



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.05.77 (P. 197844)

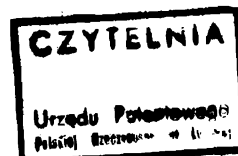
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.78

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1980

Int. Cl.²

C07F 7/00



Twórcy wynalazku: Leszek Grabowski, Zdzisław Gałdecki, Jerzy Pacholczyk, Jerzy Łuszczewski, Marek Cieśliński, Marek Główka, Zbigniew Górkiewicz

Uprawniony z patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”, Łódź (Polska)

**Sposób wytwarzania krystalicznego węglanu
dwuhydroksyglinowosodowego o korzystnym działaniu
przeciw nadkwaśności**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania krystalicznego węglanu dwuhydroksyglinowosodowego o korzystnym działaniu przeciw nadkwaśności.

W lecnictwie stosowano przeciw nadkwaśności jako leki wiążące kwas solny soku żołądkowego — kwaśny węglan sodu, tlenek magnezu, węglan magnezu, które powodują wzrost pH treści żołądkowej do poziomu alkalicznego, co w następstwie wywołuje skutek odruchowej reakcji organizmu wzmożone wydzielanie soku żołądkowego pogłębiając, po chwilowej uldze, stan chorobowy. Następstwem stosowania w/w leków jest proteolityczne uszkodzenie ścianek żołądka, a przy częstym podawaniu środków alkalinizujących, nawet alkalozę.

Wprowadzony do terapii nadkwaśności w 1934 r. przez Ensela, Adamsa i Mayera wodorotlenek glinu posiada tę zaletę, że nie powoduje wzrostu pH soku żołądkowego powyżej 5, jednak nie spełnia wymagań stawianych lekowi, to znaczy nie jest w stanie utrzymać pH treści żołądka na poziomie 3—5 przez okres co najmniej 2 godzin, zaś wzrost pH od 1,5 do pożądanego zakresu jest powolny, inhibitoryjny jeszcze obecnością pepsyny (J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 49, 199, 1960).

Wadą stosowania jako leku wodorotlenku glinu w formie żelu jest także zmienna jego aktywność wobec kwasu solnego, spowodowana starzeniem

2

się osadu w czasie i jego skłonność do wywoływania zaparć u chorych.

Dużym postępem w leczeniu nadkwaśności było wprowadzenie do lecznictwa węglanu dwuhydroksyglinowosodowego przez W. Grotego i M. Holberta (Grote, Holbert, Fox, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 44, 219—221, 1955), którzy otrzymali ten związek przez wkraplanie izopropylanu glinu do wodnego roztworu wodorowęglanu sodu (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 783 179 i 2 783 124). Powstający żelowaty osad zbijał się w granulki podczas dłuższego mieszania. Po odfiltrowaniu i odmyciu wodą osad suszono do stałego ciężaru. Oczekiwano, że węglan dwuhydroksyglinowosodowy będzie łączył w sobie zalety szybkiego działania neutralizującego wodorowęglanu sodu z jednoczesnym wydzielaniem dwutlenku węgla i przedłużonego działania zobojętniającego i buforującego charakterystycznego dla wodorotlenku glinu.

Test opracowany przez Holberta, Noblego i Grotego na przedłużone działanie neutralizujące leków przeciw nadkwaśności wykazał korzystniejsze właściwości otrzymanego węglanu dwuhydroksyglinowosodowego od właściwości wodorowęglanu sodowego, mieszaniny wodorowęglanu sodowego z wodorotlenkiem glinu i od samego wodorotlenku glinu (Grote, Holbert, Fox, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 44, 219—221, 1955). Test polegał na wprowadzeniu do określonej objętości 0,1n kwasu solnego odwa-

zonej próbki leku, odprowadzaniu w dziesięciominutowych odstępach czasu części kwaśnej cieczy i zastępowaniu jej taką samą ilością świeżego 0,1n kwasu solnego, co miało pozorować reakcję zachodzącą w żołądku. Wynik pomiaru pH mieszaniny kwasu z próbką badanego leku w czasie 120 minut, przedstawiony w formie wykresu, charakteryzował skuteczność działania leku. Skuteczność uważano za zadowalającą, jeśli w tym czasie wartość pH mieszaniny utrzymywała się w zakresie 3—5.

Fig 1 przedstawia krzywe zmian pH środowiska w czasie wg testu Holberta, charakteryzujące:

a- NaHCO_3 , b- $\text{Al}(\text{OH})_3$, c- $(\text{HO})_2\text{AlOCOONa}$

Test Holberta, Noblega i Grotego został zmodyfikowany przez S.M. Beckmana (J. Amer. Pharm. Ass, 49, 191—200, 1960). Modyfikacja ta polegała na ciągłym dozowaniu i odprowadzaniu kwasu solnego i ciągłym pomiarze pH w zautomatyzowanej aparaturze.

Ten zmodyfikowany test ujawnił niekorzystną skłonność węglanu dwuhydroksyglinowosodowego do alkaliczowania treści żołądka w pierwszych 10 minutach pomiaru.

Fig. 2 przedstawia krzywe zmian pH środowiska w czasie wg testu Beckmana, charakteryzujące węglan dwuhydroksyglinowosodowy otrzymany dotychczas znanymi metodami i jego skłonność do nadmiernego alkaliczowania treści żołądka w pierwszych 10 minutach po zastosowaniu, w zależności od użytej dawki leku.

Obecnie wymaga się, aby wzrost wartości pH soku żołądkowego do zakresu alkalicznego nie występował nawet przy wysokich dawkach leku, w szczególności w pierwszych 10 minutach po jego podaniu. Dlatego Seymour z. Lewin zastosował czulsze kryterium zdolności alkaliczującej preparatu, polegające na wprowadzaniu 0,1n kwasu solnego ze stałą szybkością 1 ml/min. do zawiesiny wodnej badanego preparatu i na pomiarze zmian pH środowiska. Posługując się wyżej wymienionym testem Lewin stwierdził, że szybciej osiąga się pożądane zbuforowanie treści żołądka w zakresie $\text{pH} = 3-5$, gdy zastosuje się jako lek przeciw nadkwasności związek o nieco innym składzie, niż węglan dwuhydroksyglinowosodowy $(\text{HO})_2\text{Al}-\text{O}-\text{Al}(\text{OH})-\text{OCOONa}$. (Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki 3115 387). Zdolność tego związku do buforowania treści żołądka w porównaniu z węglanem dwuhydroksyglinowosodowym o wzorze $(\text{HO})_2\text{AlOCOONa}$ została zilustrowana na fig 3. Krzywa 1 charakteryzuje korzystne właściwości pierwszego związku i krzywa 2 charakteryzuje niekorzystne właściwości związku drugiego.

Celem wynalazku było otrzymanie węglanu dwuhydroksyglinowosodowego o wzorze $(\text{HO})_2\text{AlOCOONa}$, pozbawionego niekorzystnej zdolności nadmiernego alkaliczowania treści żołądka, nawet po użyciu nadmiernej dawki leku, która to niekorzystna właściwość charakteryzuje ten sam związek otrzymany innymi, dotychczas znanymi metodami.

Istota sposobu według wynalazku polega na otrzymaniu węglanu dwuhydroksyglinowosodowego w formie wysokokrystalicznej przez wprowadzenie wodnego roztworu soli glinowej mocnego kwasu, korzystnie siarczanu do wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego w stosunku 1 mol siarczanu glinowego na 8—12 moli wodorowęglanu sodowego, korzystnie 10,2 moli przy stężeniu roztworu soli glinowej około 1 mola na liter i stężeniu roztworu wodorowęglanu sodowego od 1,2 do 1,8 mola na liter, korzystnie 1,55 mola na liter w temperaturze 80—100°C. Wytrącony osad po dekantacji albo odsączeniu poddaje się denaturacji przez zadanie rozpuszczalnikiem organicznym mieszającym się z wodą, użytym w takiej ilości aby z zawartą w zawieszynie wodą utworzył co najmniej 30% a korzystnie 45% roztwór wodny. Zdenaturowany krystaliczny osad sączy się, przemycia wodą do zaniku reakcji na anion soli glinowej, po czym odsączony osad wprowadza się do rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, całość homogenizuje się przez mieszanie, uzyskany osad o składzie $(\text{HO})_2\text{AlOCOONa}$ odsącza się, przemycia rozpuszczalnikiem organicznym mieszającym się z wodą i suszy w podwyższonej temperaturze.

Jako rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą stosuje się metanol, etanol albo aceton albo ich mieszaniny. Tak otrzymany węglan dwuhydroksyglinowo-sodowy o formie wysokokrystalicznej jest pozbawiony zdolności nadmiernego alkaliczowania treści żołądka nawet po użyciu nadmiernej dawki leku i jest w stanie tak samo szybko buforować ją na poziomie $\text{pH} 3-5$ jak związki otrzymane przez Lewina. Właściwości tych nie posiada węglan dwuhydroksyglinowosodowy o niskiej krystaliczności albo bezpostaciowy.

Odpowiednio wysoka krystaliczność otrzymanego sposobem według wynalazku węglanu dwuhydroksyglinowo-sodowego potwierdzona jego rentgenowskim dyfraktogramem proszkowym warunkuje pożądane zachowanie się preparatu podanego testowi Lewina.

Na fig. 4 oprócz dyfraktogramu preparatu o wysokiej krystaliczności otrzymanego sposobem według wynalazku (krzywa a) przedstawiono dyfraktogram preparatu o niskiej krystaliczności (krzywa b) oraz preparatu bezpostaciowego (krzywa c).

Drugą niezmiernie ważną zaletą otrzymanego sposobem według wynalazku węglanu dwuhydroksyglinowo-sodowego obok spowolnienia reakcji zubożniania kwasu solnego w pierwszej chwili po podaniu leku jest jego większa trwałość w porównaniu z preparatami o niskiej krystaliczności.

Węglan dwuhydroksyglinowo-sodowy o niskiej krystaliczności albo zawierający domieszkę substancji bezpostaciowej ulega w wodzie łatwo rozkładowi hydrolytycznemu z odszczepieniem wodoru węglanu sodowego, na co zwraca uwagę Miadaus, który w opisie patentowym podaje sposób otrzymywania związku o przybliżonym wzorze chemicznym $8 \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Na}_2\text{O} \cdot 2\text{CO}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (opis patentowy NRD nr 115 342).

Według Madausa produkty zawierające w cząsteczce więcej niż 12% CO_2 nie są stabilne i reagują silnie alkalicznie. To spostrzeżenie jest prawdziwe dla węglanu dwuhydroksyglinowo-sodowego o strukturze żelowatej lub niskokrystalicznej rozkładającego się już podczas odmywania na filtrze od soli nieorganicznych.

Tymczasem otrzymany sposobem według wynalazku węglan dwuhydroksyglinowo-sodowy $(\text{OH})_2\text{AlO-COONa}$ o strukturze wysokokrystalicznej, zawierający ponad 30% CO_2 jest związkiem trwałym tak w stanie wysuszonym jak i w zawieszynie wodnej. Jego zawiesina wodna reaguje na tyle alkalicznie, że zapewnia szybkie działanie, odczuwane przez chorego jako ulga po zażyciu leku, buforuje treść żołądka na poziomie pH 3–5 przez okres co najmniej 2 godzin i nie wywołuje nadmiernego przealkalizowania nawet po zażyciu nadmiernej dawki leku.

Węglan dwuhydroksyglinowosodowy, poddany testowi Lewina daje krzywą, która jest identyczna z krzywą 1 na fig. 3, charakteryzującą korzystne właściwości leku przeciw nadkwaśności. Prawidłowe otrzymanie związku sposobem według wynalazku ocenia się obok poddaniu produktu testowi Lewina i wykonaniu dyfraktogramu próbie czy związek rozpuszcza się klarownie w 0,1 normalnym kwasie solnym.

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku charakteryzuje się stosunkiem atomowym glinu do sodu 1:1, tak jak w preparacie Grotego, lecz pozbawiony jest wad cechujących ten preparat, natomiast posiada zalety preparatu otrzymanego przez Lewina bez konieczności wzbogacania cząsteczki w atomy glinu, które jak wiadomo są odpowiedzialne za działanie obistypatyczne leku.

Przykład I. 200 g $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$ rozpuszcza się w 300 ml wody destylowanej, ogrzewając całość do 50–70°C i otrzymany roztwór sący się z 2 g węgla aktywnego. Następnie przyrządza się roztwór 260 g NaHCO_3 w 2000 ml wody destylowanej w temperaturze 80°C i do tego roztworu wkrapla się przy mieszaniu otrzymany uprzednio wodny roztwór siarczanu glinu, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 80°C. Po wkropleniu roztworu siarczanu glinu przerywa się mieszanie, chłodzi całość do temperatury 50°C i pozostawia zawiesinę do odstania. Następnie dekantuje się ciecz z nad osadu w ilości co najmniej 1400 ml, zaś do pozostałości dodaje się 840 ml alkoholu etylowego, miesza ok. 2 godzin, sący osad i przemywa na filtrze wodą destylowaną w ilości około 2500 ml do zaniku reakcji przesącza na jon siarczanowy. Mokry osad z filtra wprowadza się do naczynia wyposażonego w mieszadło, w którym znajduje się 800–900 ml alkoholu etylowego, miesza się do uzyskania jednolitej zawiesiny, po czym osad odsącza się, przemywa dwukrotnie na filtrze, używając po 300 ml alkoholu etylowego, a następnie odsączony osad suszy się w temperaturze 90°C. Otrzymuje się około 80 g węglanu dwuhydroksyglinowosodowego.

Przykład II. 200 g $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$ rozpuszcza się w 300 ml wody destylowanej, ogrze-

wając całość do 50–70°C i otrzymany roztwór sący się z 2 g węgla aktywnego. Następnie przyrządza się 202 g NaHCO_3 w 2000 ml wody destylowanej w temperaturze 80°C i do tego roztworu wkrapla się przy mieszaniu otrzymany uprzednio wodny roztwór siarczanu glinu, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 100°C. Po wkropleniu roztworu siarczanu glinu przerywa się mieszanie, chłodzi całość do temperatury 50°C, sący i zebrany na filtrze osad zalewa się acetonem w ilości 500 ml, pozostawia się w spokoju na okres 2 godzin, a następnie odsącza aceton i przemywa osad na filtrze wodą destylowaną w ilości ok. 2500 ml do zaniku reakcji przesącza na jon siarczanowy. Mokry osad z filtra wprowadza się do naczynia wyposażonego w mieszadło, w którym znajduje się 600 ml acetonu, miesza do uzyskania jednolitej zawiesiny, po czym osad odsącza się, przemywa dwukrotnie na filtrze, używając po 250 ml acetonu, a następnie odsączony osad suszy się w temperaturze 90°C. Otrzymuje się ok. 80 g węglanu dwuhydroksyglinowosodowego.

Przykład III. 200 g $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$ rozpuszcza się w 300 ml wody destylowanej, ogrzewając całość do 50–70°C i otrzymany roztwór sący się z 2 g węgla aktywnego. Następnie przyrządza się roztwór 302 g NaHCO_3 w 2000 ml wody destylowanej w temperaturze 80°C i do tego roztworu wkrapla się przy mieszaniu otrzymany uprzednio wodny roztwór siarczanu glinu, utrzymuje temperaturę mieszaniny na poziomie 80°C. Po wkropleniu roztworu siarczanu glinu przerywa się mieszanie, chłodzi całość do 50°C i pozostawia zawiesinę do odstania. Następnie dekantuje się ciecz z nad osadu w ilości co najmniej 1400 ml, zaś do pozostałości dodaje się 1000 ml metanolu, miesza około 2 godziny, sący osad i przemywa na filtrze wodą destylowaną w ilości około 2500 ml do zaniku reakcji przesącza na jon siarczanowy. Mokry osad z filtra wprowadza się do naczynia wyposażonego w mieszadło, w którym znajduje się 900 ml metanolu, miesza się do uzyskania jednolitej zawiesiny, po czym osad odsącza się, przemywa dwukrotnie na filtrze, używając po 300 ml metanolu, a następnie odsączony osad suszy się w temperaturze 90°C. Otrzymuje się ok. 80 g węglanu dwuhydroksyglinowosodowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania krystalicznego węglanu dwuhydroksyglinowosodowego o korzystnym działaniu przeciw nadkwaśności, o składzie $(\text{HO})_2\text{Al-O-COONa}$, z wodnych roztworów soli glinowej i wodorowęglanu sodowego, **znamienny tym**, że wodny roztwór soli glinowej mocnego kwasu, korzystnie siarczanu, wprowadza się do wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego w stosunku 1 mol siarczanu glinowego na 8–12 moli wodorowęglanu sodowego, korzystnie 10,2 moli, stosując stężenie roztworu soli glinowej około 1 mola/litr i stężenie roztworu wodorowęglanu sodowego od 1,2 do 1,8 mola/litr, korzystnie 1,55 mola/litr w temperaturze 80–100°C wytrącony osad po odsączeniu albo dekantacji zadaje

się rozpuszczalnikiem organicznym mieszającym się z wodą, użytym w takiej ilości, by z zawartą w zawieszynie wodą utworzył co najmniej 30%-owy, a korzystnie 45%-owy roztwór wodny, uzyskany krystaliczny osad sączy się i przemywa wodą do zaniku reakcji na anion soli glinowej, po czym odsączony osad wprowadza się do rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, całość

homogenizuje się przez mieszanie, uzyskany osad o składzie $(\text{HO})_2\text{AlOOCOONa}$ odsącza się, przemywa rozpuszczalnikiem mieszającym się z wodą i suszy w podwyższonej temperaturze.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą stosuje się etanol, metanol, albo aceton, albo mieszaninę tych rozpuszczalników.

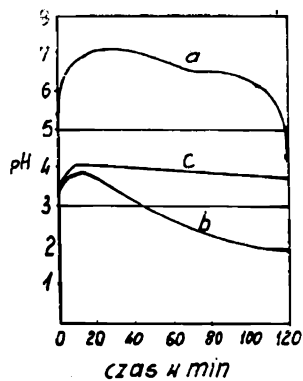


Fig 1

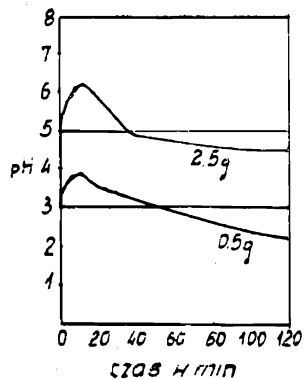


Fig 2

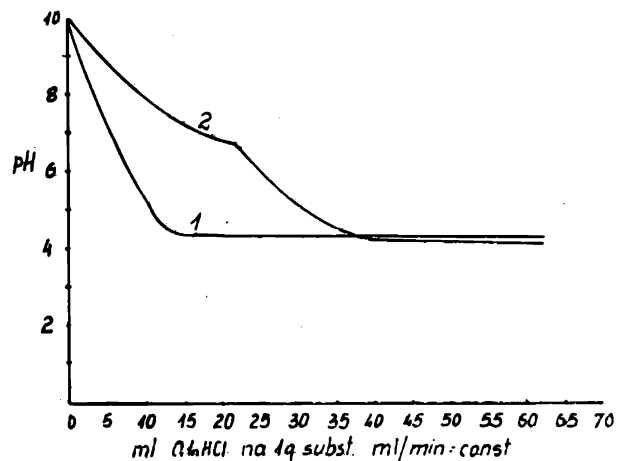


Fig 3

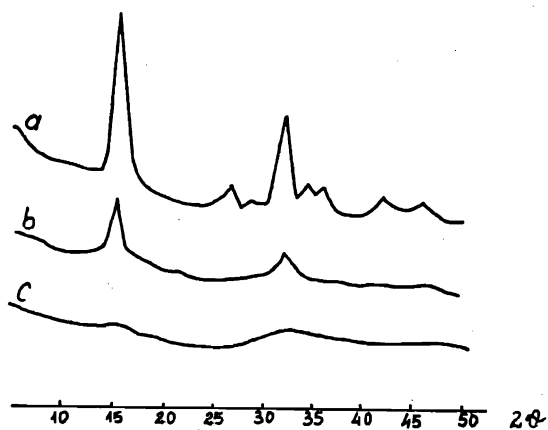


Fig 4