä moniarvoisen alkoholin kuten sokerin kanssa, yhtä tehokas mahaneestehaavaumia vastaan kuin sellainen seos, joka on saatu suihkukuivamalla liuosta, jossa moniarvoinen alkoholi on läsnä.

Esillä oleva keksintö koskee näin ollen menetelmää kiinteän vismuttipitoisen seoksen valmistamiseksi, joka on kolloidaalisesti liukoinen veteen ja jolle menetelmälle on tunnusomaista, että suihkukuivataan kolloidaalista liuosta, joka sisältää vismuttisitraattia, ammoniakkia ja vettä, kun läsnä ei ole moniarvoista alkoholia, joka kolloidaalinen liuos sisältää edullisesti enintään 44 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia ja edullisesti 0,2-2 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti.

Selostetulla menetelmällä saatu kiinteä tuote sisältää olennaisesti vismutti-, sitraatti- ja hydroksyyli-ionien ja ammoniakin kompleksin. Kuivaa jauhetta voidaan antaa oraalisesti sellaisenaan, mutta edullisesti sitä käsitellään farmaseuttiseksi seokseksi tai se voidaan liuottaa veteen syötävän kolloidaalisen liuoksen aikaansaamiseksi.

Esillä olevan keksinnön erityinen etu on, että moniarvoisen

alkoholin poissaollessa on mahdollista suihkukuivata korkeammissa lämpötiloissa. Sokeripitoisissa jauheissa hajoamista tapahtuu yli 160 °C:n lämpötiloissa, mikä johtaa jauheen paakkuuntumiseen. Kuivauskammion seinämät peittyvät tahmealla kerroksella, jossa sokeri hajoaa edelleen. Tämä tarkoittaa sitä, että farmaseuttisesti hyväksyttävän jauheen saanto pienenee. Kammion puhdistaminen suihkukuivauksen jälkeen aiheuttaa lisäksi paljon työtä. Nämä epäkohdat poistuvat, kun sokeria ei lisätä vismuttisitraatin liuokseen nestemäisessä ammoniakissa vaan haluttaessa ainoastaan suihkukuivattuun jauheeseen.

Sisään tulevan ilmavirran lämpötilaa voidaan nyt nostaa 210 °C:een ja korkeammalle, mikä merkitsee kuivauskapasiteetin ainakin 50 %:n nousua.

Esillä olevaa prosessia toteutettaessa suihkukuivatettavaa liuosta syötetään tavanomaiseen suihkukuivauslaitteeseen, jossa sitä suihkutetaan, tavallisesti nopeasti pyörivän roottorin tai yhden tai useamman suuttimen avulla ja saatu suihku saatetaan kosketukseen ilmavirran kanssa, jota on kuumentettu noin 160-250 °C:een, edullisesti 200-220 °C:een. Ilmavirran lämpötila kuivaajan ulostulossa on noin 80-120 °C, edullisesti 90-100 °C.

Mahdollisten suihkukuivatun tuotteen kerrostumien poistamiseksi jakeottain tai jatkuvasti kuivauskammion seinämiltä on yksikössä tunnettuja elimiä, kuten sovitelma, joka automaattisesti koputtaa kammion seinämän ulkosivua, tai ilmasuihku kammiossa.

Kolloidaalinen liuos valmistetaan liuottamalla vismuttisitraattia ammoniakin vesiliuokseen. Jopa noin 44 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia liuotetaan edullisesti veteen käyttäen riittävästi ammoniakkia vismuttisuolan pitämiseksi kolloidaalisessa liuoksessa.

Edullisesti lisätään noin 0,2-2,0 g ammoniakkia vismutti-sitraattigrammaa kohti ja aivan erityisesti noin 0,3-1,2 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti, ja kaikkein edullisimmin noin 0,9-1,1 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti.

Suihkukuivattava kolloidaalinen liuos sisältää jopa noin 44 % (paino/tilavuus), edullisemmin noin 16-30 % (paino/tilavuus) ja kaikkein edullisimmin noin 20-25 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia ja ammoniakkia noin 2-33 % (paino/tilavuus), edullisemmin noin 8-33 % (paino/tilavuus) ja kaikkein edullisimmin noin 2-25 % (paino/tilavuus).

Lisäämällä noin 0,45 % kaliumhydroksidia ja noin 0-40 % sitruunahappoa suihkukuivattavaan liuokseen (toisen prosentuaalisen määrän ainakin tulee olla yli nolla) saadaan ylimääräinen suoja saostuman muodostumista vastaan. Edullisesti lisätään noin 30 % kaliumhydroksidia ja noin 17 % vedetöntä sitruunahappoa. Prosenttimäärät ovat painon mukaan ja perustuvat vismuttisitraatin määrään.

Lisätyn kaliumhydroksidin ja sitruunahapon määrät voivat kuitenkin vaihdella täysin toisistaan riippumatta. Alkuperäisen kolloidaalisen liuoksen pH on otettava huomioon ja se on pidettävä alueella noin 8-11,3, muutoin muodostuu sakka.

Liuoksen väkevyys on sellainen, että kiintoainepitoisuus on noin 10-50 % (paino/tilavuus), edullisesti noin 20-40 % (paino/tilavuus) ja kaikkein edullisimmin noin 33 % (paino/tilavuus).

Suihkukuivattu tuote sisältää vismutti-, sitraatti- ja hydroksyyli-ionien sekä ammoniakkin kompleksin ja voi myös sisältää jäännösvettä jopa noin 5 paino-%. On havaittu, että keksinnön mukaisesti valmistettujen seosten tulee sisältää vähintään 2 % ammoniakkia. Jos ammoniakkia on vähemmän kuin 2 %

tai enemmän kuin 6 %, ei seos ole kolloidaalisesti liukoinen veteen ja/tai ei muodosta pysyvää kolloidaalista liuosta.

Keksinnön mukaisesti valmistettu kiinteä seos sisältää edullisesti noin 32-52 paino-% ja edullisimmin 39-42 paino-% vismuttia  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ :na laskettuna ja 34-50 paino-% ja edullisemmin 38-47 paino-% sitraatti-ioneja.

Yllättäen on havaittu, että keksinnön mukaisesti valmistettu kiinteä tuote liukenee helposti veteen kolloidaalisen liuoksen uudelleen muodostamiseksi. Mitään erityisiä apuaineita tai lisäaineita ei tarvita kiinteän vismuttiseoksen liukene-  
misen aikaansaamiseksi; tavallinen vesi, jonka pH on noin 7, on kaikki mitä vaaditaan kolloidaalisen liuoksen uudelleen muodostamiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistettua, terapeuttisesti aktiivista kuivaa vismuttivalmistetta voidaan käyttää aktiivisena aineosana suun kautta annettavassa annosyksikkömuodossa olevissa farmaseuttisissa seoksissa, kuten pienissä pusseissa, kapsleissa, siirapeissa, poretableteissa tai muissa nautittavissa tableteissa, esimerkiksi pureskeltavissa tableteissa. Moniarvoisia alkoholeja voidaan lisätä kuivattuun tai uudelleen muodostettuun kolloidaaliseen vesiliuokseen, määrässä, joka edullisesti on alle 250 % lähtöaineliuoksessa läsnä olevan vismuttisitraatin määrästä. Moniarvoinen alkoholi on valittu ryhmästä, johon kuuluvat sakkaroosi, maltoosi, fruktoosi, glukoosi, mannitoli, sorbitoli ja glyseriini. Sakkaroosi on edullisin.

Sakkaroosi voidaan korvata mannitolilla, joka on vähemmän hygroskooppinen ja vähemmän hamma-smätää aiheuttava, tai muulla moniarvoisella alkoholilla haluttaessa yhdistettynä keinotekoisena makeutusaineena, kuten natriumsakkariinin tai natriumsyklamaatin kanssa.

Myös muita apuaineita, kuten väri- ja makuaineita sekä säilöntäaineita voidaan edullisesti lisätä suihkukuivauksen jälkeen.

Seokset voivat lisäksi sisältää farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia.

Tabletit voidaan muodostaa tavanomaiseen tapaan yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai täyteaineen kanssa, esimerkiksi laktoosin tai tärkkelyksen kanssa ja voivat sisältää luonteeltaan voitelevia aineita, esimerkiksi kalsiumstearaattia tai magnesiumstearaattia. Absorboitavista aineista, kuten gelatiinista valmistetut kapselit voivat sisältää aktiivista ainetta yksinään tai seoksena kiinteän tai nestemäisen laimennusaineen kanssa.

Kiinteässä tai rekonstituoidun kolloidaalisen vesiliuoksen muodossa olevat seokset ovat terapeuttisesti vaikuttavia hoidettaessa mahanestehaavaumaa, vatsahaavaa, pohjukaissuolihaavaumaa ja mahanesehaavaumaa, johon liittyy palleatyrä.

Sopivat päiväannokset aikuisille sisältävät vismuttia määrässä, joka vastaa 450-1000 mg  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ . Annostus lapsille riippuu heidän painostaan ja iästään ja voidaan laskea lääkintäkäytännössä tavanomaisesti käytetyillä menetelmillä. Alle 10-vuotiaitten lasten päivittäisannos vastaa 150-400 mg  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ .

Annosmuodossa olevien farmaseuttisten seosten vismuttipitoisuus vastaa siten edullisesti 35-250 mg  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ .

Keksinnön mukaista menetelmää selostetaan seuraavassa lähemmin esimerkkien avulla:

Esimerkki 1

180,360 kg vismuttisitraattia

180,360 kg ammoniakkia (25 %)

31,170 kg sitruunahappomonohydraattia

52,120 kg kaliumhydroksidia (85 %:sesti puhdas)

liuotetaan veteen. Liuosta laimennetaan, kunnes kiintoaineiden pitoisuus on 33 % (paino/tilavuus) ja syötetään sen jälkeen suihkukuivausyksikköön, jota on esilämmitetty kuumalla ilmalla. Yksikön haihdutuskapasiteetti on 450 kg vettä tunnissa. Vismuttisitraattiliuos sumutetaan nopeasti pyörivällä roottorilla. Samanaikaisesti yksikköön syötetään ilmavirtaa, jota on kuumennettu 200-220 °C:een. Tämä ilma kuivaa suihkun ja kantaa jauheen kuivausyksiköstä vähintään yhteen sykloniin, jossa jauhe erotetaan ilmasta. Kuivausyksikön poistopäässä ilmavirran lämpötila on pudonnut 90-100 °C:een. Poistuttuaan kuivauskammioista virtaus sekoitetaan kylmemmän ilman kanssa, niin että viimeiseen sykloniin koottu kuivattu jauhe on ympäristön lämpötilassa tai sen lähellä.

Yksikössä on sovitelma, joka automaattisesti koputtaa kammion ulkosivua seinämällä mahdollisesti olevien kerrostumien poistamiseksi.

Useasta edellä olevalla tavalla suoritetusta ajosta saatuja tuotteita on analysoitu vismutin, ammoniakin ja veden suhteen alla olevilla tuloksilla:

Sitraatti	38-47 %
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	39-42 %
NH <sub>3</sub>	2-6 %
H <sub>2</sub> O	5 % tai vähemmän
pH	6-8

prosentuaaliset määrät, H<sub>2</sub>O:ta lukuunottamatta, ovat ainoastaan kuiva-aineen suhteen.

Esimerkki 2

63,4 kg vismuttisitraattia

22,6 kg ammoniakkia (25 %)

5,95 kg sitruunahappomonohydraattia

18,2 kg kaliumhydroksidia (85 %:sesti puhdas)

liuotetaan veteen. Liuosta käsitellään kuten esimerkissä 1 ja saadulla jauheella on halutut ominaisuudet.

Esimerkki 3

63,4 kg vismuttisitraattia

45,3 kg ammoniakkia (25%)

11,9 kg sitruunahappomonohydraattia

9,1 kg kaliumhydroksidia (5 %:sesti puhdas),

liuotettiin veteen. Liuosta käsitellään kuten esimerkissä 1, jolloin saadaan jauhe, jolla on halutut ominaisuudet.

Esimerkki 4

Käyttäen tunnettuja farmaseuttisia menettelytapoja valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät 450 mg esimerkkien 1-3 mukaisesti valmistettua suihkukuivattua tuotetta ja lisäksi

900 mg mannitolia

10 mg "Aerosil"200 (puhdistettu piidioksidi)

100 mg maiesitärkkelystä

10 mg magnesiumstearaattia

1 mg natriumsakkariinia

Keksinnön mukaisesti valmistetusta kuivajauheesta voidaan helposti valmistaa vesiliuos. Niinpä suun kautta annettavaksi sopiva liuos voidaan esimerkiksi aikaansaada liuottamalla 200 g esimerkin 1 mukaisesti valmistettua jauhetta veteen 1 litran tilavuuteen. Muita fysiologisesti hyväksyttäviä aineita voidaan lisätä, esimerkiksi halutun pH:n aikaansaamiseksi tai liuoksen maun parantamiseksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kiinteään vismuttipitoiseen seoksen valmistamiseksi, joka on kolloidaalisesti liukoinen veteen, tunnettu siitä, että suihkukuivataan kolloidaalista liuosta, joka sisältää vismuttisitraattia, ammoniakkia ja vettä, kun läsnä ei ole moniarvoista alkoholia, joka kolloidaalinen liuos sisältää edullisesti enintään 44 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia ja edullisesti 0,2-2 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että suihkukuivaus suoritetaan noin 200-220 °C:ssä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 0,3-1,2 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 0,9-1,1 g ammoniakkia vismuttisitraattigrammaa kohti.
5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 16-30 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 20-25 % (paino/tilavuus) vismuttisitraattia.
7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 2-33 % (paino/tilavuus) ammoniakkia.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 8-33 % (paino/tilavuus) ammoniakkia.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kolloidaalinen liuos sisältää 20-25 % (paino/tilavuus) ammoniakkia.

#### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en fast vismuthaltig komposition som är kolloidalt löslig i vatten, kännetecknat av att en kolloidal lösning innehållande vismutcitrat, ammoniak och vatten spraytorkas i frånvaro av en flervärd alkohol, vilken kolloidala lösning innehåller företrädesvis högst 44 % (vikt/volym) vismutcitrat och företrädesvis 0,2-2 g ammoniak per gram vismutcitrat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att spraytorkningen utföres vid ca 200-220 C.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 0,3-1,2 g ammoniak per gram vismutcitrat.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 0,9-1,1 g ammoniak per gram vismutcitrat.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 16-30 % (vikt/volym) vismutcitrat.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 20-25 % (vikt/volym) vismutcitrat.

7. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 2-33 % (vikt/volym) ammoniak.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 8-33 % (vikt/volym) ammoniak.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, kännetecknat av att den kolloidala lösningen innehåller 20-25 % (vikt/volym) ammoniak.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 750113 (A 61 K 9/14).