



PATENTE DE INVENCION

SPA - 2037

Clasificación: A61K

433908

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS,
SOLIDAS, CONTENIENDO BISMUTO.

Solicitante: GIST-BROCADES N.V., entidad holandesa, residente
en Wateringseweg 1, Delft, Holanda.-

La invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevas composiciones farmacéuticas sólidas.

5. Las nuevas composiciones farmacéuticas, obtenidas según el procedimiento de la invención, son prepa-



rados anti-ulcerosos, en forma sólida, que contienen bismuto.

5. Ya se conocen composiciones líquidas preparadas a partir de sales de bismuto, tales como citrato de bismuto o subnitrito de bismuto. Dichos preparados líquidos tienen el inconveniente de que resultan menos fáciles de almacenar y transportar que las composiciones sólidas. Los mismos no se pueden convertir fácilmente en un producto sólido eficaz, por ejemplo por simple calentamiento y secado.
10. Según la invención, una solución acuosa coloidal, que comprende cantidades eficaces de citrato de bismuto, amoníaco y un alcohol polihídrico, se convierte a una nueva composición farmacéutica en forma de un polvo seco, mediante secado por aspersion. El material líquido de partida contiene opcionalmente pepsina, un agente colorante tal como carmina, un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, de sodio o potasio) y un agente preservativo, tal como la mezcla de sales solubles de ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, vendida bajo el nombre comercial Nipacombin A. Con frecuencia, los preparados líquidos conocidos contienen líquidos volátiles, tales como etanol y cloroformo. Tales líquidos pueden estar presentes en el material de partida para el proceso
15. de la invención, en una cantidad no superior al 15%, pero
- 20.
- 25.



no tienen prácticamente ningún efecto sobre el proceso o sobre el producto obtenido. En términos generales, los preparados líquidos comercialmente disponibles que comprenden citrato de bismuto, amoniaco y un alcohol polihídrico, se pueden usar para llevar a cabo el proceso de la invención. No se sabe si el amoniaco y el alcohol polihídrico están presentes como tales en el líquido o si forman una nueva molécula o ion.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- El citrato de bismuto se puede emplear como tal o puede formarse in situ, por ejemplo, a partir de ácido cítrico y una sal de bismuto con un anión fisiológicamente aceptable. El líquido es más estable a un pH de 9 aproximadamente. Cuando el pH es considerablemente inferior o superior, se forma un precipitado. En especial, cuando el líquido se ha de almacenar durante cierto tiempo antes del secado por aspersión, se recomienda por lo tanto usar la cantidad adecuada de amoniaco e hidróxido de metal alcalino para alcanzar este pH. La cantidad de amoniaco deberá ser por lo menos la suficiente para mantener el bismuto en solución. Alcoholes polihídricos preferidos son los disacaridos, tales como sucrosa o maltosa. El hecho de que los preparados amoniales líquidos son solo estables dentro de una gama pH limitada y de que el pH puede llegar a ser demasiado bajo por pérdida de amoniaco, constituye otra desventaja de dichos preparados.



- El polvo seco según la invención se puede producir a partir del líquido en una unidad convencional de secado por aspersión. El material líquido de partida contiene adecuadamente entre 11 y 16 % de sólidos disueltos. La solución se precalienta preferiblemente a una temperatura de 60 a 65°C. El tiempo de calentamiento deberá ser tal que no tenga lugar ninguna reacción indeseada. Por ejemplo, cuando se emplea sucrosa, el tiempo de calentamiento no deberá exceder de 20 minutos con el fin de evitar la inversión. El producto sólido resultante del proceso según la invención, es muy higroscópico. Por lo tanto, se recomienda separar la humedad de la unidad de secado por aspersión mediante precalentamiento, por ejemplo durante 30 a 60 minutos con una temperatura de aire de entrada de unos 200 a 250°C y efectuar el secado con aire de un bajo contenido en humedad. Durante el proceso de secado, la temperatura del aire de entrada es preferiblemente de 150 a 260°C, siendo particularmente preferida una temperatura entre 170 y 190°C, y la temperatura de salida es de 50 a 110°C. Debe entenderse que el líquido deberá ser alimentado a la unidad a una velocidad tal que la capacidad evaporativa sea suficiente para formar un polvo seco.

- Los productos sólidos obtenidos por el proceso descrito son una característica de la invención. El



polvo se puede administrar oralmente como tal ó se puede disolver en agua para producir una solución degustable.

5. La invención incluye también dentro de su alcance composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para su administración oral, tales como cápsulas o tabletas, que contienen, como ingrediente activo, el preparado de bismuto seco terapéuticamente activo. Las composiciones pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables.
10. Las tabletas pueden formularse del modo usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lactosa o almidón, e incluir materiales de naturaleza lubricante. Las cápsulas hechas de materiales absorbibles, tal como gelatina, puede contener la sustancia activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido.
15. Las composiciones según la invención son terapéuticamente eficaces en el tratamiento de la úlcera péptica, incluyendo úlcera gástrica, duodenal y post-operativa y úlcera péptica asociada con la hernia hiatal. Las dosis diarias adecuadas para personas adultas corresponde a 450-1000 mg de Bi_2O_3 . La dosis para niños dependerá de su peso y edad y puede calcularse por métodos generalmente empleados en la práctica médica. La dosis
20. diaria para niños con menos de 10 años corresponderá a
- 25.



150-400 mg de Bi_2O_3 . Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación, tienen un contenido en bismuto equivalente a 50-250 mg de Bi_2O_3 .

El siguiente ejemplo ilustra el proceso de la invención.

5.

EJEMPLO I

Se preparan 1.500 litros de líquido a partir

de:

180,360 kg de citrato de bismuto

10. 118,279 l de amoníaco al 25%

7,125 kg de pepsina 1:10.000

23,700 kg de ácido cítrico anhidro

0,990 l de nacarato de carmina

8,051 l de glicerol

15. 330,000 kg de sucrosa

39,900 kg de hidróxido potásico

3,000 kg de Nipacombin A al 0,2%

8,700 l de cloroformo

94,050 l de etanol

20. y agua purificada para producir el volumen deseado.

La solución obtenida se diluye con agua hasta un contenido en sólidos de 12% y el líquido diluido se precalienta a 60-65°C durante 15 minutos. Una unidad de secado por aspersion, con una capacidad evaporativa de 10 kg/h, se precalienta durante 30 minutos con una

25.



temperatura del aire de entrada de 200°C. El líquido se alimenta a continuación al atomizador a una velocidad de 9 litros por hora, manteniéndose la temperatura del aire de entrada en 180°C, y se recoge el polvo seco formado.

5.

El siguiente ejemplo ilustra una composición farmacéutica según la invención.

EJEMPLO II

Usando las técnicas farmacéuticas conocidas, se preparan tabletas conteniendo 450 mg del producto seco por aspersion preparado según el ejemplo I:

10.

25 mg de Aerosil 200 (dióxido de silico purificado)

50 mg de almidón de maíz

5 mg de estearato de magnesio.

15.

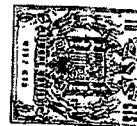
La invención incluye también dentro de su alcance, la preparación de una solución acuosa a partir del polvo seco. Por ejemplo, se puede obtener una solución, adecuada para administración oral, disolviendo 200 g del polvo, preparado según el ejemplo I, en agua a un volumen de 1 litro. Se puede añadir otras sustancias fisiológicamente aceptables, por ejemplo para producir un pH deseado o para mejorar el sabor de la solución.

20.

N O T A

25.

Descrita suficientemente la naturaleza del in-



- vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una
5. Solicitud de Patente, presentada en Sudáfrica, con fecha 18 de enero de 1.974, bajo el número 74 - 0385; acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,
10. sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS, SOLIDAS, CONTENIENDO BISMUTO; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas, sólidas, conteniendo bismuto, caracterizado porque comprende convertir una solución acuosa coloidal, que comprende cantidades eficaces de citrato de bismuto, amoniaco y un alcohol polihídrico,
20. en un polvo seco, mediante secado por aspersión.
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material líquido de partida contiene entre 11 y 16 % de sólidos disueltos.
25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el material líquido de partida



se precalienta a 60-65°C.

5. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque la unidad de secado por aspersión se precalienta y el secado se efectúa con aire de un bajo contenido en humedad.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la unidad de secado por aspersión se precalienta a 200 a 250°C.

10. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura del aire de entrada es del orden de 150 a 260°C.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la temperatura del aire de entrada es del orden de 170 a 190°C.

15. 8.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas, sólidas, conteniendo bismuto, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 26 MAYO 1975

GIST-BROCADES N.V.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández