



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229 973

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 11 01 82
(21) PV 203-82

(51) Int. Cl.³
A 61 K 33/06

(40) Zveřejněno 25 11 83
(45) Vydáno 01 02 86

(75)
Autor vynálezu

KUBEC FRANTIŠEK RNDr.,
ZAPLETAL JIŘÍ PhMr., OPAVA

(54)

Způsob přípravy fyziologický nezávadné směsi hydroxidu
hlinitého a hydroxidu hořečnatého

Účelem vynálezu je technologické zjednodušení výroby směsi hydroxidu hlinitého a hořečnatého použitelné jako antacida v suspenzní formě. Úprava technologického postupu spočívá v tom, že kysličník hořečnatý není hydratován vodou s nutností následného odstředění a promytí, ale že hydratace probíhá roztokem sorbitolu ve vodě a glycerinu ve finální farmaceutické výrobě.

Vynález se týká způsobu přípravy směsi hydroxidů hořečnatého a hlinitého, která s roztokem 0,1 N kyseliny chlorovodíkové reaguje za snížení hodnoty pH reakční směsi, vycházejíce ze síranu hlinitého, kysličníku hořečnatého, uhličitanu alkalického kovu a/anebo hydrouhličitanu alkalického kovu.

K přípravě antacidních preparátů se nejčastěji používá hydroxidu hlinitého ve směsi s hydroxidem hořečnatým. Uvedená směs nebo její finální galenická forma se musí při teplotě 37°C rozpouštět v prostředí 0,1 N kyseliny chlorovodíkové za současného snížení hodnoty pH reakční směsi.

Směs obou výše uvedených hydroxidů pro terapeutické použití musí mimo jiné splňovat i podmínku, že obsahuje jen omezené množství cizích iontů, jako jsou např. Na^+ , NH_4^+ , K^+ , Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} . Jako suspenze ve vodě může směs reagovat neutrálně až mírně alkalicky.

Za použití současně dostupných technologií se taková směs dá připravit smícháním hydroxidu hlinitého koloidního, připraveného reakcí hlinité soli v roztoku s alkalickým uhličitanem a/anebo hydrouhličitanem alkalického kovu a promytím vzniklého gelu až do snížení koncentrace rozpustných solí na předepsanou hodnotu. Příprava hydroxidu hořečnatého vyžadovala hydrataci kysličníku hořečnatého po dobu 48 hodin s následným odstředěním. Nebo se vychází z roztoku hořečnaté soli, která se obdobně jako při přípravě hydroxidu hlinitého srazí uhličitanem alkalického kovu případně hydroxidem alkalického kovu. Gelovitá sraženina se poté promývá vodou až do odstranění rozpustných solí a následuje odstředění. Vlastní galenická forma se připraví tak, že se obě složky, gel hydroxidu hlinitého a gel hydroxidu hořečnatého, zhomogenizují s ostatními pomocnými látkami a po kontrole se směs adjustuje.

Výše uvedený fakt, že manipulace s hydroxidem hlinitým a hydroxidem hořečnatým vyžaduje více reakčních zařízení a musí se odstřeďovat, je odstraněn tak, že ze stejných výchozích surovin se technologií podle vynálezu připraví produkt stejné kvality při menším počtu technologických operací, které jsou jednodušší.

Způsob přípravy směsi hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého je následující :

Ve vhodném technologickém zařízení, opatřeném míchadlem se připraví vhodný roztok síranu hlinitého a po úplném rozpuštění se zfiltruje. Srážecím činidlem je roztok uhličitanu alkalického kovu, hydrouhličitanu alkalického kovu nebo jejich směs. Sraženina vzniklého hydroxidu hlinitého je koloidního charakteru a je rozpustná silně v kyselinách. Po dobu přípravy hydroxidu hlinitého je třeba reakční směs neustále promíchávat. Reakce probíhá bez nároků na kontrolu obsluhou, přidáním příslušného množství srážecího činidla. Teplotu reakční směsi není třeba upravovat ani zahříváním ani chlazením. Po ukončení reakce se vzniklá reakční směs zfiltruje na vhodném zařízení. Sraženina hydroxidu hlinitého se promývá vodou, odpovídající svou kvalitou požadavkům platného lékopisu, až do odstranění rozpustných solí, tvořených ionty sodnými, hlinitými, síranovými a chloridovými na příslušnou normou povolenou koncentraci. Takto připravený gel hydroxidu hlinitého se zkontroluje dle příslušné normy. Vyhovující produkt se použije k přípravě antacidní směsi.

V pomocném zařízení, nádrži s duplikátorem s možností vyhřívání parou se připraví roztok sorbitolu ve směsi glycerinu a vody. V případě použití pevného sorbitolu se obsah nádrže ohřeje na teplotu asi 80°C a po úplném rozpuštění sorbitolu a homogenizaci se roztok nechá vychladnout na teplotu 20 - 30°C. Do vhodného homogenizačního zařízení, opatřeného planetovým míchadlem, dispergátorem a koloidním mlýnem se k roztoku sorbitolu přidá příslušné množství kysličníku hořečnatého. Celý obsah se dokonale zhomogenizuje. Z hlediska rychlosti hydratace kysličníku hořečnatého je lépe provádět homogenizaci za teploty kolem 50°C. Po ukončení homogenizace se vzniklá suspenze přečerpá do příslušného velkoobjemového zásobníku, opatřeného míchadlem. Do homogenizačního zařízení se nyní našaržuje přísluš-

né množství gelu hydroxidu hlinitého, přidá roztok sorbitolu ve vodě a glycerinu a směs se zhomogenizuje. Hotový produkt se rovněž přečerpá do příslušného velkoobjemového zásobníku. Homogenizaci gelu hydroxidu hlinitého je možno opakovat podle množství výchozí suroviny. Pomocné látky, vyplývající z formulace vyráběného přípravku, se v příslušném množství homogenizují v posledním podílu homogenizátu gelu hydroxidu hlinitého. Mezi homogenizační zařízení a velkoobjemový zásobník je zařazen průtokový koloidní mlýn. Teplota roztoku sorbitolu ve vodě a v glycerinu se musí pohybovat mezi 20 až 30°C. Ve velkoobjemovém zásobníku se průběžně homogenizují jednotlivé podíly přicházející z homogenizátoru. Po napuštění posledního podílu suspenze gelu hydroxidu hlinitého se celý obsah velkoobjemového zásobníku dokonale promíchá. Produkt vyhovující příslušné normě je možno adjustovat. Takto připravený antacidní preparát je z hlediska normy pro hodnocení přípravku Anacid srovnatelný ve všech normou předepsaných parametrech. Tři nejdůležitější parametry uvedené v normě jsou neutralizační mohutnost, která má činit minimálně 25,0 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na 1 g přípravku; obsah hydroxidu hořečnatého má činit 1,7 - 2,1 %; přípravek musí být mikrobiologicky nezávadný.

Předmět vynálezu je dále objasněn na konkrétním příkladu, bez porušení obecné platnosti výše uvedeného postupu.

Příklad 1 : Složení antacidního preparátu

aluminium oxidatum koloid.	3,80	hmotnostních %
magnesium oxidatum laeve	2,00	- " -
acidum sorbicum	0,08	- " -
glycerinum	10,00	- " -
methylparabenum	0,09	- " -
sorbitolum	6,36	- " -
aqua demineralisata	ad 100,00 ml	

Příklad 1 : Postup

Do vodného homogenizačního zařízení se nařazuje část roztoku sorbitolu ve vodě a glycerinu a kysličník hořečnatý. Obsah se dokonale zhomogenizuje a přečerpá se do velkoobjemového zásobníku opatřeného vhodným míchadlem. K dalšímu podílu roztoku sorbitolu ve vodě a glycerinu se přidá příslušné množství gelu hydroxidu hlinitého a po homogenizaci se napustí do velkoobjemového zásobníku. Množství pomocných látek vyplývajících z formulace vyrábě-

běného přípravku se přidá k poslednímu podílu homogenizátu gelu hydroxidu hlinitého a po homogenizaci se rovněž přidá k podílům shromažďovaným ve velkoobjemovém zásobníku, jehož obsah se průběžně míchá. Mezi homogenizačním zařízením a velkoobjemovým zásobníkem je průtočný koloidní mlýn, zpracovávající každý podíl homogenizátu napouštěného do velkoobjemového zásobníku. Homogenní suspenze vyhovující parametrům příslušné normy se adjustuje. H_0 dnocení modelového vzorku připraveného výše uvedenou technologií.

H_0 dnocení modelového vzorku připraveného výše uvedeným postupem bylo provedeno podle platné normy pro hodnocení přípravku Anacid /neutralizační mohutnost, obsah hydroxidu hořečnatého, mikrobiologická nezávadnost/. Dále byl modelový vzorek srovnáván se vzorkem přípravku Anacid odebraného z běžné výroby, metodou pH-statické titrace při pH 3,5. pH-statická titrace byla zvolená pro ozřejmění dynamických vlastností antacidního preparátu, tento parametr uvedená norma nepostihuje. Sestava pro měření pH-statických titrací byla připravena vhodným zapojením těchto přístrojů a součástí. Modulová stavebnice M 100 firmy Mikrotechna Praha, Potentiograph E 536/1, Dosimat E 535/4, byretová jednotka E 552, kombinovaná elektroda skleněná a kalomelová EA 121 vše od firmy Metrohm Herisau. Odměrný roztok kyseliny chlorovodíkové 0,1 N.

Postup zkoušky : Asi 0,5 g přesně antacidního přípravku se odváží diferenčně do 100 ml kádinky, přidá se 50 ml převařené destilované vody a dokonale se rozmíchá. Po 5 minutách se odečte výchozí hodnota pH a uvede se příslušná sestava přístrojů v činnosti. Zaznamená se závislost objemu přidávaného odměrného roztoku kyseliny chlorovodíkové na čase. Titrace se pokládá za ukončenou, nenastane-li minimální objemový přírůstek /asi 0,01 ml/ v průběhu 10 minut.

Na grafech číslo 1 až 4 jsou znázorněny průběhy křivek, získaných uvedenou metodou pH-statické titrace.

Graf č. 1. Současně vyráběný porovnatelný přípravek
/Anacid - čerstvě vyrobený/

Graf č. 2. Přípravek zhotovený dle uvedeného postupu
/čerstvě vyrobený/

Graf č. 3. Současně vyráběný porovnatelný přípravek
/Anacid - šarže stará 3 měsíce/

Graf č. 4. Přípravek zhotovený dle uvedeného postupu

/šarže stará 3 měsíce, laboratorní teplota/

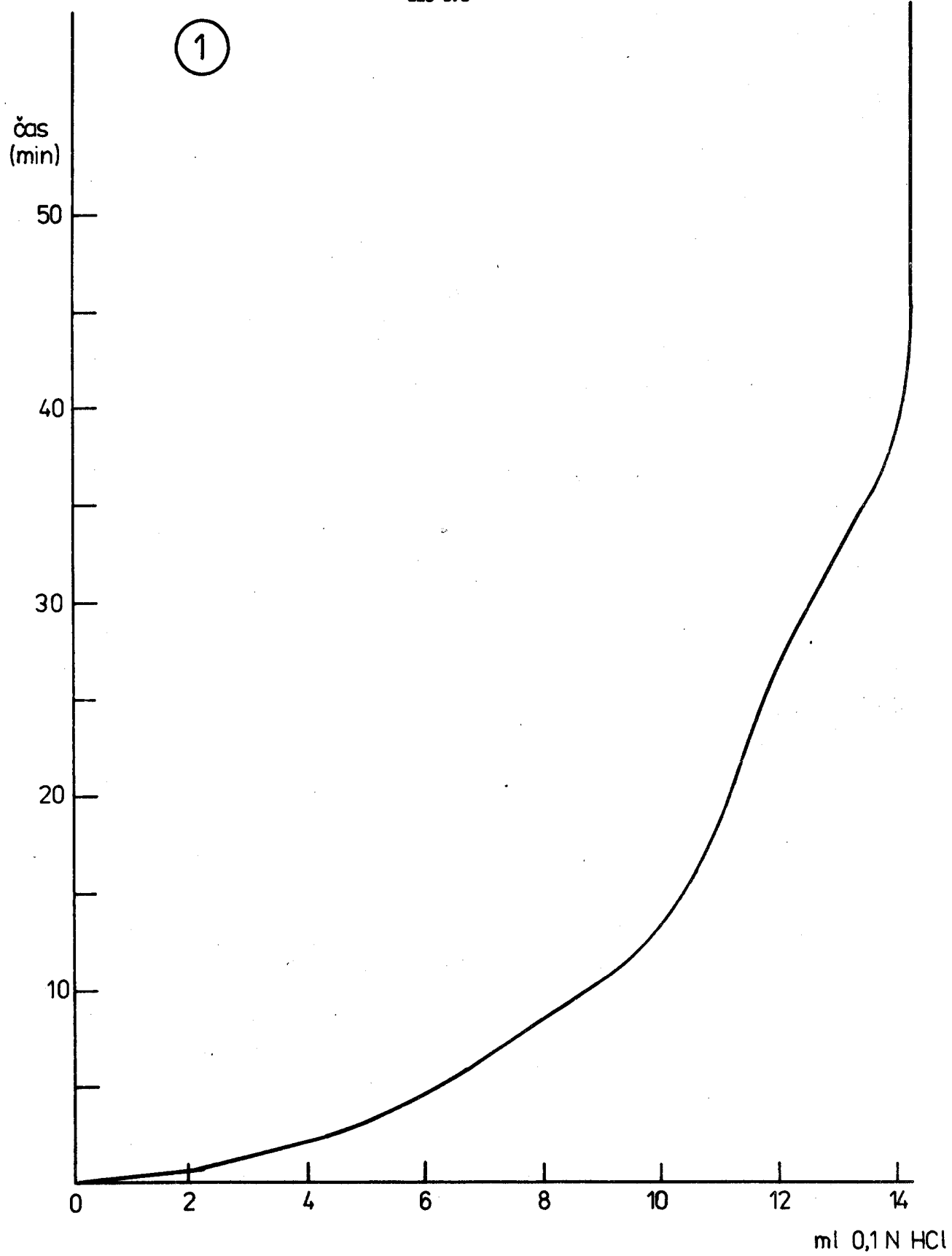
Porovnáním křivek na grafech číslo 1 až 4, lze dojít k závěru, že přípravek Anacid lze vyrábět bez nutnosti přípravy hydroxidu hořečnatého koloidního hydratací ve vodě zvlášť, ale že je možné výrobu Anacidu realizovat tak, že kysličník hořečnatý se hydratuje podle předmětu vynálezu až ve finálním farmaceutickém zpracování bez újmy na kvalitě přípravku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

229 973

1. Způsob přípravy fyziologicky nezávadné směsi hydroxidů hlinitého a hydroxidu hořečnatého, která s roztokem kyseliny chlorovodíkové reaguje za snížení hodnoty pH reakční směsi, vyznačující se tím, že se roztok síranu hlinitého sráží uhličitanem a /anebo hydrouhličitanem alkalického kovu za vzniku koloidního gelu hydroxidu hlinitého, jehož získaná sraženina se promývá vodou až do odstranění rozpustných solí a potom se homogenizuje v roztoku sorbitolu ve vodě a glycerínu s pomocnými látkami a smíchá se se zvlášť připravenou homogenní suspenzí hydratovaného kysličníku hořečnatého v roztoku sorbitolu ve vodě a glycerínu.
2. Způsob přípravy podle bodu 1., vyznačující se tím, že hydratace kysličníku hořečnatého v roztoku sorbitolu ve vodě a glycerínu se provádí při teplotě 20 až 100°C.
3. Způsob přípravy podle bodů 1. a 2., vyznačující se tím, že čas potřebný k hydrataci kysličníku hořečnatého je nepřímě úměrný teplotě roztoku sorbitolu ve vodě a glycerínu.

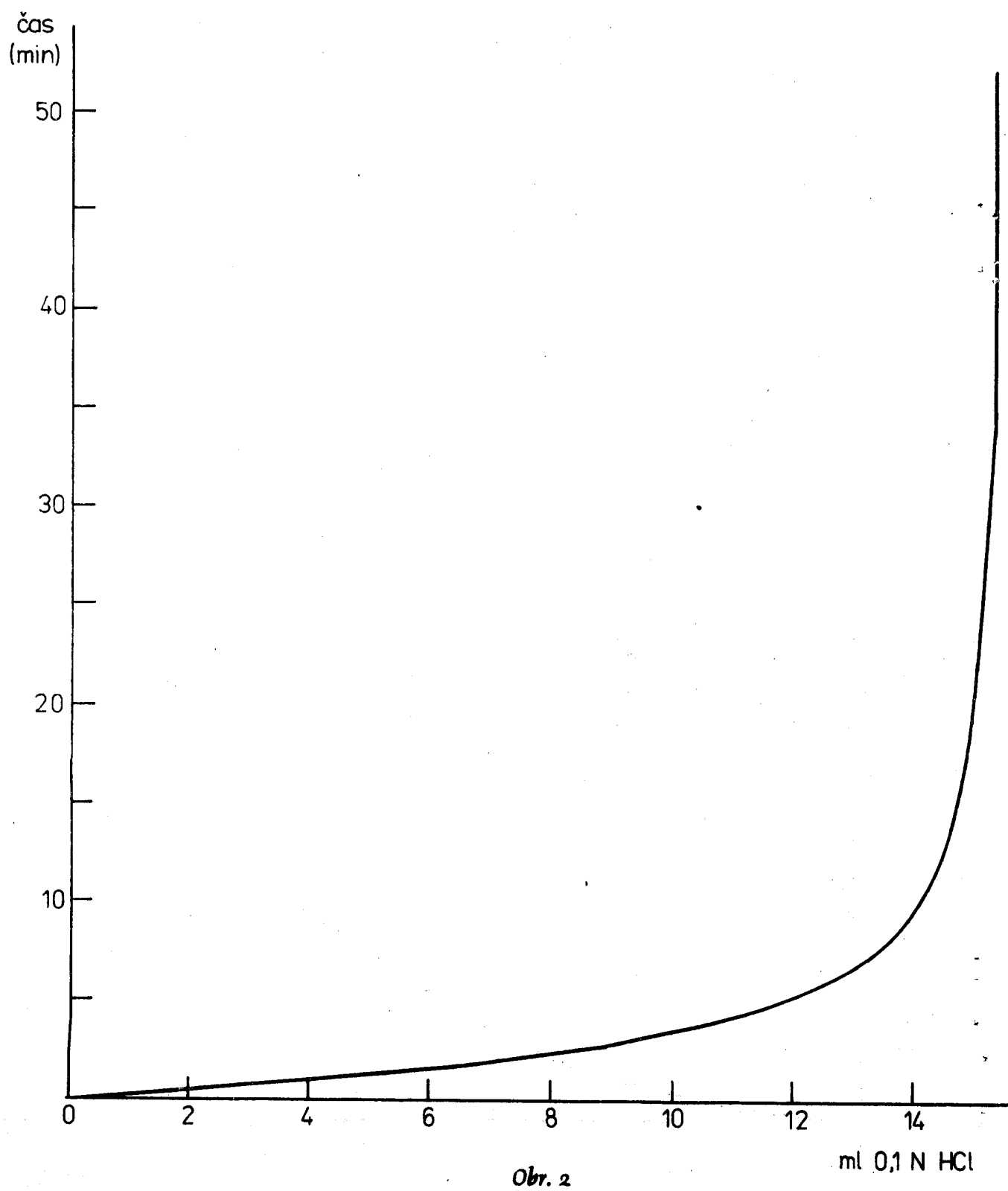
4. vykresy



Obr. 1

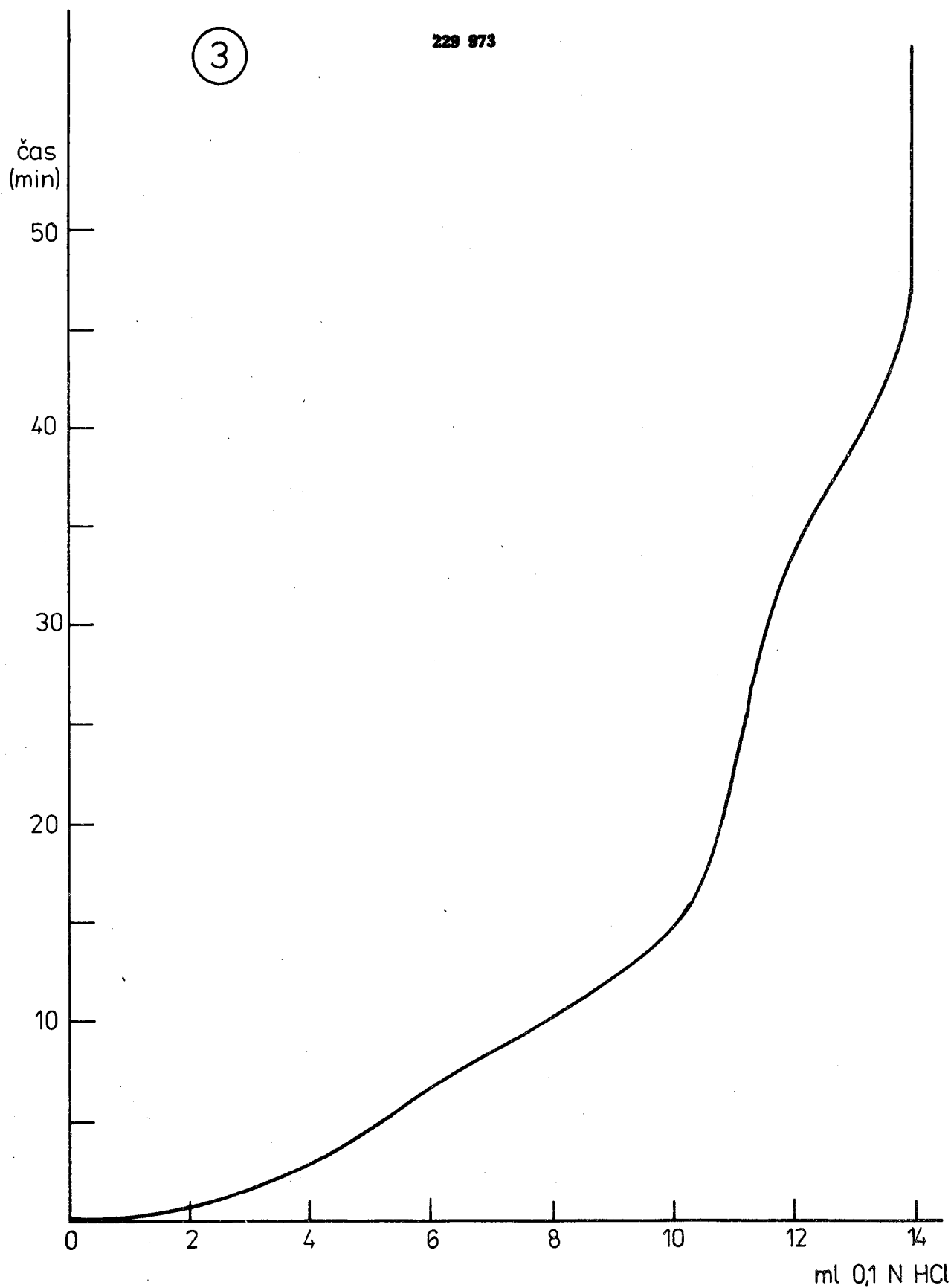
2

229 973



3

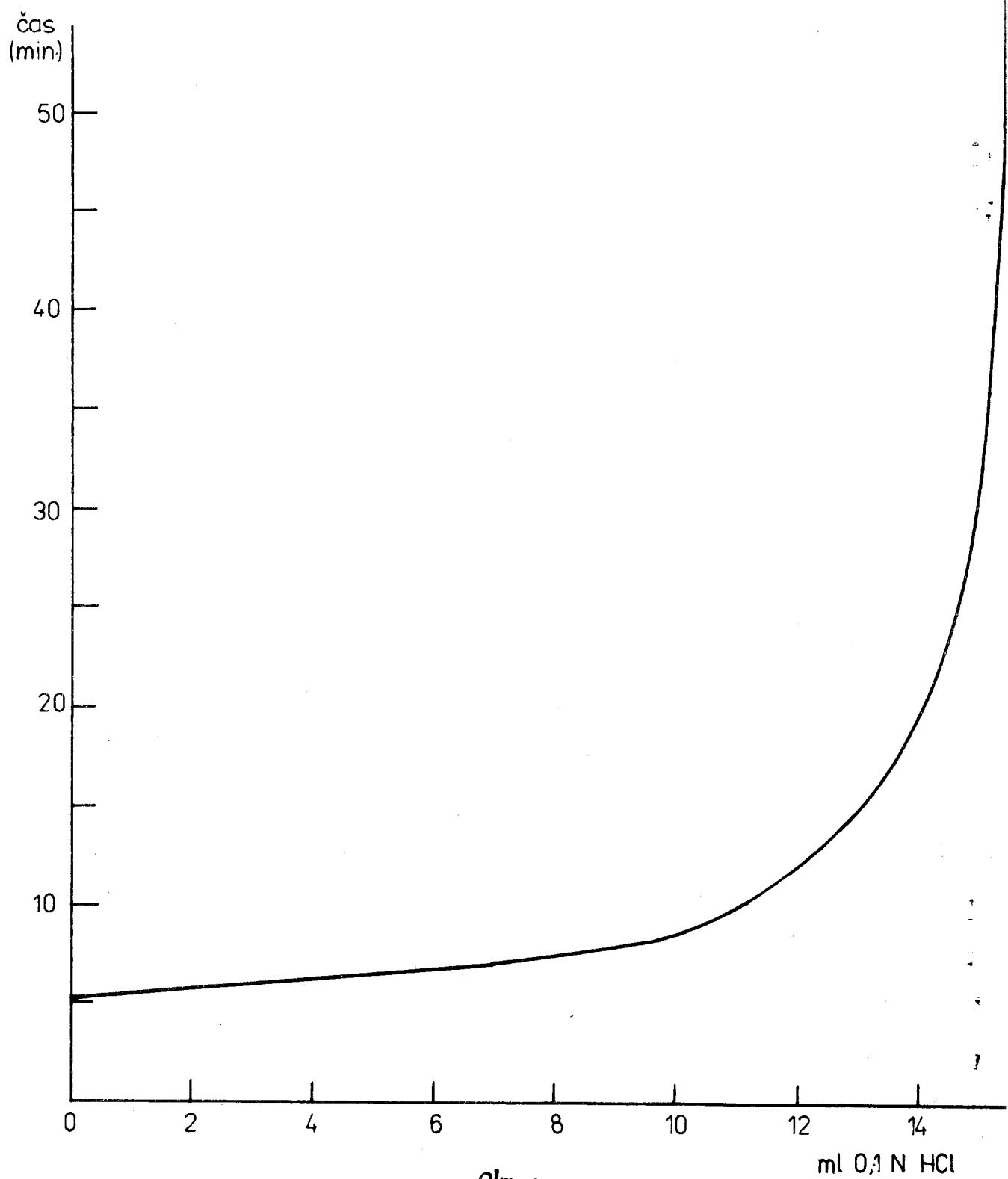
229 973



Obr. 3

4

229 973



Obr. 4