

(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 141696

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 01 F 7/74



(21) Ansøgning nr. 571/76 (22) Indleveret den 12. feb. 1976

(23) Løbedag 12. feb. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggesesskriftet offentliggjort den 27. maj 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den 12. mar. 1975, 2510663, DE

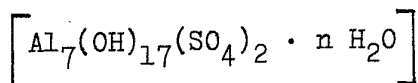
(71) DR. MADAUS & CO., Ostmerheimer Str. 198, 5 Koeln 91, DE.

(72) Opfinder: Rolf Madaus, Am Wildwechsel 32, 5 Koeln-Brueck, DE: Klaus Goerler, Alter Trassweg 25, 506 Bensberg-Refrath, DE: Werner Stumpf, Flechbachmuehlenweg 2, 506 Bensberg-Refrath, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Dansk Patent Kontor ApS.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af aluminiumhydroxysulfathydrat.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat med formelen



hvor $n = 10-15$, fortrinsvis 12.

Vanskeligheden ved urinstenbehandling ligger i, at urinstendannelsen er en kompleks proces. I den tilbageliggende tid har man hidtil ved fosfatsten ved forskellige lejligheder også prøvet virkningen af bestemte uopløselige aluminiumhydroxid- og aluminiumcarbonatgeler, uden at der foreligger resultater, som gør indtryk. (Se nedenfor 1-9).

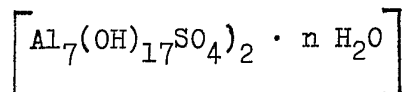
- 1) E. Hienzsich og H.J. Schneider, Der Harnstein, Gustav Fischer Verlag Jena, 1973,
- 2) E. Shorr og A.C. Carter, J.A.M.A., 144, 1549-56 (1950),
- 3) H. Kracht, A.A. Kollwitz, E. Löhe, Der Urologe, s. 1-6 (1970),
- 4) Th. Friis og E. Weeke, Acta med. scand., vol. 187, 41-48 (1970),
- 5) H. Studer, Helv. Chirurgica Acta, 23, 130 (1956),
- 6) E. Shorr, Journ. Urolog., 53, 507- (1945),
- 7) L.S. Goodman og A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (4th Edition),
- 8) M. Lotz et al, New Engl. J. Med. 409-415 (1968),
- 9) DOS 1.921.999, 2.152.228, 2.201.752, 2.406.120.

Virkningen af disse forbindelser beror på en formindskelse af phosphatresorptionen fra den indtagne næring, da der ved oral indgift af aluminiumhydroxid- og aluminiumcarbonatgeler i tarmen opstår phosphataddukter, der afgår med fæces. De ved denne terapi opnåede, hidtil dog utilfredsstillende resultater er begrundet ved, at de undersøgte aluminiumforbindelsers phosphatbindingskapacitet har vist sig at være for usikker og for lidt aktiv. De måtte derfor indgives i så høje doser, at der opstår forstyrrelser i mave-tarmkanalen; desuden var der hyppigt en ikke ønsket samtidig binding af mavesyren. På grund af den ringe phosphatbindingskapacitet er disse forbindelser vanskeligt styrbare, således at der ved indgift af store rumfang under visse omstændigheder blev bevirket en fuldstændig unddragelse af phosphaterne fra næringen. En vis tilførsel af phosphater er nemlig nødvendig for stofskifteliggvægten. Præparationerne af disse forbindelser tilbydes hovedsagelig i gelform eller som emulsion, hvorved patienterne må medbringe og indtage urimeligt store mængder medikamenter; ved andre tørre præparationer er antallet af tabletter, der skal indtages, højere, end der kan forlanges. De fleste af de forhåndenværende aluminiumforbindelser påvirker desuden urinens pH-værdi i uheldig retning i form af en forhøjelse og dermed en stærk stigning af en overmætning af urinen med phosphat, hvorved krystallisationstilbøjeligheden af de deri indeholdte stoffer fremmes.

Der består derfor et behov for at tilvejebringe en aluminiumforbindelse, hvis phosphatbindingskapacitet ligger mange gange højere end de hidtil kendtes, som ikke fremkalder nævneværdige pH-værdi-forandringer i maven, som tillader en bedre regulerbarhed, som også er anvendelig fremfor alt som tørprodukt i mindre mængder, som ikke har

nogen signifikant forhøjelse af pH-værdien i urinen til følge, og som ikke påvirkes i sin aktivitet ved aluminiumforbindelsens ældning.

Det har nu vist sig, at den hidtil ukendte forbindelse aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat med formlen



hvori $n = 10-15$, fortrinsvis dog 12, opfylder disse stillede krav. Den egner sig udmærket til terapi af bestående phosphatholdige konkrementer i de afledende urinveje, hvilke konkrementer hindres i deres yderligere vækst eller indirekte bringes til henfald eller til udskillelse.

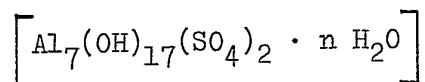
Den omhandlede forbindelse fremstilles efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Fremstillingen af det omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfat sker ved, at man omsætter aluminiumsulfat og natriumhydrogencarbonat med hinanden i det molære forhold 1:5 i vandige opløsninger i volumenforholdet 3:5 - hvorved koncentrationen af opløsningerne begrænses af natriumhydrogencarbonatets opløselighedsgrad - under overholdelse af et konstant pH-område i reaktionschargen på mellem 5 og 6 ved stuetemperatur under omrøring. Opløsningerne bringes samtidigt sammen i et forlag af vand. (Hvis man afviger fra det molære forhold og den angivne dosering samt pH-området, får man omsætningsprodukter med utilstrækkelig phosphatbindingskapacitet). Man får det udfældede aluminiumpolyhydroxysulfat i form af et hvidt amorf pulverformigt produkt, der efter vask med vand indtil sulfatfrihed tørres ved 50°C i vakuum ved 1-2 mm Hg-tryk. Det i vand uopløselige aluminiumpolyhydroxysulfat er frit for carbonat og reagerer svagt surt i vandig suspension. Dets phosphatbindingsevne andrager 260 til 300 mg PO_4 /l g tørt stof. Også efter lang tids lagring under normale betingelser forbliver denne værdi bevaret. Det omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfat, der er et syvkerne-kompleks, har således en phosphatbindingskapacitet med den 10-dobbelte værdi, sammenlignet med de hidtil kendte og afprøvede aluminiumoxider, aluminiumhydroxider eller aluminiumhydroxidgeler, og den dobbelte værdi sammenlignet med aluminiumcarbonatgeler.

For den omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfatforbindelse er hydratiseringsgraden udslagsgivende for phosphatbindingskapaciteten. Denne må ikke ligge under et indhold på 10 H_2O /mol; meget fordelagtig for phosphatbindingen har en hydratiseringsgrad på 12 H_2O /mol vist sig at

være. Hvis hydratiseringsgraden synker under 10 H₂O/mol, så synker phosphatbindingskapaciteten og andrager ved værdier på 6 H₂O/mol kun ca. halvdelen.

Den omhandlede forbindelse med formlen



hvor $n = 10-15$, fortrinsvis 12, udmærker sig ved værdifulde terapeutiske egenskaber. Den udfolder ved phosphatstensbærere en særlig stærk beskyttende og opløsende virkning.

I overensstemmelse med de in vitro bestemte høje phosphatbindingsværdier viste også de kliniske prøver overlegenheden hos den omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfatforbindelse i forhold til hidtil kendte aluminiumforbindelser. Forsøgene blev gennemført i flere rækker på fuldtbalancerede forsøgspersoner (standardiseret ernæring, samme kalorietal/dag, samme kulhydrater, samme protein, fedt etc.), hvor 24 timers-urinen efter en passende forperiode blev samlet efter oral indgift af dagligt 4 x 2 g aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat og underkastet analytisk kontrol. Tilførselen af phosphat samt af nitrogen forløb ved prøverne ligeledes under kontrol.

Det terapeutiske mål består i at reducere phosphatresorptionen således, at $[\text{Ca}^{2+}] \cdot [\text{PO}_4^{3-}]$ -opløselighedsproduktet stiger, og det til stofskiftet nødvendige phosphat alligevel står til rådighed. En normal styring er ved bibeholdelse af den terapeutiske effekt at overholde en tilførsel på 0,8 til 2 g phosphor/dag, dvs. 2,4 til 6,1 g phosphat/dag.

Endvidere er det i betragtning af phosphatsaltes forskellige opløselighed i afhængighed af urinens pH-værdi vigtigt, at denne ikke påvirkes signifikant.

Ved de kliniske prøver gik man i enkeltheder således frem: Efter en tilsætningsfri forperiode på syv dage fulgte aluminiumpolyhydroxysulfat-perioden. Prøvningen af virkningen skete ved hjælp af de i 24 timers-urinen bestemte klinisk-kemiske parametre, såsom pH-værdi, phosphat, calcium, efter at faktorerne, der påvirker resultaterne, såsom behandlingsperiode, forsøgsdag og forsøgsperson, var blevet

undersøgt ved hjælp af en variansanalyse. Overraskende og til fuld tilfredshed gav prøvningen følgende resultater:

1. Aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat forandrer ikke pH-værdien signifikant, i gennemsnit fra 6,28 til 6,39 i modsætning til de hidtil kendte, i den kliniske forskning til sammenligning anvendte præparater, der fremkaldte en markant gennemsnitlig pH-værdi-stigning på f.eks. 6,28 til 6,63. Dette forhold er af særlig betydning, da pH-værdien er afgørende for fosfatstens opløselighed. Ved en urin-pH-værdi på 6,0 er calciumphosphat to gange overmættet, medens det samme salt ved en pH-værdi på 7 kan foreligge otte gange overmættet; her må man tage hensyn til, at urinen udgør et særligt opløsningsmiddelssystem, hvad angår overmætning. Følgelig må det anvendte medikament til stenbehandling i intet tilfælde forhøje udgangs-pH-værdien signifikant, da enhver forandring i pH-værdien ville føre til en betydelig påvirkning af opløseligheden af phosphatsalte i urinen. Dette krav opfyldes af den omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat-forbindelse.

2. Fosfatindholdet i urinen sænkes i gennemsnit fra 17,68 mmol/24 h til 4,34 mmol/24 h, hvorved der er bragt bevis for, at det anvendte terapeutikums fosfatbindingsaktivitet sikrer den tilstræbte stofskifteproces i organismen.

3. Den i løbet af 24 timer med urinen udskilte calciummængde er for begge forsøgsperioder (forperiode, lægemiddelperiode) omtrent ens (middelværdi i forperioden: 4,80 mmol/dag, lægemiddelperiode: 5,07 mmol/dag), hvad der er af fordel for calciumbalancen.

4. Et yderligere fortrin ved den omhandlede aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat-forbindelse har også dens gode totaltålelighed vist sig at være. Den ved denne kliniske prøve høje dagsdosis på 4 x 2 g tåles uden besvær. Af fordel er det i denne sammenhæng, at det omhandlede lægemiddel kan suspenderes i væske eller også indtages sammen med flydende føde.

Et yderligere bevis for den gode tålelighed er endelig, at der ikke optræder en signifikant påvirkning af syremiljøet i maven efter indtagelse af det omhandlede terapeutikum, hvortil også sekretionstiden henviser.

Den udmærkede tålelighed suppleres af de fordelagtige resultater med hensyn til toksicitet, som det er dokumenteret ved følgende forsøg:

Wistar-rotter blev sat på faste 20 timer før indgivelse af stoffet. Indgiften af stoffet skete opslåmmet i 1% 's traganthopløsning gennem svælgsonde i maven. Der blev indgivet 4 doser i 4 grupper à 10 dyr (hver gang 5 hanner og 5 hunner). En yderligere gruppe tjente til kontrol. Doserne androg 100, 1000, 2000 og 4000 mg/kg. Iagttagelsestiden strakte sig over 14 dage, i hvilken tid dyrene fik normalt foder. De fik dagligt undersøgt deres velbefindende, legemsvægt og -temperatur.

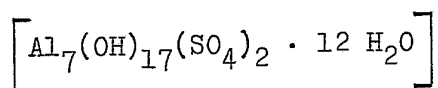
I en yderligere forsøgsrække skete prøverne med hunde (beagles). Det i ledningsvand suspenderede stof blev indgivet over en tragt i en mavesvælgsonde. Ved et forforsøg med ledningsvand var der hos de samme forsøgsdyr ikke blevet udløst opkastninger ved indførelse af sonden. Dosis for den første forsøgsgruppe (12 dyr) androg 1 g/kg. I de følgende 7 dage fik dyrene normal kost, og deres velbefindende blev undersøgt dagligt. 8 dage efter denne første stofindgivelse blev hundene delt i to grupper med 6 dyr i hver gruppe. Doserne androg derpå 2,5 og 5 g/kg. Iagttagelsestiden strakte sig atter over 7 dage.

Ved begge forsøg forløb legemstemperaturen og legemsvægten normalt, således at der hverken hos rotter eller hunde kunne konstateres toksiske virkninger.

Eksempler.

Fremstillingseksempel.

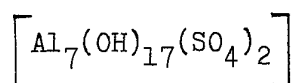
84 kg natriumhydrogencarbonat i 1000 liter vand og 133 kg aluminiumsulfat $\cdot 18 \text{ H}_2\text{O}$ i 600 liter vand bringes sammen i løbet af 50 minutter i et forlag af 600 liter vand ved stuetemperatur under kraftig omrøring og indstilling af pH-værdien på 5 til 6. Reaktionschargen efteromrøres i 1 time. pH-Værdien ligger efter denne tid ved 5,4. Det udfældede produkt centrifugeres fra og vaskes med vand indtil sulfatfrihed og tørres derpå i 20 timer ved 50°C i vakuum. Det har ifølge gennemført analyse formelen



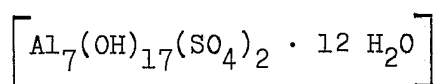
Dets fosfatbindingskapacitet andrager 260 til 300 mg/g tørt stof.

Ved kontrolmålinger af tørringsforløbet indstilles hydratiseringsgraden. Den må ikke synke under en værdi på 10 H₂O/mol. Højere værdier end 15 H₂O/mol er uskadelige, da de ikke påvirker fosfatbindingsværdien, regnet på tørstof, dog er de uensigtsmæssige for galeniske tørre præparater.

Til karakterisering af stoffet blev det analyseret kemisk. Ti forskellige charger gav på basis af disse resultater følgende sumformel, beregnet ud fra det vandfrie stof:



Desuden gav en vandbestemmelse af det fremstillede færdige stof i dette tilfælde et indhold på 12 H₂O/molekyle, n = 12, dvs. formlen for stoffet ville her være



Galenisk eksempel 1.

Pulver:

100 kg af pulverpræparatet tilberedes med følgende sammensætning:

Aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat

ifølge fremstillingseksempel

40,000 kg

Sorbitol

32,900 kg

Saccharose

27,000 kg

Aroma

0,100 kg

100,000 kg

Galenisk eksempel 2.

Tabletter:

600 kg pressemasse tilberedes med følgende sammensætning:

Aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat

ifølge fremstillingseksempel

400,000 kg

Lactose

100,000 kg

Stivelse

85,000 kg

Polyvinylpyrrolidon

10,000 kg

Magnesiumstearat

5,000 kg

600,000 kg

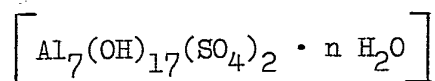
Galenisk eksempel 3.Gel:

100 kg gel tilberedes med følgende sammensætning:

Aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat	
ifølge fremstillingseksempel	10,000 kg
Carboxymethylcellulose-Na-salt	1,450 kg
Glycerol	1,400 kg
p-Hydroxybenzoesyreester	0,200 kg
Saccharin-Na	0,010 kg
Demin. vand	ad 100,000 kg

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen aluminiumpolyhydroxysulfat-hydrat med formlen



hvor $n = 10-15$, fortrinsvis 12, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter aluminiumsulfat og natriumhydrogencarbonat med hinanden i et molært forhold på 1:5 i vandige opløsninger i volumenforholdet 3:5 - hvorved opløsningerne bringes samtidigt sammen i et forlag af vand - under overholdelse af et pH-område på mellem 5 og 6 ved stuetemperatur under omrøring, vasker det udfældede omsætningsprodukt sulfatfrit med vand og tørrer det ved 50°C i vakuum ved 1 til 2 mm Hg-tryk.

Fremdragne publikationer: