



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 315 315**

⑮ Int. Cl.:

C01F 7/76 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01993583 .2**

⑯ Fecha de presentación : **07.11.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1351887**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

⑭ Título: **Procedimiento para la rehidratación de polvo de magaldrato.**

⑩ Prioridad: **08.11.2000 EP 00124194**

⑬ Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

⑭ Inventor/es: **Brüggemann, Juliane y**
Trösser, Heinrich

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

⑭ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 315 315 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la rehidratación de polvo de magaldrato.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y describe un nuevo procedimiento para la rehidratación de polvo de magaldrato.

10 Antecedentes de la técnica

El magaldrato se ha usado durante mucho tiempo como un producto antiácido (el magaldrato es la denominación común internacional para un antiácido a base de hidróxido de aluminio y magnesio). Los productos de antiácidos 15 comerciales se comercializan como comprimidos o en forma de suspensiones líquidas. Los comprimidos se producen habitualmente a partir de polvo de magaldrato, y las suspensiones líquidas a partir de gel de magaldrato. Si los productos de magaldrato se venden en forma de suspensiones líquidas, es difícil y costoso transportar el gel de magaldrato grandes distancias hasta el lugar de producción de las suspensiones líquidas. Las suspensiones también se 20 pueden producir a partir del polvo usado para la producción de comprimidos, pero este polvo no se puede rehidratar completamente, y la suspensión es arenosa y sedimenta considerablemente. Como se describe en el documento US-A-2.923.660, el magaldrato se produce habitualmente añadiendo una disolución de sal de magnesio a una disolución de aluminato de metal alcalino fuertemente alcalina. La sustancia recientemente precipitada está en forma de un gel o en una forma coloidal. Si la forma se seca para producir un polvo, se destruyen las propiedades coloidales que 25 estaban presentes en el gel precipitado recientemente. Si el polvo se coloca en agua, no se puede convertir completamente de nuevo en una forma hidratada o de gel. Para eliminar este defecto, el documento DE 2749789 propone añadir un coloide orgánico soluble al gel de magaldrato. Se afirma que el secado subsiguiente da como resultado un polvo de magaldrato rehidratable, que se convierte en la forma hidratada nuevamente después de mezclar con agua.

30 Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento simple para la rehidratación de polvo de magaldrato, en particular un procedimiento que no requiere adiciones de excipientes. Sorprendentemente, ahora se ha 35 encontrado que se puede obtener magaldrato en forma hidratada o en forma de gel a partir de polvo de magaldrato moliendo suspensiones acuosas de polvo de magaldrato. A este respecto, la adición de coloides orgánicos o inorgánicos es innecesaria. Las preparaciones obtenidas después de moler suspensiones acuosas de polvo de magaldrato tienen 40 propiedades ventajosas para su procesamiento posterior a suspensiones comerciales en relación con el comportamiento de sedimentación, distribución de las partículas y comportamiento del flujo, que son comparables con las de los geles de magaldrato recientemente precipitados. Las preparaciones obtenidas de esta manera se pueden procesar además sin dificultad hasta suspensiones líquidas comerciales. De este modo, se puede omitir el transporte complicado y costoso de geles de magaldrato recientemente precipitados hasta el lugar del procesamiento posterior a suspensiones líquidas comerciales.

45 Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de una preparación de magaldrato rehidratada, a partir de polvo de magaldrato, que comprende la etapa de moler una suspensión acuosa de polvo de magaldrato en un molino adecuado.

Las suspensiones acuosas de polvo de magaldrato empleadas según la invención contienen 10 a 40%, preferiblemente 50 18 a 22% (p/p) de polvo de magaldrato. Tales suspensiones se pueden obtener, por ejemplo, añadiendo con agitación polvo de magaldrato a agua. Si se desea, también es posible añadir un conservante tal como, por ejemplo, sulfato de plata, para el producto comercial final. Es posible emplear según la invención polvo de magaldrato comercial (por ejemplo producido como se describe al principio) de calidad variable. La molienda de la suspensión acuosa de polvo de magaldrato tiene lugar según la invención en molinos adecuados, mediante Ultraturrax o mediante ultrasónidos. Los molinos adecuados según la invención son, en particular, molinos de bolas de espacio anular. Los molinos 55 de bolas de espacio anular son conocidos por el experto. La velocidad de rotación del rotor, la anchura del espacio de la molienda, el nivel de las perlas y el diámetro de las perlas de la molienda, y el caudal de la suspensión, se pueden usar para influir sobre el resultado de la molienda.

60 Las preparaciones de magaldrato rehidratadas, obtenidas tras la molienda, se pueden procesar entonces adicionalmente a suspensiones líquidas comerciales. Para este fin, es posible añadir, por ejemplo, otros aditivos tales como saborizantes (por ejemplo, maltol como potenciador del sabor, y aromatizantes), agentes que previenen la floculación, espesantes (por ejemplo celulosa), conservantes (por ejemplo sulfato de plata y gluconato de clorhexidina) y edulcorantes (por ejemplo ciclamato de sodio). Se ha observado que las preparaciones de magaldrato rehidratadas, obtenidas 65 mediante el procedimiento de la invención, son estables durante el almacenamiento e, incluso después de un período prolongado, no se observa floculación ni asociación.

ES 2 315 315 T3

Por lo tanto, la invención se refiere además a un procedimiento para la producción de suspensiones líquidas que comprenden magaldrato para uso como fármacos, que comprende las etapas de

- 5 a) producir una preparación de magaldrato rehidratada a partir de polvo de magaldrato moliendo una suspensión acuosa de polvo de magaldrato en un molino adecuado
- 10 b) mezclar la preparación de magaldrato rehidratada, obtenida en a), con al menos un aditivo o una disolución adecuada de un aditivo, en el que el aditivo se selecciona del grupo de saborizantes, agentes que previenen la floculación, espesantes, conservantes y edulcorantes.

10 Ejemplos

Producción de preparaciones rehidratadas a partir de polvo de magaldrato

15 Se empleó polvo de magaldrato de la siguiente calidad:

magaldrato R = polvo de magaldrato (USP), micronizado;
magaldrato LD = polvo de magaldrato (USP), molido;
20 magaldrato HD = polvo de magaldrato (USP), molido.

El magaldrato LD y HD difieren en la densidad aparente. El magaldrato R, LD y HD se pueden obtener, por ejemplo, de Reheis, Dublín, Irlanda.

25

Métodos analíticos

1) Medición de la viscosidad de las preparaciones rehidratadas de la invención

30

Todas las mediciones se llevaron a cabo en un reómetro AR 1000 de TA Instruments.

Caudal de ensayo 585 s⁻¹

35

Duración de la prueba 5 minutos

Temperatura de la prueba 20°C

40 Evaluación a 585 s⁻¹

40

Sistema de medida: plato/cono 4 cm 2°

2) Medición de la distribución de partículas de las preparaciones rehidratadas de la invención

45

Método: análisis del tamaño de partículas SYMTATHEC HELOS.

Ejemplo 1

50

Alrededor de 20% de magaldrato R en MS12

Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 12

55

Motor 3 KW; espacio de molienda 6,5 mm; tamiz 0,3 mm, espacio de separación 0,05 mm

Bolas de óxido de circonio 0,8 mm, llenado con perlas: 60%

60 Velocidad circunferencial: 13 m/s

Amperaje: 2A

Temperatura del producto en la entrada: 23°C; temperatura del producto en la salida: 19,5-22°C

65

Se dispersaron 800 g de polvo de magaldrato (magaldrato R) con 4200 g de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhídrico es alrededor de 14% (p/p). La dispersión se transporta en el molino por medio de una bomba, y se muele.

ES 2 315 315 T3

Viscosidades a diversos caudales

7 kg/h	92 mPa.s
10 kg/h	69 mPa.s
20 kg/h	48 mPa.s

Distribución de las partículas antes de la molienda y con una producción de 10 kg

Muestra	X10	X50	X90	X98
Dispersión	1,78 m	6,18 μm	13,72 μm	19,56 μm
10 kg/h	1,52 μm	3,71 μm	8,49 μm	13,39 μm

Ejemplo 2

Alrededor de 20% de magaldrato HD en MS12

Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 12

Motor 3 KW; espacio de la molienda 6,5 mm; tamiz 0,3 mm, espacio de separación 0,05 mm

Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm, llenado con las bolas 60%

Velocidad circunferencial: 13 m/s

Amperaje: 2A

Temperatura del producto a la entrada: 23°C; temperatura del producto a la salida: 25°C

Producción: 12 kg/h

Se dispersaron 890 g de polvo de magaldrato HD con 3120 g de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 19% (p/p). La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba, y se muele.

Viscosidad: 159 mPa.s

Partículas antes de la molienda: $\times 50 = 19,32 \times 98 = 85,25$

Después de la molienda: $\times 50 = 3,41 \times 98 = 16,44$

Ejemplo 3

Alrededor de 20% de magaldrato LD en MS12

Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 12

Motor 3 KW; espacio de la molienda 6,5 mm; tamiz 0,3 mm, espacio de separación 0,05 mm

Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm, llenado con las bolas 60%

Velocidad circunferencial: 13 m/s

Amperaje: 2A

Temperatura del producto a la entrada: 23°C; temperatura del producto a la salida: 25°C

Producción: 12 kg/h

ES 2 315 315 T3

Se dispersaron 890 g de polvo de magaldrato LD con 3120 g de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 19% (p/p). La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba, y se muele.

5 Viscosidad: 195 mPa.s

Partículas antes de la molienda: $x 50 = 19,32 \times 98 = 85,25$

10 Despues de la molienda: $x 50 = 2,95 \times 98 = 17,25$

Ejemplo 4

Alrededor de 20% de magaldrato R en MS32

15 Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 32

Motor 30 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,2 mm, espacio de separación 0,1 mm

20 Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm,

Llenado con las bolas 70%, producción 78 kg/h

Llenado con las bolas 60%, producción 105 kg/h

25 Velocidad circunferencial: 13 m/s

Amperaje: 22A

30 Temperatura del producto a la entrada: 24,8°; temperatura del producto a la salida: 20,8°C

35 Se dispersaron 23,9 kg de polvo de magaldrato R con 76,1 kg de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 20% (p/p). Para conservar el gel bruto, se añadieron 1,65 g de sulfato de plata. La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba, y se muele.

Distribución de partículas

40 Producción	x10	x50	x90	x98
78 kg/h	1,34 μm	3,12 μm	6,51 μm	9,42 μm
105 kg/h	1,43 μm	3,31 μm	6,77 μm	9,72 μm

50 Viscosidad de la preparación obtenida con una producción de 105 kg/h (llenado con las bolas 60%/producción 105 kg) = 118 mPa.s

Ejemplo 5

Alrededor de 20% de magaldrato R/magaldrato LD 2:1 en MS32

55 Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 32

Motor 22 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,2 mm, espacio de separación 0,1 mm

60 Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm,

Llenado con las bolas 60%; producción: véase la tabla

Velocidad circunferencial: 12,6 m/s

65 Amperaje: 25A

Temperatura del producto a la entrada: 21°; temperatura del producto a la salida: 20°C

ES 2 315 315 T3

Se dispersaron 24 kg de polvo de magaldrato R y 12 kg de polvo de magaldrato LD con 114 kg de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 20% (p/p). Para conservar el gel bruto, se añaden 2,175 g de sulfato de plata. La dispersión se transporta al molino por medio de una bomba (NL 15A), y se muele.

Muestra	Viscosidad mPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
No molida		2,1	5,6	21,2	51,5
130 kg/h	129	1,4	3,4	7,3	18
180 kg/h	105	1,5	3,5	7,6	21,5
120 kg/h	97	1,5	3,5	7,8	21,5
200 kg/h	66	1,6	3,6	8,5	25,5

20 Ejemplo 6

Alrededor de 20% de magaldrato R/magaldrato LD 1:1 en MS32

25 Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 32

Motor 22 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,2 mm, espacio de separación 0,1 mm

Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm,

30 Llenado con las bolas 60%; producción 240 kg/h

Velocidad circunferencial: 12,6 m/s

Amperaje: 25A

35 Temperatura del producto a la entrada: 21°; temperatura del producto a la salida: 22°C

Presión de alimentación: 0 Pa

40 Se dispersaron 36 kg de polvo de magaldrato R y 36 kg de polvo de magaldrato LD con 228 kg de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 20% (p/p). Para conservar el gel bruto, se añaden 5,46 g de sulfato de plata. La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba (NL 15A), y se muele.

Producción	X10	X50	X90	X100
240 kg/h	1,5 μm	4,1 μm	10,5 μm	30,5 μm

Viscosidad: 83 mPa.s

55 Ejemplo 7

Alrededor de 20% de magaldrato R/magaldrato LD 1:1 en MS50

60 Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 50

Motor 45 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,3 mm, espacio de separación 0,3 mm

Bolas: vidrio 0,75 mm-1,0 mm,

65 Llenado con las bolas: véase la tabla, producción: véase la tabla

ES 2 315 315 T3

Velocidad circunferencial: 12,8 m/s

Amperaje: medio 30 A

5 Temperatura del producto a la entrada: alrededor de 21°; temperatura del producto a la salida: media 20°C

10 Se dispersaron 70 kg de polvo de magaldrato R y 70 kg de polvo de magaldrato LD con 460 kg de agua desmineralizada. La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba (NL30A), y se muele. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 20% (p/p).

Muestra	Llenado con las bolas	Producción (kg/h)	Viscosidad MPa.s	Partículas (Nm) X10/X50/X90/X100
1	55%	600	73	1,5/4,2/12,3/43,5
1/2 (experi- mento de 15 min.)	55%	600	66	1,5/4,1/11,8/36,5
2	60%	600	27	1,7/7,0/27,4/61,5
3	45%	600	32	1,7/4,9/12,2/30,5
4	50%	640	53	1,6/4,4/10,7/25,5
5	50%	528	64	1,6/4,2/10,2/25,5
6	55%	440	122	1,4/3,7/9,1/25,5
7	55%	650	73	1,5/4,1/10,8/30,5
8	55%	500	107	1,5/3,8/9,1/21,5
9 (después de parar)	55%	500	93	1,5/4,0/10,6/36,5
Producto comercial			67	2,2/5,0/10,0/36,5

40 Ejemplo 8

Alrededor de 30% de magaldrato R en MS32

45 Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBall MS 32

Motor 22 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,2 mm, espacio de separación 0,1 mm

Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm,

50 Llenado con las bolas 60%; producción: véase la tabla

Velocidad circunferencial: 12,6 m/s

Amperaje: 25A

55 Temperatura del producto a la entrada: 21°; temperatura del producto a la salida: 25°C

60 Se dispersaron 54,4 kg de polvo de magaldrato R con 100 kg de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 30%. Para conservar el gel bruto, se añaden 4,19 g de sulfato de plata. La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba (NL 15A), y se muele.

ES 2 315 315 T3

Muestra	Viscosidad MPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
No molida		2	5	11	37
250 kg/h	337	1,6	3,7	8,1	26
325 kg/h	246	1,6	3,8	8,2	26

Ejemplo 9

15 Alrededor de 30% de magaldrato R/magaldrato LD 2:1 en MS32

Molienda en un molino de bolas de espacio anular CoBaA MS 32

20 Motor 22 KW; espacio de la molienda 7 mm; tamiz 0,2 mm, espacio de separación 0,1 mm

Bolas de silicato de zirconio 0,8 mm-1,0 mm,

Llenado con las bolas 60%; producción: véase la tabla

25 Velocidad circunferencial: 12,6 m/s

Amperaje: 25A

30 Temperatura del producto a la entrada: 21°; temperatura del producto a la salida: 24°C

35 Se dispersaron 33 kg de polvo de magaldrato R y 16 kg de polvo de magaldrato LD con 90 kg de agua desmineralizada. La concentración de magaldrato anhidro es alrededor de 30% (p/p). Para conservar el gel bruto, se añaden 3,766 g de sulfato de plata. La dispersión se transporta al interior del molino por medio de una bomba (NL 15A), y se muele.

Muestra	Viscosidad MPa.s	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	X100 (μm)
460 kg/h	265	1,62	3,78	8,66	30,5
350 kg/h	359	1,60	3,71	8,36	30,6

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una preparación de magaldrato rehidratada a partir de polvo de magaldrato, que comprende la etapa de moler una suspensión acuosa de polvo de magaldrato en un molino adecuado.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la rehidratación de polvo de magaldrato no requiere la adición de excipientes.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que no se añaden coloides orgánicos ni inorgánicos.
4. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que la suspensión acuosa de polvo de magaldrato se obtiene añadiendo con agitación polvo de magaldrato a agua.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que se añade un conservante.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el conservante es sulfato de plata.
7. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que se emplea una suspensión acuosa con 10 a 40% (p/p) de polvo de magaldrato.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que se emplea una suspensión acuosa con 18 a 22% (p/p) de polvo de magaldrato.
9. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que el molino es un molino de bolas de espacio anular.
10. Un procedimiento para la producción de suspensiones líquidas que comprenden magaldrato para uso como fármacos, que comprende las etapas de
 - a. producir una preparación de magaldrato rehidratada a partir de polvo de magaldrato moliendo una suspensión acuosa de polvo de magaldrato en un molino adecuado, y
 - b. mezclar la preparación de magaldrato rehidratada, obtenida en a., con al menos un aditivo o una disolución adecuada de un aditivo, en el que el aditivo se selecciona del grupo de saborizantes, agentes que previenen la floculación, espesantes, conservantes y edulcorantes.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que, en la etapa a., no se añaden coloides orgánicos ni inorgánicos.

40

45

50

55

60

65