



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223968

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 01 B 33/26//
A 61 K 33/12

(22) Přihlášeno 03 09 79
(21) (PV 5978-79)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 22 06 79
(5890/79) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 25 02 83

(45) Vydáno 15 12 85

(72) Autor vynálezu . SCHULTHESS ADRIAN dr., BEGNINS, FARINE JEAN-CLAUDE dr.,
EYSINS (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu LABORATOIRES OM SOCIÉTÉ ANONYME, MEYRIN (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby syntetického hydratovaného hlinitokřemičitanu hořečnatého

1

Vynález se týká způsobu výroby syntetického hydratovaného hlinitokřemičitanu hořečnatého.

Syntetické hydratované hlinitokřemičitany hořečnaté jsou známe a známe jsou rovněž způsoby jejich výroby. Uvedené křemičitany mají použití zejména v lékařství. Z hlediska vhodnosti použití jsou v podstatě důležitá tato kritéria: pokud možná co největší měrný povrch, dobrý účinek proti kyselinám a velká absorpční mohutnost.

Způsob předmětné výroby křemičitanu hořečnatého a hlinitého je například popsán v britském patentu č. 1 385 158.

Způsob výroby křemičitanů hořečnatých a hlinitých pro použití v lékařství jsou dále popsány v následující patentové literatuře: Zveřejněná japonská patentová přihláška číslo 618/59 (japonský patent č. 252 030) odpovídající popisu US patentu č. 2 970 889, popis britského patentu č. 834 934 a popis západoněmeckého patentu č. 1 061 754, zveřejněná japonská patentová přihláška č. 514/59 (japonský patent č. 252 032), zveřejněná japonská patentová přihláška č. 23163/61 (japonský patent č. 296 410) odpovídající popisu US patentu číslo 3 032 394 a zveřejněná japonská patentová přihláška č. 7719/67 (japonský patent č. 501 644). Křemičitan hořečnatý a hlinitý připravený těmito známými technikami má strukturu monomerního siloxanu nebo strukturu siloxanu o polymeračním stupni přibližně 2 až 10. Odpovídá polymeračnímu stupni kyseliny křemičité v křemičitanu sodném použitým jako výchozí produkt.

Naproti tomu způsob podle vynálezu je velmi jednoduše aplikovatelný a poskytuje výrobky, které mají při vynikající snášenlivosti vysokou schopnost neutralizační, vynikající adsorpční schopnost a velmi dobrou dispergační schopnost, jak vyplývá z dále uvedené tabulky 1.

Předmětem vynálezu je způsob výroby syntetického hydratovaného hlinitokřemičitanu hořečnatého sestávajícího v podstatě hmotnostně z 47 až 57 % kysličníku křemičitého, 9 až 11 % kysličníku hlinitého, 3 až 5 % kysličníku hořečnatého, 1 až 3 % kysličníku vápenatého a až do 5 % kysličníku sodného, přičemž zbytek tvoří voda, počítáno analyticky.

Jeho složení je srovnatelné se složením přírodních jííl druhu polygorskittů. Má tu výhodu, že je to syntetický produkt chemicky a fyzikálně přesně definovaný. Jedná se totiž o mineralogické složení a nikoliv o fyzikální směs křemičitanu hořečnatého a křemičitanu hlinitého.

Tento amorfni stav se projevuje tím, že zde neexistuje organizovaná struktura v krystalové mřížce a dává difrakční spektrum paprsků X bez jakýchkoliv charakteristických pruhů.

Uvedený křemičitan hořečnatý a hlinitý se způsobem podle vynálezu vyrábí tak, že se do vodného roztoku obsahujícího odpovídající množství síranu hořečnatého a síranu hlinitého přidává za míchání druhý vodný roztok obsahující křemičitan sodný a hydroxid sodný, načež se přidá vodný roztok obsahující odpovídající množství chloridu vápenatého za pokračujícího míchání, vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje a vysuší při teplotě nepřesahující 100 °C, nebo se místo vodného roztoku chloridu vápenatého používá při výrobním postupu a k promývání vápená voda.

V dalším budou podrobněji popsány formy provádění způsobu podle vynálezu za pomoci příkladů, které však vynález nijak neomezuji. Koncentrace kapalných výchozích látek jsou uvedeny v hmotnostních procentech.

V nádrži o obsahu 1 000 litrů z nerezavějící oceli se rozpustí 30,76 kg síranu hořečnatého farmaceutické jakosti (Pharmacopée française, 8. vydání, 1965, str. 665) ve 100 litrech vlažné vyčištěné vody za udržování teploty v rozmezí 30 až 40 °C. Musí se dosáhnout úplného rozpuštění.

Potom se kapalina zfiltruje, aby se získal zcela čirý roztok, bez jakýchkoliv nečistot. K získanému roztoku se přidá 97,5 litrů (tj. 125 kg) vodného roztoku síranu hlinitého farmaceutické jakosti, obsahujícího 8 % kysličníku hlinitého. Vše se zhomogenizuje intenzivním mícháním za udržování teploty mezi 30 a 40 °C.

Dále se připraví druhý roztok smícháním 182 kg křemičitanu sodného obsahujícího 27,5 % kysličníku křemičitého a předem zfiltrovaného, 25 litrů (tj. 37 kg) louhu sodného farmaceutické jakosti, obsahujícího 48 % hydroxidu sodného ve 100 litrech vyčištěné vody.

Za mírného míchání se přidá druhý roztok k prvnímu za pomalého zahřívání až na 60 až 65 °C.

Dále se rozpustí 7,8 kg farmaceutického (Pharmacopée française 8. vyd. 1965, str. 223) krystalického chloridu vápenatého v 10 litrech vlažné vyčištěné vody. Jakmile se látka rozpustí, kapalina se zfiltruje, aby se získal zcela čirý roztok, který se potom pomalu přidává ke směsi, jež se udržuje za intenzivního míchání, během asi jedné hodiny, až se získá homogenní směs o hodnotě pH blízké 9, přičemž se pH zjišťuje zhruba každých 10 minut. Takto získaná sraženina se odfiltruje na tlakovém filtru nebo na rotačním filtru za sníženého tlaku, potom se důkladně promyje vodou po dobu asi 14 hodin.

Rychlost míchání během srážení má vliv na fyzikální strukturu produktu. Dodrží-li se teplota, lze získat produkt s dobrými fyzikálně chemickými vlastnostmi.

Sraženina se potom velmi mírně suší při teplotě pokud možno nejnižší a v každém případě nižší než 100 °C, a to tak, aby obsahovala asi 28 až 32 % vody vztaheno na její hmotnost.

Bylo zjištěno, že vápník lze přidávat místo ve formě chloridu vápenatého rovněž s vodami použitými v postupu výroby a při promývání. Jako příklad pro použití 10 000 l vápené vody s obsahem vápenatého iontu asi 0,01 % se získá obsah 1,4 % kysličníku vápenatého v konečném produktu počítáno analyticky.

Produkt získaný podle některé z obou uvedených postupů se potom rozmělní postupným rozpouštěním kladivovým mlýnem.

Takto se získá výtěžek asi 95 kg jemného prášku s následujícím analytickým složením: 51 % SiO_2 , 10 % Al_2O_3 , 4 % MgO , 2 % CaO a 1 % NaO .

Rozmělnování se provádí s výhodou tak, že 99 % prášku projde sítí 100 μm (ASTM 140) a 95 % projde sítí 63 μm (ASTM 215).

Vodná suspenze 5 g prášku v 50 ml destilované vody má pH 8 až 10, zatímco kalcinací při 800 °C nastává ztráta hmotnosti zhruba 28 až 32 %.

Získaný práškový produkt má velmi značný měrný povrch, dobrý účinek proti kyselině a velkou adsorpční mohutnost, což způsobuje, že tento produkt je vhodný zejména pro farmaceutické použití proti žaludečním a střevním potížím. Výrobek lze používat samotný jako léčivo nebo ho lze upravovat do všech požadovaných forem, jež jsou samy o sobě pro takové použití. Křemičitan hořečnatý a hlinitý vyráběný způsobem podle tohoto vynálezu lze obvyklými způsoby upravovat za pomoci aditiv, jako jsou pojiva, činidla zvyšující viskozitu, želatinační látky, činidla zabráňující pění, jako je polydimetylsiloxan (dimeticone, DCI), aromatické látky a podobné látky, čímž se získává ve formě tablet, prášku, granulí anebo přípravku ve formě gelu.

Jednou formou přípravy, vhodnou zejména pro orální podávání, je forma vodného gelu, který lze vyrábět přidáním obvyklých látek pro tvorbu gelu, jako například karboxymethylcelulózy a aromatických látek, a přidání asi 30 % křemičitanu hořečnatého a hlinitého vyráběného způsobem podle vynálezu.

Dále bude uveden podrobnější příklad výroby takového gelu.

Výroba přípravku podle vynálezu ve formě gelu

Základní látky pro dávku 300 kg

Křemičitan hořečnatý a hlinitý podle vynálezu	90,0 kg
Sacharóza	32,0 kg
Natriumkarboxymethylcelulóza	1,5 kg
Konzervační činidla	0,5 kg
Aromatická směs	33,0 kg
Etanol	1,2 kg
Demineralizovaná voda do (q.s.p.)	300 kg

Výroba se provádí v nádobě opatřené míchadlem a homogenizátorem. Sacharóza se rozpustí za míchání ve 160 litrech demineralizované vody. Po filtraci se přidají konzervační činidla a obsah nádoby se zahřeje k varu během 5 minut. Po ochlazení se přidá karboxymethylcelulóza a míchá se až se získá dokonalá disperze. Potom se přidá křemičitan hořečnatý a hlinitý vyráběný způsobem podle vynálezu, zahřeje se na 90 °C během 1 hodiny a míchání se udržuje po dobu 30 minut. Takto se získá gel, který se balí do jednodávkových sáčků nebo do lahviček, přičemž obvyklé dávkování je 10 až 60 g gelu denně pro dospělého člověka.

Jak již bylo uvedeno, křemičitan hořečnatý a hlinitý vyráběný způsobem podle vynálezu může být v jiných formách přípravků, zejména pak ve formě tabletek, prášku a granulí.

Terapeutický účinek výrobku podle vynálezu je dán jeho fyzikálně chemickými vlastnostmi, to jest (1) velmi značným měrným povrchem, který se projevuje léčivým účinkem podobným solím vizmutitým používaným v léčivech, (2) dobrý účinek proti kyselině, to jest rychlý neutralizační účinek a možnost prolongačního ústoje, (3) velká adsorpční mohutnost.

Tyto fyzikálně chemické vlastnosti, srovnatelné s vlastnostmi známých obchodních produktů, jsou uvedeny v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

Označení	Měrný povrch m^2/g	Neutralizační mohutnost ml HCl 0,1N/g	Adsorpční mohutnost při 37 °C mg metylenové modři/g	Disperzní mohutnost %
1. Křemičitan hořečnatý a hlinitý podle vynálezu	410	85	109	92
2. Komerční produkt (křemičitan hořečnatý a hlinitý, přírodní, prášek)	94	42	107	74
3. Komerční produkt obsahující vizmut (prášek)	5	6	25	45

Jak lze konstatovat, jsou fyzikálně chemické vlastnosti směsi podle vynálezu lepší než ostatních zkoumaných látek.

Kromě toho byly provedeny zkoušky (in vitro) neutralizačního účinku a ústojné mohutnosti v prostředí žaludečních šťáv.

Podle Schnekenburgera je látka účinná proti kyselině dobrým žaludečním neutralizátorem, je-li reakční doba k dosažení pH = 3,0 kratší než jedna minuta a trvá-li účinek, to jest doba, po kterou pH zůstává nad 3,0, alespoň 45 minut. Tento účinek se označuje též jako "ústojný účinek".

Zkouškami se ukázalo, že počáteční zvýšení pH na 3,0 je u sloučenin podle vynálezu při koncentraci přibližně 3 g velmi rychlé. Mezi 7 jinými zkoušenými látkami (obchodními výrobky) toliko u jedné nastává zvýšení pH na 3,0 za méně než jednu minutu. Doba, po kterou účinek trvá u sloučeniny podle vynálezu, je srovnatelná s dobou trvání účinku produktu 2 v tabulce 1. Ústojný účinek ostatních použitých výrobků je zřetelně méně dobrý.

Na základě dříve uvedených výhodných vlastností může se výrobek podle vynálezu uplatňovat v následujících případech:

Patologie žaludku: gastritis, žaludeční a duodenální vředy, ezofagitida s refluxem, hiatální kýla, pálení žáhy v těhotenství, hyperchlorhydrie, dyspepsie s meteorismem.

Patologie střev: průjemy všeho původu u dospělých a dětí, kvašení ve střevech, příznaky koliky s kvašením.

Vzhledem ke své slabé toxicitě lze produkt podle vynálezu používat v pediatrii.

Zkoušky toxicity

Zkoušky akutní, subakutní a chronické toxicity u krysa a psů, 3krát p. o., prokazují výbornou snášenlivost produktu. Nebyl zjištěn žádný toxický účinek ani při zvýšených dávkách.

Farmakologické vlastnosti:

Pro kontrolu farmakologických vlastností produktu byly provedeny zkoušky ochranných vlastností proti experimentálním vředům vyvolaným hyperglucidním režimem.

40 krysích samců Spragne-Dawley, 350 až 380 g hmotnosti, rozdělených do 4 skupin po 10 zvířatech, bylo vystaveno glukózovému režimu. Jedenáctého dne byla zvířata usmrcena a vyňaty žaludky. Jícnová část byla podvázána, žaludky byly vyprázdněny, naříznuty podélně s malým zakřivením a dány na korkovou desku. Každý žaludek byl ohodnocen číslem 1 až 3: (0) bez vředy, (1) jeden až dva vředy, (2) tři nebo čtyři vředy a (3) více než 4 vředy.

T a b u l k a 2

	Počet krys	Číslo hodnocení žaludků				Průměr hodnocení	% krys majících vřed	Index ^{x)} ulcerace
		0	1	2	3			
Slepý pokus	10	0	1	0	9	2,8	100	280
Sloučenina 2 z tabulky 1	9	0	6	1	2	1,56	100	156
Sloučenina podle vynálezu (gel)	10	8	2	0	0	0,2	20	4
Sloučenina podle vynálezu (prášek)	9	5	4	0	0	0,44	44	196

x)
$$\frac{\text{součet vyhodnocení} \times \% \text{ žaludků vykazujících vřed}}{\text{počet zvířet}}$$

Závěr: Na základě testování vředů vyvolaných glukózou na krysách se sloučenina podle vynálezu (gel) ukázala být mnohem účinnější než výrobek vzatý za standard (sloučenina 2 z tabulky 1) a poněkud aktivnější než účinná látka suspendovaná v destilované vodě.

Výhodné vlastnosti zjištěné při shora uvedených testech prováděných na zvířatech byly potvrzeny klinickými testy. Výrobek podle vynálezu rychle účinkuje na bolesti žaludku a pálení žáhy, má pozoruhodný účinek na vředy, gastritis a ezofagitidu. Výrobek je velmi dobře pacienty snášen.

Klinické testy

V klinické farmakologii byla prováděna měření pH žaludečních šťáv Heidelbergovou kapslí s nepřetržitou telemetrickou registrací.

Bylo vyšetřeno 11 pacientů trpících různými žaludečními potížemi.

Průměrná bazální hodnota pH byla 1,16.

Po podání 10 g gelu bylo maximální pH v průměru 4,6.

Čas měřený po dosažení maximálního pH byl průměrně 5,7 minut.

Průměrná doba trvání účinku až do návratu k bazálnímu pH byla 29,6 minut.

5 klinických testů provedených na 171 případech svědčí o terapeutické výhodě produktu podle vynálezu.

69 pacientů trpících různými žaludečními chorobami (dvanácterníkový vřed, žaludeční vřed, gastritis, ezofagitida, dyspepsie) bylo léčeno 2 až 3 měsíce výrobkem podle vynálezu ve formě gelu, v množství 4 až 6 sáčků po 10 g gelu denně.

Účinek produktu je rychlý na bolest a pálení žáhy. Pozoruhodný je účinek na vředy, gastritidy a ezofagitidu. Výrobek je velmi dobře snášen a jeho chuť je přijatelná.

Jiná skupina 40 pacientů trpících rozličnými žaludečními potížemi byla léčena 3 až 4 sáčky po 10 g gelu podle vynálezu denně po dobu 30 dní.

Výsledky poukazují na vynikající a dobrý účinek dosažený v 75 % případů. Toliko 10 % (4 případy) bylo hodnoceno jako bez výsledku.

Zlepšení je zvlášť zjevné u takových symptomů, jako je pálení žáhy, nadýmání a bolesti. Snášenlivost je vynikající.

20 případů průjmů vzniklých z různých příčin bylo léčeno stejnými dávkami po dobu 14 dnů.

Výsledky jsou dobré v 80 % případů a žádné v 10 % případů. Snášenlivost je výborná. Z 16 pacientů, kteří se vyjádřili, 13 jich hodnotilo produkt lépe než dosavadní léčiva a 3 se vyslovili, že má stejnou hodnotu a účinek.

Ve čtvrté skupině (ošetřeno 16 případů) byly zjištěny tyto výsledky: 13 výborných, 2 dobré, 1 nulový. Produkt je hodnocen jako vynikající, jak pro svůj účinek, tak i pro svou snášenlivost. Jeho chuť je nemocnými pacienty kladně hodnocena. Celkově posuzuje nemocný tento produkt tak, že předčí dosavadní analogická léčiva.

26 pacientů bylo léčeno po indikaci žaludeční nemoci. Bylo získáno 15 výborných výsledků, 9 dobrých a 2 průměrné výsledky. Selhání léčiva nebylo zjištěno. Subjektivní úleva bolestí je velmi rychlá: 8,4 minut po podání v průměru z 26 případů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby syntetického hydratovaného hlinitokřemičitanu hořečnatého sestávající v podstatě hmotnostně z 47 až 57 % kysličníku křemičitého, 9 až 11 % kysličníku hořečnatého, 1 až 3 % kysličníku vápenatého a až do 5 % kysličníku sodného, přičemž zbytek tvoří voda, počítáno analyticky, vyznačující se tím, že se k vodnému roztoku obsahujícímu odpovídající množství síranu hořečnatého a síranu hlinitého přidává za míchání druhý vodný roztok obsahující křemičitan sodný a hydroxid sodný, načež se přidá vodný roztok obsahující odpovídající množství chloridu vápenatého za pokračujícího míchání, vzniklá sraženina se od-

filtruje, promyje a vysuší při teplotě nepřesahující 100 °C, nebo se místo vodného roztoku chloridu vápenatého používá při postupu výroby a k promývání vápenné vody.