



Memoria Descriptiva

Correspondiente a una patente de invención que por veinte años para España y sus Colonias se solicita a favor de Don. Francisco de Körösy, Ingeniero químico, domiciliado en Budapest (Hungria) por UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN PRODUCTO REGULADOR DEL GRADO DE ACIDEZ DEL JUGO GASTRICO.-

=====

El estómago solo trabaja bien si el grado de acidez del contenido del estómago sobrepasa el valor mínimo (Ph = 4,0) necesario para la acción digestiva pepsina pero no alcanza la concentración máxima (Ph 5 1.5), la cual atacaría el estómago. Hasta ahora se buscaba regular el contenido en ácido del estómago en caso de hiperacidez influyendo sobre su secreción con peñas dosis de fuertes venenos (v.g. atropina) que paralizan la secreción del ácido, o neutralizan el, ácido ya segregado v.g. con substancias relativamente muy alcalinas (bicarbonato sódico, óxido de magnesia, carbonato magnésico, o carbonato cálcico) o ligar parcial-

5

10



mente el ácido hidroclicórico por medio de compuestos menos eficientes del óxido de aluminio y silicio.-

15 Los remedios muy alcalinicos producen, por cierto, en la mayoría de los casos un alivio instantaneo, pero el estómago alcalinizado no pudiendo digerir sin ácido, reacciona con una secreción más intensa de ácido, de manera que un uso duradero de tales remedios condace a un aumento de la hiperacidez del estómago.-

El diagrama de la Figura 1ª. enseña la variación de la Ph, en 20 50 cm^3 . de una solución de 0'1 normal ácido clorhidrico, añadiendo bicarbonato sódico, respectivamente óxido de magnesio. Las ordenadas del diagrama representan los valores de Ph.- Ph = 7 corresponde al liquido neutro; así que por arriba, de la línea Z es la esfera alcalina, por debajo de la misma se encuentra el territorio ácido. Las líneas X respectivamente Y significan el 25 limite inferior (1'5) respectivamente superior (4'0) de la Ph del jugo de estómago. La Ph del contenido del estómago tiene que encontrarse pues en el dominio entre las líneas X é Y.- Las curvas A - B enseñan las alteraciones de la Ph por adición de bicarbonato sódico y respectivamente óxido de magnesio. Se ve de 30 los diagramas que con 0'08 grs, de óxido de magnesio la Ph aun no alcanzó la línea X, mientras un aumento mínimo de lamagnesia solo hasta 0'1 - 0'12 grs, hace rebasar el limite superior Y de la acidez normal por lo cual la solución sera neutral y hasta alcalina. Algo más favorablemente se presenta el caso añadiendo bicarbonato sódico. Al principio la acidez decrece algo 35 más lentamente que con magnesia y solo con 0'3 gr, se alcanza el dominio de la acidez normal. Pero tambien en este caso un aumento muy pequeño de la dosis provoca un crecimiento súbito de la Ph, de modo que 0'43 grs bastan, ya que el valor de Ph quita el territorio de la acidez normal. Muy pequeños excedentes de estos 40 remedios alcalizantes hacen decrecer la acidez por debajo del limite inferior admisible, por que estos excedentes tienden



acercar el valor de Ph hacia el valor de Ph de las soluciones del
MgO y respectivamente Na HCO₃, cual para el bicarbonato de sosa
45 es ∇ e 7'5 y para el óxido de magnesio se halla más arriba de 10.
Claro es que mediante estos remedios alcalizantes aunque sus can-
tidades fueran exactamente medidas, solamente se podría lograr el
valor normal del grado de acidez del contenido del estómago, si
se hubiera determinado previamente con exactitud la cantidad del
50 contenido del estómago y su grado de acidez en el momento mismo
de la introducción del remedio. Pero eso tampoco bas, porque por
ejemplo en casos de enfermedades nerviosas del estómago, la hiper-
acidez y anacidez alternan en periodos relativamente cortos, mien-
tras los sintomas en ambos casos son muy parecidos ; el enfermo
55 toma contra estos el mismo medicamento aunque entre tanto el esta-
do de acidez del estómago se haya cambiado. Tal tratamiento in-
verso puede naturalmente tener consecuencias graves. Esta última
desventaja no elimina tampoco los remedios de debil alcalinidad
conteniendo silicato de aluminio que se han propuesto en vez de
60 los medicamentos muy alcalinos. Presentan aquellos otra desven-
taja aunque en sus dosis a tomar son menos sensibles: para el res-
tablecimiento de la acidez normal son precisas dosis extraordina-
riamente grandes alcanzando hasta 10 gramos. Todos estos remedios
siendo alcalinos (Ph ca de 8) al tomarlos en excedente pueden na-
65 turalmente provocar un descenso del grado de acidez del jugo de
estómago por debajo del límite inferior admisible.-

Contrariamente a lo arriba dicho la invención se propone la elabo-
ración de un remedio que tanto en estómagos hiperácidos como aná-
cidos independientemente del valor inicial de la acidez gástri-
70 ca y de los excedentes eventuales del remedio, fija el grado de
acidez del contenido del estómago en todas circunstancias a su
acidez normal.-

Lo esencial de la invención consiste en la producción de mez-
clas de tope (mezclas de " puffer") por medio de compuestos de
75 caracter salino y de efecto ácido , cuyo valor de Ph, tanto en



solución concentrada como en las mayores diluciones que ocurren en el estómago, queda en el territorio de la normal acidez del jugo gástrico o sea entre los valores de 1'5 y 4'0. Debido al hecho de ser el valor de Ph de la mezcla de tope relativamente muy independiente del grado de dilución como de la cantidad de ácido entrando en la solución, de modo que se queda dentro de los límites de la acidez normal del estómago, una mezcla de tope correspondiente a las condiciones arriba descritas fijará siempre la acidez del jugo gástrico en su propio valor de Ph es decir a la Ph de la acidez normal.

Queremos llamar una solución concentrada una concentración absoluta, solamente cuando se administra el medicamento en forma sólida. Produciendo sin embargo el remedio en solución, llamamos solución concentrada la concentración de esta solución a administrar, aunque no fuese la máxima concentración posible en que se puede prepararla.-

Según la invención se puede emplear como componente ácido de la mezcla de tope, cualquier ácido o mezcla de ácidos, cuales fisiológicamente no sean venenosos, y cuya constante de disociación se halla entre $10^{-1'5}$ y $10^{-4'0}$, mientras el otro componente de la mezcla de tope pueden ser sales de estos ácidos o otras sales adecuadas. En vez de ácidos o sales se puede emplear sales ácidas. Sales obtenidas de ácidos polibásicos por sustitución parcial de los iones de hidrógeno, pueden tanto el componente ácido como el componente salino del tope. Como componente salino del tope pueden figurar además electrolitos anfóteros, aminoácidos y también polipeptidos. Conteniendo las moléculas de estos compuestos grupos ácidos y básicos, del punto de vista de la Ph se comportan como sales. Pero los sales que estos compuestos forman con ácidos son muy ácidas y en el tope juegan el papel de ácidos.

Se pueden formar mezclas de tope correspondientes al propósito arriba expuesto, v.g. ácido ortofosfórico y primarios ortofosfatos.



110 ácido pirofosfórico ó primarios pirofosfatos y secundarios pirofosfatos; ácido ditiónico y primarios ditionatos; bisulfatos y sulfatos; bitiosulfatos y tiosulfatos; ácido aminofosfórico y primarios aminofosfatos; ácido cítrico y primarios citratos; ácido láctico, ácido málico, ácido glicólico, ácido glicerínico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido ortoacetoxibenzóico, ácido amigdálico, ácido adenósinfosfórico, ácido inosínico, ácido creatininfosfórico, y las sales respectivamente primarias, sales de estos ácidos; los aminoácidos arriba indicados y sus sales ácidas v.g. glicocola y su hidrocloreto y sulfato, además fenilglicocola alanina, leucina, ácido asparragínico, alanilglicina, glicilglicina, leucilglicina, sus sales ácidas etc. Hay que observar que no es preciso en cada caso de juntar el componente ácido con su propia sal, así, por ejemplo un fosfato primario no es forzoso de mezclar con ácido fosfórico líquido, pero en vez del mismo, se puede tomar un ácido o sales ácidas más dissociables que el ácido fosfórico -v.g.- bisulfato, hidrocloreto de glicina, hidrocloreto de betaina, cuales en solución de la mezcla libertan ácido fosfórico. Eligiendo los componentes de la mezcla de tope, se puede también considerar los efectos especiales de los aniones de las partes de los mismos, cuando además de su efecto de tope, deseamos hacer valer su efecto especial.

125

130 Tenemos que determinar la proporción de mixtura de los componentes del tope de tal manera que el valor de Ph de la solución del producto tanto cuando es concentrada o en sus máximas diluciones posibles en el estómago caiga siempre dentro del territorio de la acidez normal gástrica. Si-v.g. deseamos producir el remedio regulador de la acidez gástrica con una mezcla sólida de bisulfato sódico (NaHSO_4) y de fosfato monosódico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) entonces debe determinarse el porcentaje de la proporción de mixturar los componentes del diagrama de la Figura 2, con las reflexiones siguientes. Las abscisas de ese diagrama representan la proporción en porcentaje del bisulfato sódico y del fosfato monosódico en la mezcla

135

140



de tope; las ordenadas representan los valores de Ph de las soluciones obtenidas con diferentes mezclas. La Curva C enseña para solución concentrada, la curva D para una solución de 0'5% la relación entre la proporción de mixtura y los valores de Ph. Ambas

145 soluciones son producidas de la misma mezcla de compuestos preparada según la proporción indicada por las abscisas.. Las Lineas X é Y demarcan el dominio de la acidez admisible del estómago.-

De estos diagramas se ve que para la regulación de la acidez gástrica toda proporción de mixtura es adecuada, cuya Ph cae en la

150 superficie limitada por las líneas X, Y, C, D. La solución de 0'5% corresponde á la dilución máxima posible en el estómago. En este caso mismo tampoco debe sobrepasar 40 el valor de Ph, es decir la mezcla de tope como se ve en el punto de intersección de las líneas D é Y, no debe contener menos de 3% de bisulfato sódico. De otro lado hay que contar con la posibilidad que el medicamento tomado en estado sólido, formará al principio una solución concentrada en el estómago en cuyo caso tampoco debe caer la Ph, por debajo de 1'5. así que el contenido de bisulfato sódico de la mezcla no debe sobrepasar 17% como nos enseña la intersección

155 de las líneas C y X.

Cuanto más bisulfato contiene la mezcla de tope o sea cuanto más sobresale su carácter ácido, tanto mayor dosis es precisa, para disminuir una determinada hiperacidez; en cambio tanto más fácil será acidificar con la misma un estómago anácido. Dentro ambos límites arriba mencionados se puede pues libremente elegir la proporción de mixtura según que se desea lograr con mayores ó menores dosis el efecto propuesto, y según el valor final logrado de Ph, entre los límites de 1'5 y 4'0.-

160

La Figura 3ª nos muestra el efecto de un remedio conteniendo 14% respectivamente 17% de bisulfato sódico, ejercido sobre una solución de 50 cm³ de ácido clorhídrico de 1'1 Ph, cual corresponde al contenido de un estomago fuertemente hiperácido.-

170

Las abscisas representan la cantidad en cm³ de la solución de 20%



175

180

185

190

195

200

de la mezcla de tope, las ordenadas los valores de Ph. - X é Y, son los límites de la acidez normal del estómago. A la mezcla de tope con 14% de bisulfato sódico corresponde la curva E, a la de 17% de bisulfato sódico la curva F. "Ne" y "Nf" son los propios valores de Ph de la solución de 20% de la mezcla de tope, conteniendo 14% respectivamente 17% de bisulfato sódico. Del diagrama se puede ver que en el principio la Ph, crece uniformemente al añadir la solución de tope, es decir, la acidez decrece. Por encima de la línea X es decir una vez las curvas llegadas en el territorio de la acidez normal, el grado de acidez ya no decrece en proporción a la cantidad de la solución de tope adicionada, sino la curva de Ph se acerca gradualmente al propio valor "Ne" y respectivamente "Nf" de Ph, de la solución de tope. De esto queda evidente que la mezcla de tope aunque administrada en cualquier excedente, la solución no sale del territorio de la acidez normal. Según la invención la mezcla se puede elaborar en forma sólida o en solución. En este último caso no el valor Ph de la solución concentrada pero el valor Ph de la solución a tomar tiene que quedarse dentro del límite de 1'5, siendo esta la solución más concentrada que puede entrar en contacto con el estómago. Al producto se puede añadir sustancias indiferentes que mejoran el sabor, así mismo productos nutritivos ú otros medicamentos, -v.g- pepsina, etc, porque la mezcla de tope de la invención restableciendo y asegurando la acidez normal del estómago, sostiene y desarrolla los buenos efectos de los demás medicamentos simultáneamente administrados. El objeto de la presente invención fué solicitado como tal en Hungría, con fecha 29 de Abril de 1.933, siendo su numeración 12.180, figurando como inventor, el actual solicitante, todo lo cual se hace constar a los efectos de los beneficios de la Unión Internacional de Protección a la Propiedad Industrial.-

=====

N O T A

205

El objeto de la presente invención ha de recaer sobre las siguientes



REIVINDICACIONES

=====

1ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN PRODUCTO REGULADOR DEL GRADO DE ACIDEZ DEL JUGO GASTRICO caracterizado por la elaboración de mezclas de tope (mezclas de puffer) por medio de compuestos de caracter salino y de reacción ácida, cuyo valor Ph, cae en el territorio de la acidez normal del jugo gástrico ó sea 1'5 - 4'0, tanto en la mezcla sólida o su solución concentrada como en su solución de máxima dilución posible en el estómago.-

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN PRODUCTO REGULADOR DEL GRADO DE ACIDEZ DEL JUGO GASTRICO caracterizado por la reivindicación primera y por añadir a la mezcla de tope a que se hace referencia en la reivindicación anterior otros medicamentos, cuya eficacia se aumenta por la acidez normal del estómago.-

3ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN PRODUCTO REGULADOR DEL GRADO DE ACIDEZ DEL JUGO GASTRICO caracterizado por las reivindicaciones primera y segunda y por la producción de una mixtura de bisulfato sódico y fosfato monosódico, conteniendo por lo menos 3% y como máximo 17% de bisulfato sódico.-

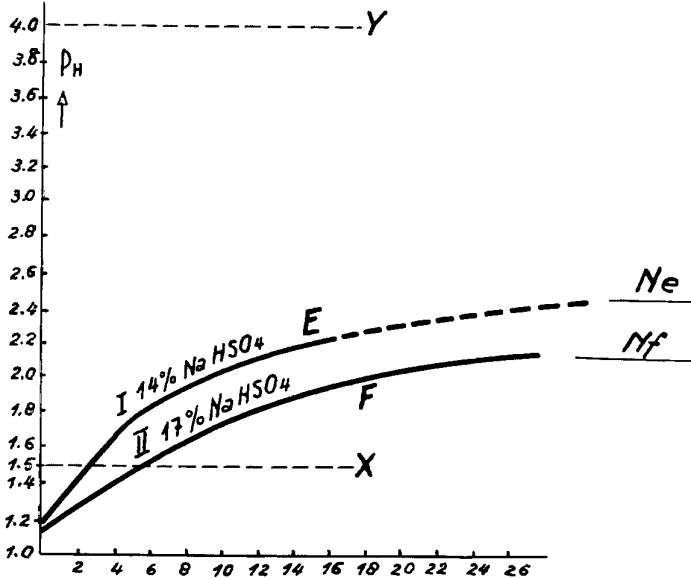
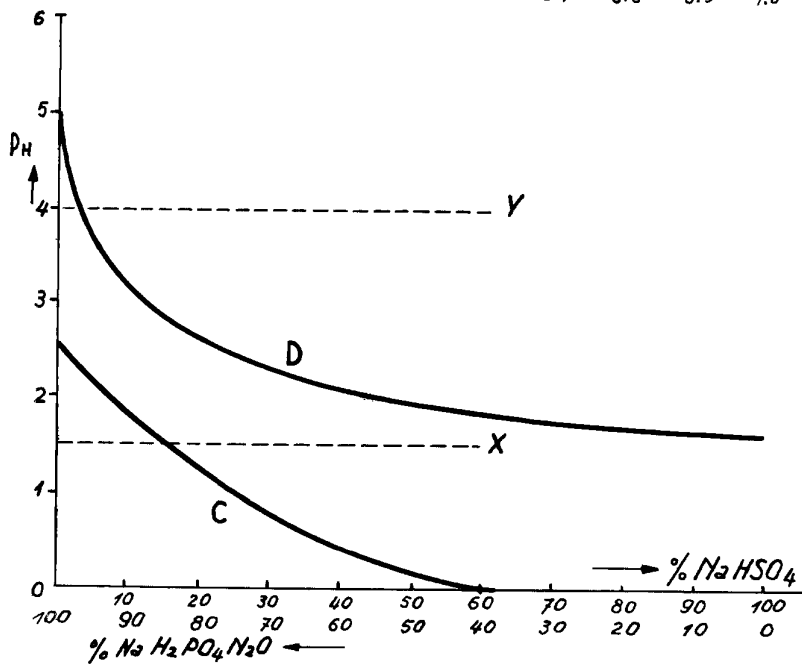
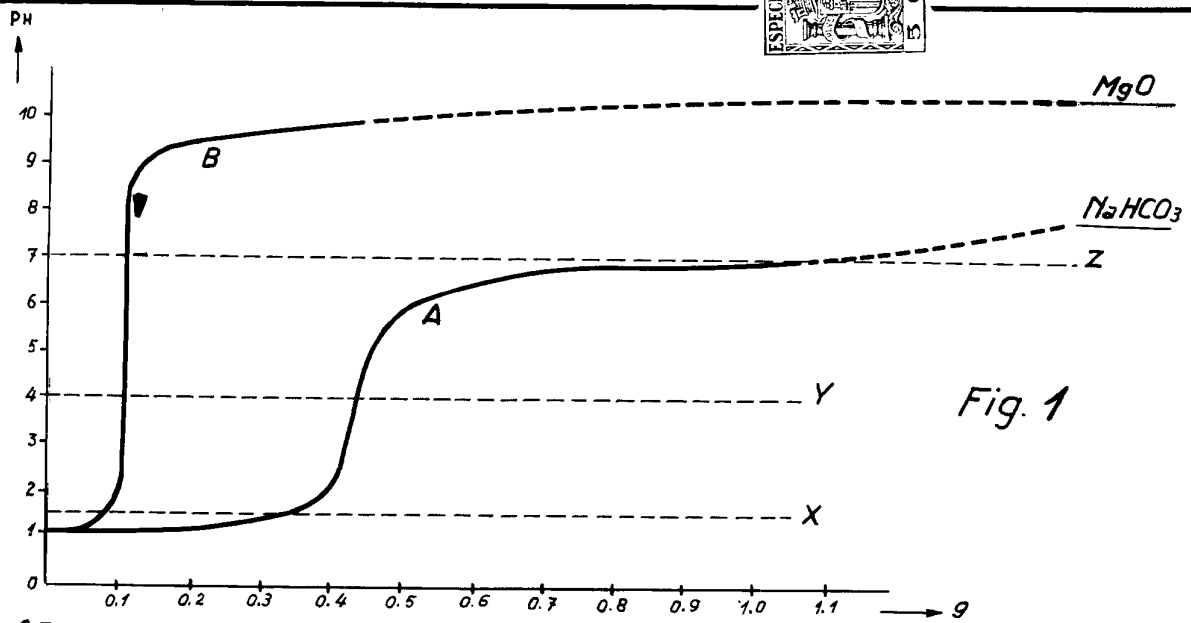
4ª.- El objeto de la presente invención ha de recaer sobre UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN PRODUCTO REGULADOR DEL GRADO DE ACIDEZ DEL JUGO GASTRICO.-

La presente memoria consta de ocho hojas mecanografiadas, escritas por una sola cara y planos que con la misma se acompañan.-

Madrid 28 de Abril de 1.934.-

P.A.- JUAN DEL VALLE

P. P. 



2.8 ABR 1934
JUAN DEL VALLE
P. R. *J. Del Valle*