



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1585 06

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 33/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

in der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K/ 2299 678
(31) P3019032.0

(22) 14.05.81
(32) 19.05.80

(44) 19.01.83
(33) DE

(71) GOEDECKE AG, BERLIN-WEST;WB;
(72) KNECHT, ADOLF,DR.;SCHNEIDER, MICHAEL,DR.;DE;
(73) GOEDECKE AG, BERLIN(WEST), WB
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ANTACIDEN WIRKSTOFFES AUF MAGNESIUM-ALUMINIUMHYDROXID-BASIS

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antaciden Wirkstoffes auf Magnesium-Aluminiumhydroxid-Basis für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen sowie von Hyperazidität. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Wirkstoffes, welcher außer Aluminium und Magnesium keine weiteren Kationen aufweist und im trockenen Zustand auch nach längerer Lagerung seine säurebindende Pufferkapazität nicht verliert und welcher eine außergewöhnliche Langzeitwirkung hat, ohne daß während irgend eines Zeitraumes der Behandlung die ideale Pufferzone zwischen etwa pH 3 und pH 5 verlassen wird. Erfindungsgemäß wird der neue Wirkstoff in der Weise hergestellt, daß man Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid im Atomverhältnis 1:1 bis 3:1 (Mg:Al) mit der wäßrigen Lösung von Aluminiumsulfat umsetzt, bis der pH-Wert den Bereich zwischen 4,0 und 8,0 erreicht hat, worauf wasserlösliche Bestandteile in an sich bekannter Weise aus dem Gemisch entfernt werden und dieses isoliert und gewünschtenfalls getrocknet wird.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8

1
- 2 -

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antaciden Wirkstoffes auf Magnesium-Aluminiumhydroxid-Basis. Die erfindungsgemäß hergestellten Wirkstoffe werden angewandt bei der Bekämpfung von Magen- und Darmerkrankungen sowie bei Hyperazidität.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aluminium- und Magnesiumhydroxide, insbesondere in Gelform, haben sich als wirksame Antacida bei der Behandlung von Magenübersäuerung und Ulcera erwiesen.

Die Herstellung eines praktisch brauchbaren Antacidums auf der Basis Aluminium-Magnesiumhydroxid stößt jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, da sich die verschiedensten Einflüsse negativ auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit auswirken. Ein Überschuß (in physiologischem Sinne) von Magnesiumhydroxid verursacht zum Beispiel nicht nur ein rasches Ansteigen des pH-Wertes des Magensaftes über den Neutralpunkt und induziert so einen Reboundeffekt, d. h. erst recht übermäßige Säureproduktion, sondern ist auch Ursache einer starken laxativen Wirkung. Ein Überschuß von Aluminiumhydroxid bewirkt hingegen meistens eine unerwünschte Obstipation.

Bei den üblichen Fällungsmethoden werden zudem Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, angewandt, deren Kationen sich aus den voluminösen Gelen durch Auswaschen nicht vollständig entfernen lassen und demzufolge ebenfalls unerwünschte Eigenwirkungen entfalten.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - 3 -

Insbesondere Natriumionen dürfen beim Vorliegen von Bluthochdruck, Nieren- und Herzerkrankungen aber keinesfalls vorhanden sein.

Wegen der Schädlichkeit der Natriumionen ist in der US-PS 4 105 579 angestrebt worden, Aluminiumhydroxid-Gel durch Fällung von Aluminiumsalzen mit einer wäßrigen Magnesiumcarbonatlösung und anschließende Filtration in reiner Form zu gewinnen. Man erhält dadurch zwar ein Natrium-freies Aluminiumhydroxid-Gel, jedoch ist dies aus den obengenannten Gründen nicht unmittelbar als Antacidum verwendbar, sondern muß noch mit einem Anteil an Magnesiumhydroxid vermischt werden.

In der DE-PS 2 327 768 wird als Fällungsmittel für Aluminiumhydroxid wäßriges Ammoniak verwendet. Das Verfahren löst das Problem jedoch nur scheinbar, da Ammoniumionen ebenfalls physiologisch unerwünscht sind und vom Gel ebenso wie Alkaliionen hartnäckig festgehalten werden.

Wie aus der DE-PS 1 617 277 (Spalte 2, Zeilen 55 - 63) weiter bekannt ist, ist es außerordentlich schwierig, Aluminium- und Magnesiumhydroxidgele zu trocknen, ohne daß sie einen wesentlichen Teil ihrer säurebindenden Aktivität verlieren. Für Aluminiumhydroxidgele wird dieser Nachteil sogar als charakteristisch bezeichnet.

Gemäß US-PS 3 239 416 ist bereits versucht worden, ein basisches Aluminiumchlorid $\sqrt{Al_2(OH)_2Cl_4}$ bzw. $Al_2(OH)_5Cl$ mit entsprechenden untoxischen Erdalkaliverbindungen umzusetzen. Hierbei ist jedoch wegen der Besetzung des Aluminiumkomplexes mit Hydroxylgruppen eine Quervernetzung im Endprodukt nur noch partiell möglich. Dementsprechend wird eine gel-

229967 8

3
- 4 -

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

artige Fällung, ein sogenanntes Gogel erhalten, das von den Eigenschaften des erfindungsgemäß erhaltenen Endproduktes erheblich abweicht und das außerdem durch mehrfaches Waschen umständlich von den unerwünschten Chloridionen befreit werden muß. Im übrigen wird zur Erzielung eines geeigneten pH-Wertes zur Umsetzung bei diesem Verfahren meistens der Zusatz von Na_2CO_3 bzw. NaHCO_3 erforderlich.

Ein ähnlicher, an der Aufgabenlösung vorbeigehender Vorschlag ist in CA 1975, 83, 84853e gemacht worden. Auch hier wird vorhydrolysiertes und in seiner Reaktionsfähigkeit eingeschränktes multibasisches Aluminiumsulfat mit Magnesiumhydroxid versetzt. Durch die Hydrolyse mit Natriumhydrogencarbonat werden unerwünschte Natriumionen eingeschleppt, die aus dem entstehenden Gel kaum mehr zu entfernen sind.

In der US-PS 4 105 579 wird ein Verfahren zur Herstellung eines mehr oder weniger reinen Aluminiumhydroxids durch Fällung aus Aluminiumchloridlösungen (alternativ auch Nitrat und Sulfat) mittels Erdalkalicarbonat beschrieben, wodurch unerwünschte Carbonatanteile ins Endprodukt gelangen.

Ziel der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines antaciden Wirkstoffes, welcher außer Aluminium und Magnesium keine weiteren Kationen aufweist und im trockenen Zustand auch nach längerer Lagerung seine säurebindende Pufferkapazität nicht verliert und welcher eine außergewöhnliche Langzeitwirkung hat, ohne daß während irgend eines Zeitraumes der Behandlung die ideale Pufferzone zwischen etwa pH 3 und pH 5 verlassen wird.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8

4
- 4 -

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes Fällungsmittel aufzufinden, das im Magnesium-Aluminiumhydroxid-Niederschlag keine störenden Kationen zurückläßt.

Die Aufgabe läßt sich überraschend dadurch lösen, daß man festes Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid als Fällungsmittel für Aluminiumhydroxid aus einer Lösung von Aluminiumsulfat $[\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3]$ in Wasser verwendet und das erhaltene Produkt nach Entfernung wasserlöslicher Bestandteile in an sich bekannter Weise isoliert und gewünschtenfalls trocknet. Die Ausgangsprodukte sollten hierbei im Atomverhältnis (Mg : Al) von 1 : 1 bis 3 : 1, bevorzugt 1,3 : 1 bis 2 : 1, eingesetzt werden. Die Fällungsreaktion ist dann beendet, wenn das Reaktionsgemisch einen pH-Wert zwischen 4,0 und 8,0 erreicht hat. Bevorzugt ist der Bereich zwischen pH 5,0 und pH 7,0.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung eines antaciden Wirkstoffs auf Magnesium-Aluminiumhydroxidbasis, dadurch gekennzeichnet, daß man Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid im Atomverhältnis von 1 : 1 bis 3 : 1 (Mg : Al) mit der wäßrigen Lösung von Aluminiumsulfat umsetzt, bis der pH-Wert des Gemisches den Bereich zwischen 4,0 und 8,0 erreicht hat, worauf wasserlösliche Bestandteile in an sich bekannter Weise aus dem Gemisch entfernt werden und dieses isoliert und gewünschtenfalls getrocknet wird.

Nach Abtrennung der leicht wasserlöslichen Bestandteile erhält man ein Produkt mit folgenden Eigenschaften:

16. MRZ. 1982 * 996839

229967 8

5
- 6 -

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

1. Das Atomverhältnis Aluminium : Magnesium liegt zwischen 0,5 : 1 und 7 : 1, bevorzugt zwischen 1 : 1 und 6 : 1.
2. Der pH-Wert einer wäßrigen Suspension liegt zwischen 5,5 und 9,0, bevorzugt zwischen 6,0 und 8,5.
3. Eine Dosis des erfindungsgemäß hergestellten Produktes mit 20 mMol Aluminium erreicht bei der Bestimmung des Säurebindungsvermögens nach K. Schaub (Pharm. Act. Helv. 38 S. 16, 1963) bereits nach 1 Minute den pH-Wert von 3,5. In den allermeisten Fällen steigt der pH-Wert nicht über 4,5. In allen Fällen liegt er unterhalb 5,0 und bleibt trotz Zugabe von künstlichem Magensaft (nach Schaub) mindestens 120 Minuten, in vielen Fällen bis zu 160 Minuten oberhalb von pH 3,0.
4. Der erhaltene Wirkstoff enthält ausschließlich die in den Ausgangsprodukten enthaltenen physiologisch verträglichen Kationen und als Anionen ausschließlich Sulfat- und Hydroxylionen und eignet sich dadurch auch zur hochdosierten Antacida-Therapie.

Erfindungsgemäß ist es gelungen, mit einfachsten Mitteln und ohne fremde Zusätze einen antacid hochwirksamen Wirkstoff herzustellen, der nach heutiger Kenntnis ein ideales Wirkungsprofil aufweist.

Er besitzt insbesondere folgende, von einem idealen Antacidum heute zu fordernde Eigenschaften und ist daher dem bekannten Stand der Technik überlegen:

1. Die Wirkung setzt sofort ein, ohne daß es wegen Überschreitung der zulässigen Grenze von pH 5 zu einer erhöhten Magensäuresekretion und einem Rebound-Effekt kommt.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 6
- 7 -

2. Die Pufferung des Magensaftes innerhalb des engen Idealbereiches von pH 3 bis pH 5 hält mindestens 2 Stunden an.
3. Das Antacidum vermindert die Pepsin-Aktivität, ohne die jedoch völlig zu inhibieren.
4. Das Antacidum hat keine schädlichen Nebenwirkungen, da Magnesium- und Aluminiumionen in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander stehen und unerwünschte Kationen wie Natrium, Calcium, Ammonium, Wismut etc. und Anionen wie Chlorid, Carbonat etc. nicht vorhanden sind.
5. Das Antacidum bindet auch Gallensäuren, die bei der Entstehung der hämorrhagischen Gastritis und des Ulkus eine Rolle spielen.
6. Der Wirkstoff ist stabil, behält seine Pufferkapazität auch in getrockneter Form über lange Zeit und schmeckt völlig neutral.
7. In Antacida-Suspensionen dieses Wirkstoffs ist wegen des optimalen pH-Bereichs eine Konservierung zur Vermeidung mikrobiellen Wachstums sicher möglich.
8. Das Antacidum fällt, im Gegensatz zu den bekannten Gelen als gut filtrier- oder zentrifugierbares Pulver an, das sich sehr gut weiterverarbeiten läßt.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren führt zu einem Hydroxidgemisch bzw. Hydroxid/Oxidgemisch, bei dem die starke Basizität des Magnesiumhydroxid- bzw. Oxid-Anteils durch das aus der Lösung ausgefällte Aluminiumhydroxid-Gel zunächst verdeckt wird, so daß diese erst allmählich zur Wirkung kommt.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8

- 7 -
- 8 -

Dies führt zu einer bisher nicht erreichten Abflachung der pH-Kurve des Magensaftes, welche für die bekannten Hydroxidmischungen kurz nach der Applikation stets ein deutliches Maximum über pH 5 aufweist, im vorliegenden Fall jedoch sehr flach und durchweg unterhalb pH 5 verläuft.

Eine genaue chemische Analyse der Struktur des erfindungsgemäßen antaciden Wirkstoffs ist bisher nicht durchgeführt worden. Es wird aber davon ausgegangen, daß das Sulfation aufgrund seiner Zweiwertigkeit Brücken und somit möglicherweise schwerer lösliche basische Mischsalze bildet, die einen mehr oder weniger großen Anteil des Sulfat-Anions fest gebunden enthalten, jedoch physiologisch völlig unbedenklich sind. Ob dieser Anionen-Anteil für die hervorragenden physiologischen Eigenschaften des erfindungsgemäß hergestellten Antacidums mitverantwortlich ist oder ob diese vorwiegend auf der heterogenen Fällungsmethode und einer sich hierdurch möglicherweise ergebenden Abschirmung des basischen Magnesiumhydroxids durch Aluminiumhydroxid bzw. durch dessen Mischsalze beruhen, ist noch nicht geklärt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß der Sulfatgehalt auch die physikalischen Eigenschaften, wie z. B. die gute Filtrierbarkeit, positiv beeinflusst.

Es muß beachtet werden, daß das ideale Atomverhältnis von Aluminium zu Magnesium von den Ausgangsmaterialien abhängt. Bei zu großem Aluminiumsalz-Überschuß kann das Magnesiumhydroxid völlig aufgelöst werden; zumindest ist dann die Ausbeute an antacidem Wirkstoff gering, und es bildet sich ein so feiner Niederschlag, daß dessen Abtrennung schwierig wird. Bei zu großem Magnesiumhydroxid- bzw. -oxid-Überschuß erreicht man zwar eine gut abtrennbare Fällung, das Produkt nimmt aber dann mehr und mehr die unerwünschten Eigenschaften des reinen Magnesiumhydroxids an und

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8

8
- 9 -

die Kinetik des Säurebindungsvermögens (nach Schaub) verschlechtert sich. Bei Beginn der Behandlung tritt dann deutlich ein pH-Maximum oberhalb pH 5 auf, das für Magnesiumhydroxid bzw. -oxid typisch ist.

Das Atomverhältnis im antaciden Endprodukt wird von dem quantitativen Atomverhältnis Aluminium : Magnesium in den Ausgangsmaterialien bestimmt. Durch Wahl eines bestimmten Atomverhältnisses läßt sich im antaciden Endprodukt sehr einfach ein Atomverhältnis Aluminium : Magnesium innerhalb des bevorzugten Bereiches von 0,5 : 1 und 7 : 1 einstellen. Die Korngröße des eingesetzten Magnesiumhydroxids bzw. Magnesiumoxids liegt vorzugsweise zwischen 10 und 50 μm .

Auch die verwendeten Wassermengen haben Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften des antaciden Produktes. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Konzentration der Aluminiumsulfatlösung und der Magnesiumhydroxid bzw. -oxid-Suspension nicht zu hoch ist, da das Produkt sonst nur schlecht abfiltriert werden kann. Bevorzugt werden eine 0,2-bis 0,3 molare wäßrige Aluminiumsulfatlösung und eine etwa 1 molare Magnesiumhydroxid-Suspension als Ausgangsmaterial.

Für das Herstellungsverfahren ist es gleichgültig, ob man das Aluminiumsulfat in Lösung zu einer Aufschlammung des Magnesiumhydroxids oder Magnesiumoxids gibt oder ob man umgekehrt verfährt und die Hydroxid- bzw. Oxidaufschlammung in die Lösung des Aluminiumsulfats einträgt. Es ist jedoch wichtig, den pH-Wert des Gemisches nach dem Zusammengeben laufend zu kontrollieren und das Gemisch so lange zu rühren, bis sich der gewünschte pH-Wert eingestellt hat.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - 9 -

Da im Endprodukt der Aluminiumgehalt mit steigender Rührdauer auf Kosten des Magnesiumgehaltes zunimmt, ist es möglich, das Molverhältnis bis zu einem gewissen Grad auch über die Reaktionsdauer zu steuern. Die sauren pH-Werte im Reaktionsgemisch steigen zu Beginn der Umsetzung rasch an und nähern sich dann asymptotisch dem Endwert. Für eine geeignete Qualität des antaciden Wirkstoffs sollten die Komponenten mindestens so lange miteinander reagieren, bis der pH-Bereich 4 - 8 erreicht ist. Die Reaktion kann durch Temperaturerhöhung ohne Veränderung des Endprodukts beschleunigt werden. Die Temperatur sollte jedoch 60 °C nicht überschreiten.

Die wasserlöslichen Magnesium-Salze lassen sich nach Beendigung der Umsetzung durch Auswaschen sehr leicht entfernen. Bereits nach einmaligem Waschen des abfiltrierten antaciden Wirkstoffes befinden sich weniger als 2 % der gelösten Stoffe (bezogen auf das getrocknete Produkt) im ersten Waschwasser. Die löslichen und untoxischen Salze sind damit bereits so weit aus dem antaciden Wirkstoff entfernt, daß dieser unmittelbar verwendet werden kann.

In der Praxis wird höchstens zweimal gewaschen. Der Sulfatgehalt des bei 110 °C, 4 Stunden getrockneten, antaciden Produktes liegt im Bereich von 5 % bis 25 %, bevorzugt im Bereich von 10 % bis 20 %.

Zur Ermittlung des optimalen molaren Atomverhältnisses (d. h. im Endprodukt möglichst lange Pufferzeit über pH = 3,0 und kein Anstieg des pH-Wertes über 5,0 bei der Bestimmung des Säurebindungsvermögens nach K. Schaub) von Magnesium zu Aluminium bei den Ausgangsmaterialien kann man eine Versuchsreihe durchführen. Dabei werden stets

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - 10 -

gleiche Mengen $\text{Mg}(\text{OH})_2$ mit steigenden Mengen Aluminiumsulfat unter sonst konstanten Reaktionsbedingungen umgesetzt.

In der Tabelle sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zusammengefaßt.

Die Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

2 g $\text{Mg}(\text{OH})_2$ werden in 18 g Wasser suspendiert. $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ wird im molaren Verhältnis eingewogen und im Wasser ad 80 g gelöst, dann wird die Lösung unter Rühren zur $\text{Mg}(\text{OH})_2$ -Suspension gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden gerührt; dabei wird der pH-Wert des Reaktionsgemisches laufend gemessen. Der Niederschlag wird mittels G3-Fritte unter vermindertem Druck abfiltriert und zweimal mit 50 ml Wasser gut ausgewaschen. Anschließend wird mittels durchströmender Luft gut getrocknet.

Schließlich wird das auf diese Weise gewonnene antacide Produkt auf sein Säurebindungsvermögen nach K. Schaub untersucht. (Pharmaceutica Acta Helvetica 1963, Vol. 38 S. 16):

Das Ergebnis der Versuche ist in der Tabelle wiedergegeben:

229967 8

- 8 -

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

T A B E L L E

Versuchsreihe $Mg(OH)_2$ mit $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$

Atomverhältnis Mg : Al in den Ausgangs- materialien	pH-Wert des Reaktionsge- mischtes nach Ende der Reaktion	Ausbeute nach Trocknen 110 °C/4 Std.	Säurebindungsvermögen Pufferungszeit über pH = 3,0	pH-Wert-Spitze nach 20 Minuten
1 Mg : 0,60 Al	6,0	2,18 g	140 Min.	5,1
1 Mg : 0,65 Al	6,0	2,59 g	150 Min.	5,0
1 Mg : 0,70 Al	5,7	2,67 g	150 Min.	4,1
1 Mg : 0,75 Al	5,4	2,79 g	150 Min.	3,9
1 Mg : 0,80 Al	4,2	3,05 g	160 Min.	3,6
1 Mg : 0,85 Al	4,0	2,50 g	120 Min.	3,8

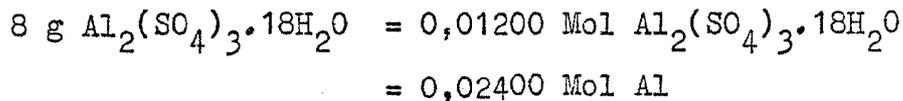
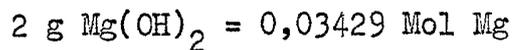
9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 96'

59 200 18

229967 8 ¹² - ~~13~~ -

Das Atomverhältnis wurde wie folgt berechnet:



das entspricht einem Atomverhältnis in
den Ausgangsmaterialien Mg : Al =
1 : 0,7

Bei zu niedrigen Al-Sulfat-Mengen treten die nachteiligen
Eigenschaften von Mg(OH)_2 bezüglich der Säurebindung auf
(d. h. pH-Wert-Spitze über 5,0!).

Bei zu großem Überschuß an Aluminiumsulfat kann das
 Mg(OH)_2 völlig aufgelöst werden, nur Al(OH)_3 als schwer
filtrierbares Gel vorliegen oder im Extremfall sogar als
klare Lösung.

Das günstigste Atomverhältnis läßt sich durch Auswertung
der Werte für Ausbeute, Pufferungszeit und pH-Wert-Spitze
leicht ermitteln. Man wählt dasjenige Atomverhältnis in-
nerhalb des bevorzugten pH-Bereichs (pH-Wert-Spitze), dem
bei günstiger Ausbeute die längste Pufferungszeit zuge-
ordnet ist.

Durch Fällung hergestellte gelartige Aluminium- bzw. Magne-
siumhydroxide sind aufgrund ihrer Struktur äußerst schwer
filtrierbar. Es hat sich überraschend gezeigt, daß das er-
findungsgemäße Verfahren diesen Nachteil nicht zeigt und
insbesondere in den bevorzugten Verfahrensbereichen ein au-
gezeichnet filtrierbares und elutionsfähiges Produkt liefe-
Dies ist ein weiterer erheblicher technischer Vorteil gege-
über dem Stand der Technik.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8

13

- 14 -

Das erfindungsgemäße antacide Produkt kann nach schonender Trocknung unmittelbar in an sich bekannter Weise zu festen oralen Zubereitungsformen wie z. B. Kapseln, Dragees, Granulaten oder vorzugsweise Tabletten verarbeitet werden. Bei der Herstellung der festen oralen Zubereitungsformen werden in üblicher Weise Hilfs- und Trägerstoffe, wie z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren wie z. B. Stearinsäure und ihre Salze bzw. Ester, Gelatine Agar-Agar, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere wie z. B. Polyethylenglykol verwendet. Gewünschtenfalls können die Zubereitungen auch zusätzlich Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten. Die Zubereitung wird vorzugsweise so dosiert, daß die Dosierungseinheit 0,3 bis 1,0 g antacides Produkt enthält. Man kann 1 bis 2 Einheiten dieser Zubereitung im Abstand von 1 bis 2 Stunden mehrmals täglich applizieren, da diese völlig untoxisch ist.

Das erfindungsgemäße antacide Produkt eignet sich in feuchtem oder trockenem Zustand auch hervorragend zur Herstellung von Suspensionen, wobei neben den obengenannten Hilfsmitteln zusätzlich Verdickungsmittel und übliche Suspensionsstabilisatoren zugegeben werden. Suspensionen sind allgemein bevorzugte Darreichungsformen für Antacida, weshalb diese im Rahmen der Erfindung besonders beansprucht werden.

Die flüssigen Zubereitungsformen enthalten pro Milliliter etwa 0,1 bis 0,2 g antacides Produkt. Man erhält so günstig zu applizierende Dosisseinheiten von etwa 6 ml, die einem Teelöffel entsprechen. Auch hier werden, abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes, im Abstand von 1 bis 2 Stunden mehrmals täglich 1 bis 2 Dosis-Einheiten appliziert.

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - 14 -

Das erfindungsgemäß antacide Produkt läßt sich auch im feuchten Zustand als flüssige Arzneiform zubereiten, so daß Trocknungsmaßnahmen entfallen können.

Der erfindungsgemäße Wirkstoff besitzt außerdem den großen Vorteil, daß er sich mit den üblichen Konservierungsmitteln, die praktisch nur im schwach sauren bis neutralen pH-Bereich wirksam sind, konservieren läßt. Wie oben beschrieben, zeichnen sich wäßrige Suspensionen des Wirkstoffs gerade durch einen schwach sauren bis schwach basischen pH-Bereich aus, während alle herkömmlichen Zubereitungen, soweit bekannt, einen deutlich basischen pH-Wert aufweisen. So kann man den erfindungsgemäßen Wirkstoff in wäßriger Suspension beispielsweise durch Sorbinsäure, Benzoesäure oder PHB-Ester konservieren, die im basischen Bereich ihre Wirksamkeit verlieren.

Für die Herstellung von festen Arzneiformen ist ein schonendes Trocknungsverfahren einzusetzen, d. h., die thermische Belastung sollte möglichst gering sein.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne Einsatzmöglichkeiten und Verfahrensparameter zu beschränken:

Beispiel 1

0,012 Mol Aluminiumsulfat mit variabler Menge Kristallwasser werden unter Rühren in 42 ml Wasser unter leichtem Erwärmen bis ca. 50 °C gelöst. 0,034 Mol Magnesiumhydroxid, suspendiert in 30 ml Wasser, werden unter kräftigem Rühren

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - ¹⁵/₁₆ -

zur Aluminiumsulfatlösung langsam zugegeben. Nach vollständiger Zugabe der Suspension wird das Reaktionsgemisch so lange gerührt (etwa 1 Stunde), bis die wäßrige Suspension einen pH-Wert von 5,5 erreicht hat. Das Gemisch wird dann unter vermindertem Druck durch eine G₃-Fritte filtriert und unter Resuspension zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Abfiltrieren wird der Niederschlag zuerst bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 3,0 g

Der pH-Wert einer wäßrigen Suspension beträgt 6,0.

Zusammensetzung: 0,02 Mol Aluminium
0,005 Mol Magnesium

Säurebindungsvermögen nach K. Schaub:

Pufferungszeit (über pH = 3,0): 150 Minuten

pH-Wert nach 20 Minuten: 4,1

Der Verlauf des Säurebindungsvermögens ist unter verschiedenen Bedingungen in Fig. 1 und Fig. 2 wiedergegeben.

Beispiel 2

1 kg Magnesiumhydroxid wird in 14 kg Wasser suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine bei 60 °C hergestellte Lösung von 4 kg Aluminiumsulfat ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$) in 21 Liter Wasser unter Rühren gegeben.

Nach 3 Stunden Rühren stellt sich im Reaktionsgemisch ein pH-Wert von 5,8 ein.

Das Reaktionsgemisch wird sodann unter vermindertem Druck abfiltriert und zweimal mit je 15 Liter Wasser unter

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

229967 8 - ¹⁶~~17~~ -

Resuspendieren gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 3,5 kg

Beispiel 3

22,3 g Aluminiumsulfat ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$) werden in 750 g Wasser gelöst.

Anschließend wird unter Rühren 60 g Magnesiumhydroxid in pulverisierter Form eingestreut. Es wird solange gerührt, bis sich im Reaktionsgemisch ein pH-Wert von 4,7 eingestellt hat. Die Fällung wird über eine G₃-Glasfritte unter vermindertem Druck abfiltriert, mit ca. 200 ml Wasser zweimal gut nachgewaschen und abschließend mit durchströmender Luft getrocknet.

Ausbeute: ca. 480 g

Beispiel 4

39 g Magnesiumoxid werden in 0,5 Liter Wasser suspendiert.

Parallel dazu werden 240 g Aluminiumsulfat ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$) in 0,7 Liter Wasser gelöst und anschließend unter Rühren der Magnesiumoxid-Suspension zugesetzt.

Das Gemisch wird solange gerührt, bis ein pH-Wert von 4,3 erreicht ist.

Nach zweimaligem Waschen mit je 200 ml Wasser wird das Produkt abfiltriert und bei 30 °C getrocknet.

Ausbeute: 300 g

In den nachfolgenden Darstellungen Fig. 1 bis Fig. 3 ist das Säurebindungsvermögen (nach K. Schaub) des Beispiels 1 und eine Vergleichsmischung dargestellt.

229967 8

17
- 18 -

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

Fig. 1 zeigt das Säurebindungsvermögen des Produktes nach Beispiel 1 in einer Dosierung von 3 g und 4,5 g Trockensubstanz. Man erkennt, daß nach etwa 15 Minuten ein sehr flaches pH-Maximum von etwa pH 4,4 erreicht wird, das nach weiteren 15 Minuten praktisch in eine Gerade ausläuft. Ein deutlicher pH-Abfall ist erst nach etwa 130 bzw. 180 Minuten (Tabelle) erkennbar.

Fig. 2 zeigt eine Vergleichskurve des Produktes nach Beispiel 1, wobei erkennbar ist, daß ein 3 Monate gelagertes Produkt nur geringe Aktivitätsverluste aufweist.

Fig. 3 zeigt den Kurvenverlauf des Säurebindungsvermögens einer herkömmlichen Mischung, bestehend aus 5 mMol Magnesiumhydroxid und 20 mMol Aluminiumhydroxid-Gel. Man erkennt deutlich das unerwünschte pH-Maximum, wobei bei dem 24 Stunden alten Präparat bereits nach 5 Minuten der pH von 5 überschritten wird.

Es ist weiter ersichtlich, daß der pH-Wert in weniger als einer Stunde wieder unter 3 absinkt.

229967 8

-18-

9. 3. 1982

AP A 61 K / 229 967

59 200 18

Antacider Wirkstoff auf Magnesium-Aluminiumhydroxid-Basis

Erfindungsanspruch

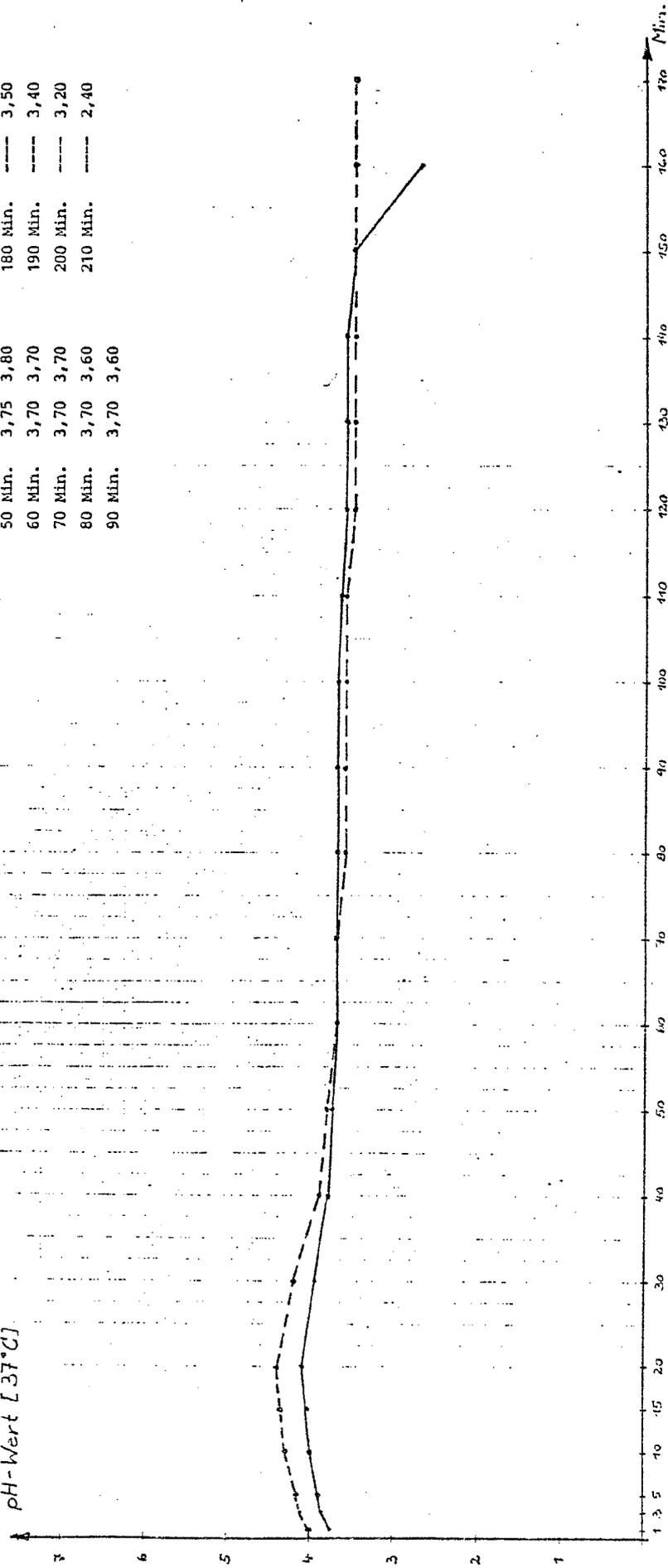
1. Verfahren zur Herstellung eines antaciden Wirkstoffs auf Magnesium-Aluminium-hydroxid-Basis, gekennzeichnet dadurch, daß man Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid im Atomverhältnis 1 : 1 bis 3 : 1 (Mg : Al) mit der wäßrigen Lösung von Aluminiumsulfat umsetzt, bis der pH-Wert den Bereich zwischen 4,0 und 8,0 erreicht hat, worauf wasserlösliche Bestandteile in an sich bekannter Weise aus dem Gemisch entfernt werden und dieses isoliert und gewünschtenfalls getrocknet wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsprodukte im Atomverhältnis (Mg : Al) von 1,3 : 1 bis 2 : 1 eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung beendet, wenn das Reaktionsgemisch einen pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0 erreicht hat.

Hierzu 3 Blatt Zeichnungen

Antacides Produkt Beispiel 1

- einfache Dosis entsprechend 3,0 g Trockensubstanz *
- - - 1,5-fache Dosis entsprechend 4,5 g Trockensubstanz **

pH-Wert [37°C]



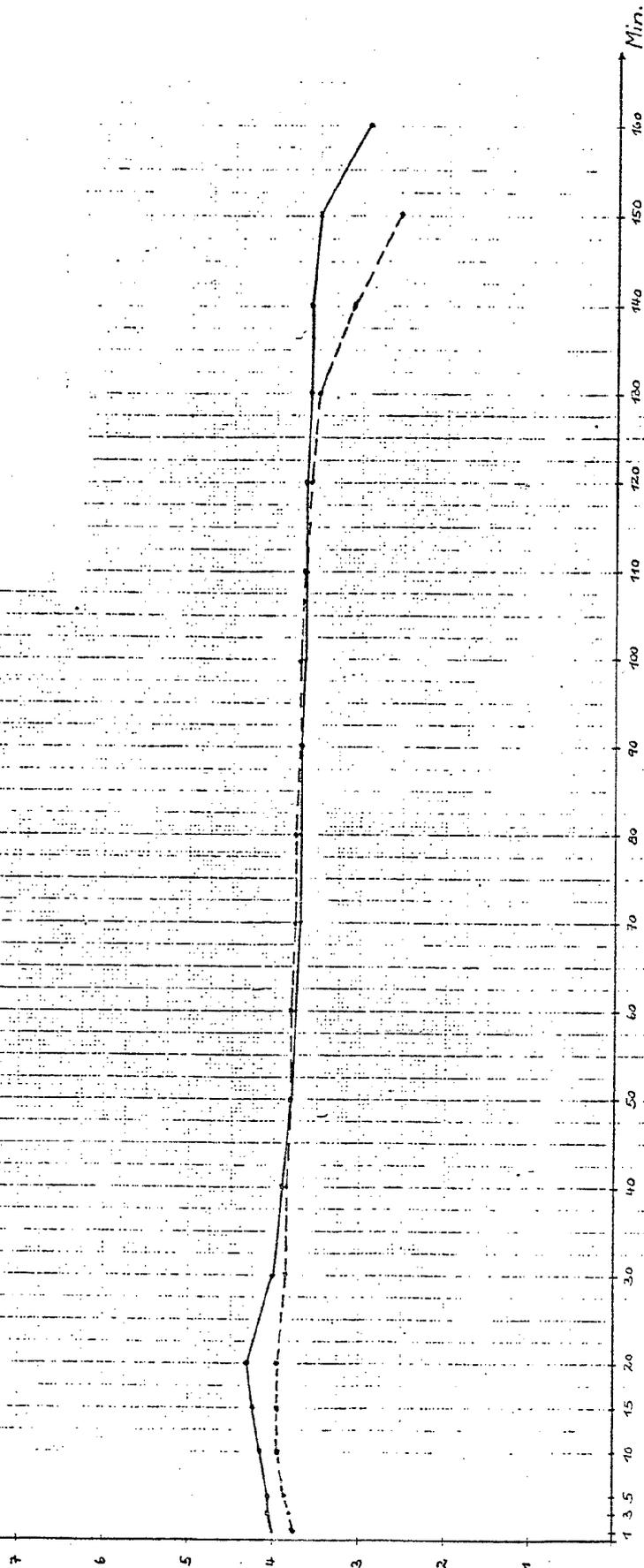
Zeit	*	**	Zeit	*	**
1 Min.	3,75	4,00	100 Min.	3,70	3,60
3 Min.	3,85	4,10	110 Min.	3,65	3,60
5 Min.	3,90	4,15	120 Min.	3,60	3,50
10 Min.	4,00	4,30	130 Min.	3,60	3,50
15 Min.	4,05	4,35	140 Min.	3,60	3,50
20 Min.	4,10	4,40	150 Min.	3,50	3,50
30 Min.	3,95	4,20	160 Min.	2,70	3,50
40 Min.	3,80	3,90	170 Min.	-----	3,50
50 Min.	3,75	3,80	180 Min.	-----	3,50
60 Min.	3,70	3,70	190 Min.	-----	3,40
70 Min.	3,70	3,70	200 Min.	-----	3,20
80 Min.	3,70	3,60	210 Min.	-----	2,40
90 Min.	3,70	3,60			

Fig. 2

Stabilität des antaciden Produktes Beispiel 1

- direkt nach der Herstellung *
- - - nach 3-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur **

pH-Wert [37°C]



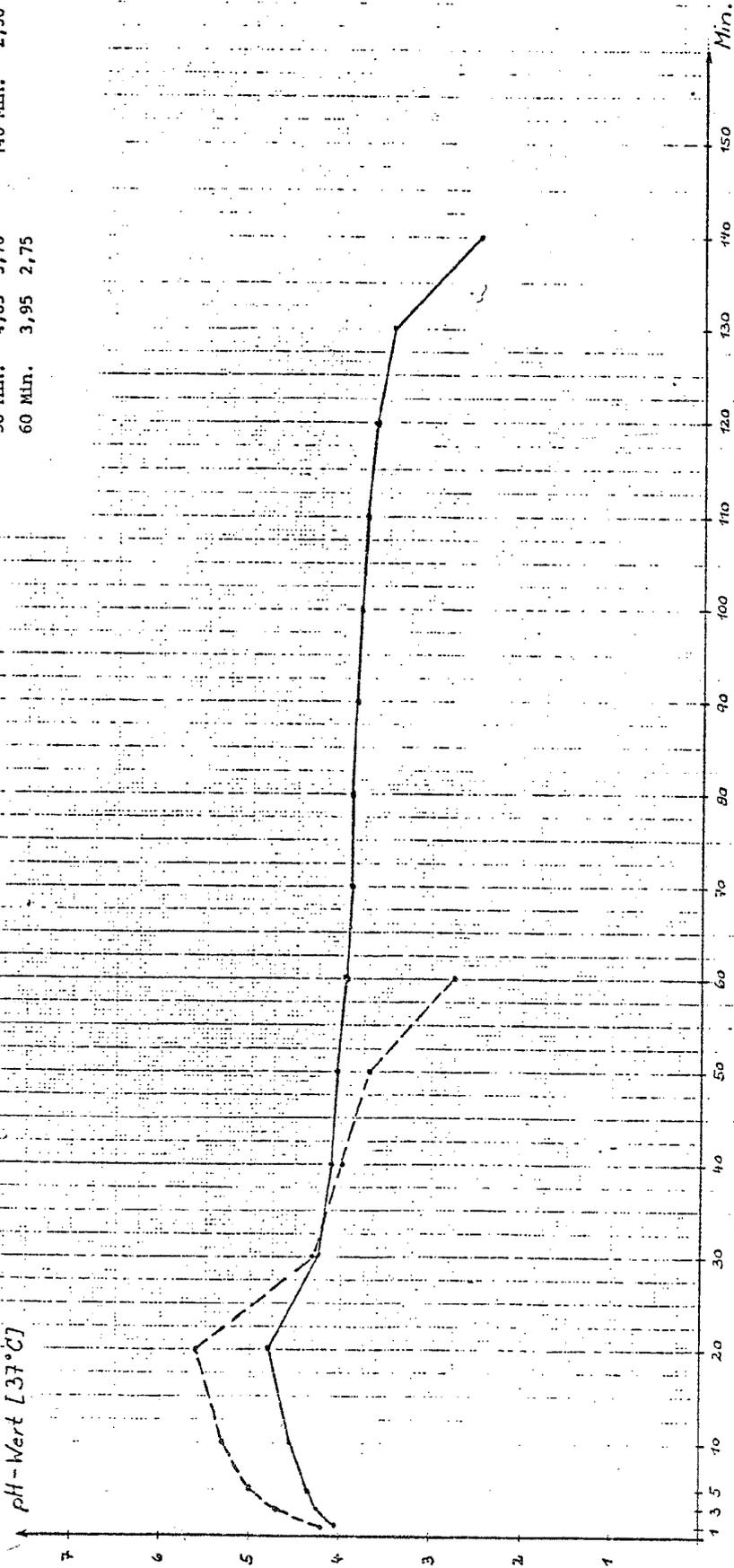
Säurebindungsvermögen nach K. Schaub:

Zeit	*	**	Zeit	*	**
1 Min.	4,00	3,75	70 Min.	3,70	3,75
3 Min.	4,05	3,80	80 Min.	3,70	3,75
5 Min.	4,05	3,85	90 Min.	3,70	3,70
10 Min.	4,15	3,95	100 Min.	3,65	3,70
15 Min.	4,25	3,95	110 Min.	3,65	3,65
20 Min.	4,30	3,95	120 Min.	3,65	3,60
30 Min.	4,00	3,85	130 Min.	3,60	3,50
40 Min.	3,90	3,85	140 Min.	3,60	3,10
50 Min.	3,80	3,80	150 Min.	3,50	2,55
60 Min.	3,75	3,80	160 Min.	2,90	---

Mischung aus 5 mMol $Mg(OH)_2$ und 20 mMol $Al(OH)_3$ -Gel

— direkt nach der Herstellung *
 --- 24 Stunden nach der Herstellung **

pH-Wert [37°C]



Zeit	*	**	Zeit	*
1 Min.	4,05	4,20	70 Min.	3,90
3 Min.	4,25	4,70	80 Min.	3,90
5 Min.	4,35	5,00	90 Min.	3,85
10 Min.	4,55	5,30	100 Min.	3,80
20 Min.	4,80	5,60	110 Min.	3,75
30 Min.	4,25	4,30	120 Min.	3,65
40 Min.	4,10	4,00	130 Min.	3,45
50 Min.	4,05	3,70	140 Min.	2,50
60 Min.	3,95	2,75		