

406790

F. P. 2-1-75

Int. Cl.: C01F

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: 1- CENTRE DE LYOPHILISATION PHARMACEUTIQUE "LYOCENTRE"
2- CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVER NAY - C.E.R.M.

RESIDENCIA: 1- 38, avenue de la République 15- AURILLAC - Francia.

2- "La Beaumette" Route de Marsat 63- R I O M - Francia.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA ALUMINA DE TRANSICION".

Prioridad: Patente Francesa MP/

n.º 71 33736 del 20-9-71

POOR QUALITY

406790

18



1

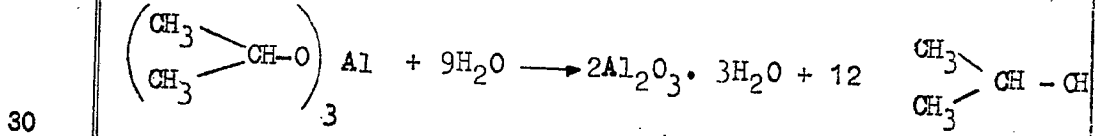
Esta invención se refiere a un nuevo hidrato de
 alúmina de fórmula global $Al_4O_9H_6$ o $2Al_2O_3 \cdot 3H_2O$, que se pre-
 senta en forma de un polvo blanco, cristalizado, muy fino y
 muy ligero. El término de "aerogel" que ha sido elegido pa-
 5 ra designar este polvo es el que mejor cuenta da de su aspek-
 to físico. Una mezcla de agua con 25 % en peso de este pro-
 ducto da lugar a un gel de alúmina completamente hidratada
 $[Al(OH)_3]$. Este gel es muy estable e, incluso sin auxiliar
 estabilizante, no produce ninguna sinéresis durante más de
 10 3 meses.

El hidrato de alúmina de esta invención puede ser
 utilizado, por lo tanto, como precursor de geles de alúmina
 estables.

15 Por otra parte, se ha encontrado que el producto
 de la invención presenta un efecto neutralizante, un poder
 regulador y una actividad antipéptica netamente superiores
 principalmente a las del hidróxido de aluminio coloidal y
 que hacen del mismo un medicamento antiácido y antigastrál-
 gico de elección.

20 La invención se refiere igualmente al procedimien-
 to de preparación del nuevo hidrato de alúmina $2Al_2O_3 \cdot 3H_2O$,
 que consiste en una hidrólisis dirigida del isopropilato de
 aluminio mediante una mezcla de agua e isopropanol caliente,
 siendo la relación molar respecto al isopropilato de 9/4,
 25 es decir 2,25 moles de agua por mol de isopropilato.

La alúmina de la invención se forma según la reao-
 ción siguiente:



406790



1 El ejemplo que sigue ilustra el procedimiento de preparación del producto según la invención, sin embargo sin limitarla.

EJEMPLO

5 En un reactor de 100 litros, provisto de un agitador potente, un sistema de trabajo a reflujo y un condensador para la destilación, se introducen sucesivamente 25 litros de isopropanol y 32,64 kg (160 moles) de isopropilato de aluminio en polvo. Se homogeneiza la mezcla. Se calienta para llevar la dispersión a unos 70°C. Después se añade progresivamente una mezcla de 43 litros de isopropanol y 10 6,48 litros (360 moles) de agua. La hidrólisis es muy exotérmica y, hacia la mitad de la adición de la mezcla de isopropanol-agua, el contenido del reactor alcanza la ebullición. La continuación de la hidrólisis se realiza a reflujo. 15 El calentamiento a reflujo se mantiene a continuación durante unos 30 minutos. Después el medio se concentra por destilación de una parte del isopropanol en exceso (alrededor de 25 a 30 litros).

20 El concentrado se vierte en caliente en una escurridora. Se separan así casi 20 litros de isopropanol. El producto escurrido es triturado en pequeños bloques y secado a vacío a 75°C durante 72 horas. El producto es molido y tamizado para dar alrededor de 10 kg de un polvo blanco impalpable, muy poco soluble en agua y en los disolventes orgánicos habituales, comprendidos los alcoholes. 25

30 Se ha estudiado el comportamiento del producto así obtenido frente al calor. Después de su preparación, el producto se seca a 75-80°C hasta peso constante. A temperatura-

406790

18



1 ras próximas a 100°C, solo se degrada muy poco en ausencia
de agua. A temperatura más elevada, se descompone progresi-
vamente en Al_2O_3 . La transformación en Al_2O_3 es prácticamen-
te total desde 700°C; sin embargo, es necesario alcanzar
5 los 900°C y mantener esta temperatura durante 3 horas como
mínimo para estar absolutamente seguro de que el producto se
ha transformado íntegramente en Al_2O_3 .

El análisis térmico se ha efectuado de dos formas:
por una parte, midiendo la pérdida de masa durante el calen-
tamiento y, por otra parte, por análisis térmico diferencial
10 (ATD). Las dos curvas, representadas independientemente en
la Figura 1, son registradas simultáneamente con una curva
(de puntos en la figura) que permite controlar que la eleva-
ción de temperatura θ es bien lineal en función del tiempo
15 (t).

La pérdida de masa (Δm) de una muestra colocada en
atmósfera controlada se mide durante una elevación de tempe-
ratura lineal en función del tiempo. Está representada por
20 la curva de trazo liso grueso sobre la Figura 1 y muestra que:

- a una temperatura en general inferior a 40°C, el
compuesto adsorbe los gases presentes (aire o argón) en el
recinto del horno y se observa un aumento de masa del orden
de 2 a 3 %,

25 - entre 40 y 80 % según las muestras, aparece una
pérdida de masa regular y la curva tiene el hábito de una hi-
pérbola,

- a 250°C, se observa discontinuidad en la curva,
que se flexiona para adoptar un perfil más próximo a la hori-
zontal, produciéndose esta discontinuidad por una pérdida de
30

406790



1 peso del 10 al 13 % con respecto al peso seco inicial,
- después de la discontinuidad, el diagrama es una
hipérbola que tiende hacia una horizontal que se alcanza alre
dedor de 700°C, pero es necesario pasar de 850°C para asegu
5 rarse de que el peso es bien constante. Esta horizontal co-
rresponde a una pérdida de masa de 21 a 22 % respecto al
peso seco inicial.

Es evidente que la pérdida de masa es calculada
con respecto al peso seco inicial, es decir después de ha-
10 ber descontado el porcentaje de agua presente bajo forma de
humedad adsorbida en el producto inicial y valorado, por
ejemplo, por el método de Karl Fischer. Sobre la curva de
la Figura 1, la parte plana corresponde a una pérdida de ma
sa de 12,6 mg, es decir del 27,9 % del peso inicial. La hu-
medad valorada según Karl Fischer es del 6,87 %, por lo tan
15 to la pérdida de masa es del 21,03 %.

La curva representada en trazo liso fino sobre la
Figura 1 es la que da los resultados del análisis térmico
diferencial, la que permite evaluar las cantidades de calor
20 intercambiadas durante la elevación lineal de temperatura.
Sobre esta curva se comprueba un pico endotérmico, desvaído,
correspondiente al principio de la pérdida de masa y un pi-
co exotérmico neto inmediatamente antes de la discontinuidad
de la curva anterior (a 250°C).

25 El primer pico corresponde al calor absorbido por
la evaporación del agua. El pico exotérmico podría corres-
ponder a una transposición de tipo alotrópico.

La fórmula global del producto obtenido, deducida
del análisis complejométrico y térmico, es: $Al_4O_9H_6$; también
30 se puede escribir esta fórmula, según la forma tradicional,

406790



1 espectroscopía infrarroja. Para este estudio se ha utilizado una dispersión en tetracloruro de carbono, compuesto que no presenta absorción intensa entre 800 y 4000 cm^{-1} .

5 El espectro I.R. está representado en la Figura 2. Presenta las características siguientes:

- caída a 3800 cm^{-1} correspondiente a ciertos OH libres;
- caída a 3650 cm^{-1} correspondiente a los otros OH libres;
- masivo de 3350 a 2800 cm^{-1} correspondiente a los OH asociados;
- 10 - caída a 1650 cm^{-1} correspondiente al H_2O molecular.

15 Por lo tanto, el espectro I.R. está de acuerdo con los datos de la acidimetría; por otra parte indica que la hidrólisis del isopropilato de aluminio es total durante la preparación del producto, ya que no se observan rayas debidas a los grupos metilo.

20 La cristalinidad de la alúmina según la invención ha sido estudiada por difracción de rayos X en cámara pequeña de Debye-Scherrer (rayo R = 28,65 mm, es decir 1 mm para 2°). Ha sido necesario utilizar largos tiempos de exposición para obtener figuras de difracción netas, lo que demuestra que la cristalinidad es baja. Para eliminar el fondo continuo del tubo capilar, se ha utilizado un tubo de Lindeman, teniendo cuidado de comprobar que este último no daba rayas en las mismas regiones que el producto. La dimen

25 sión de los cristalitas puede ser evaluada en 30 Å .

30 En todos los casos y con todas las muestras, se ha podido señalar varias distancias reticulares. Dos de ellas son intensas: la más intensa está a 1,82 Å (de 1,817 a 1,824), la segunda está a 1,43 Å y las otras son más débiles.

406790



1 El estudio de la difracción de los electrones por un cristalito aislado o una masa de cristalitos localizados a microscopio electrónico, ha permitido encontrar las mismas distancias reticulares que las encontradas con rayos X.

5 En la Tabla I dada a continuación se incluyen las distancias reticulares de otras varias alúminas cristalizadas conocidas, con su número de orden. Comparando estas con las del producto de la invención, se ve que las distancias reticulares observadas para el producto se encuentran en
10 ciertas variedades de alúmina, pero en ninguna parte en las mismas relaciones de intensidad relativa.

Las tres primeras distancias reticulares permiten, por lo tanto, diferenciar el producto de las otras alúminas de transición conocidas:


15

<u>d en Å</u>	<u>Número de orden</u>
1,82	1
1,43	2
2,00	3

20 Por lo tanto, el producto de la invención es una nueva alúmina de transición que se identifica por una parte por su fórmula global ($Al_4O_9H_6$) y su porcentaje de agua combinada = 21 % y por otra parte por sus características cristalográficas.

25 La nueva alúmina obtenida según la invención posee una actividad antiácida y antigastrálgica que ha sido puesta en evidencia por el estudio farmacológico y clínico del producto.

30 La experimentación farmacológica se ha llevado sobre el estudio del poder neutralizante, del poder regulador

4067908 

1 y del poder antipéptico.

El poder neutralizante se ha medido por el método de Brindle (J. Pharm. Pharmacol. 1953, 5, 692-708).

5 El valor neutralizante (VN) es el número de gramos del producto que neutraliza a 100 ml de ácido clorhídrico N/20 en 4 horas, a una temperatura de 37°C. La valoración del ácido no neutralizado se hace por retorno, mediante hidróxido sódico N/20 en presencia de azul de bromofenol. El poder neutralizante (PN) es la inversa del valor neutralizante: $PN = 1/VN$. Expresa mejor la fuerza de un antiácido.

10 En la Tabla II dada a continuación, se compara el poder neutralizante de la alúmina de la invención: $Al_4O_9H_6$ con los de otros ocho antiácidos.

15 El poder regulador se ha medido por el método de Bateson (J. Pharm. Pharmacol. 1958, 10, 123-131).

Este método, llamado del estómago artificial, permite reproducir in vitro las condiciones fisiológicas de funcionamiento del estómago, es decir la temperatura, el volumen de líquido gástrico, el movimiento del estómago, la secreción de jugo gástrico y la evacuación pilórica.

20 El líquido gástrico artificial de pH 1,5 tiene la siguiente composición:

25	Pepsina	0,15 g
	Peptona	0,15 g
	NaCl	0,15 g
	HCl N/20	c.s. para 100 ml

El modo operatorio es el siguiente:

30 A 150 ml de líquido gástrico artificial, mantenido a 37°C y agitado regularmente, se añade una cantidad terapéutica (1 g) del producto a estudiar. Todos los minutos a

- 11 -
406790



1 partir del momento de esta adición se añade 1,5 ml de líquido
gástrico (secreción). Cada 20 minutos, se retiran 30 ml
de medio (evacuación pilórica). La medida se realiza duran-
te 100 minutos. Durante todo este periodo, se sigue la evo-
5 lución del pH mediante un electrodo sumergido en el medio.

En el estudio se ha observado que varios paráme-
tros deben ser tenidos como características de un efecto re-
gulador, fisiológicamente válido.

10 Los valores deseables de estos parámetros están da-
dos en la Tabla III.

En la Tabla IV figuran los valores encontrados de
estos diversos parámetros para la alúmina según la invención
y para diversos reguladores clásicos.

15 La Figura 3 representa las curvas del pH, determi-
nado según el método precedente en función del tiempo en
minutos, obtenidas agregando al líquido gástrico artificial
la alúmina de la invención o uno de los reguladores utili-
zados corrientemente en terapéutica.

20 La parte que presenta rayados en un solo sentido
corresponde a la zona de los pH demasiado alcalinos y la
que presenta rayados cruzados corresponde a la zona de los
pH demasiado ácidos, respecto a la zona de pH deseada a un
buen regulador.

25 El examen de los resultados obtenidos en el estu-
dio del poder regulador demuestra que existen dos catego-
rías de productos:

30 Los productos que alcalinizan demasiado al medio
gástrico, con riesgo de un efecto de rebote por hiperacidez
refleja (MgO , $MgCO_3$) y los productos cuyo pH es demasiado

406790

18



1 bajo o la duración de la acción demasiado reducida
[Al(PO₄); Bi₂(Al₂O₄)₃; Bi₂(CO₃)₃; Al(OH)₃; subnitrate de
bismuto].

5 La alúmina de la invención se sitúa entre estas
dos categorías y permite mantener en el medio gástrico un
pH óptimo (de 3 a 4,5) durante el mayor tiempo posible.

El poder antipéptico ha sido estudiado midiendo el
peso en mg de pepsina inactivada en 100 minutos, por gramo
de producto antipéptico.

10 Se procede de la misma forma que para la medida
del efecto regulador, pero la toma de 30 ml que se realiza
cada 20 minutos se utiliza para valorar la pepsina todavía
activa. Así, en 100 minutos se obtienen cinco cifras que
15 representan el título de pepsina todavía activa que permi-
ten, por diferencia, calcular la pepsina inactiva. La valo-
ración de la pepsina se realiza por medida del tiempo de
floculación de una leche normalizada.

20 En la Tabla V dada a continuación se reúnen los
resultados obtenidos con la alúmina de la invención en com-
paración con el fosfato de aluminio, el subnitrate de bismu-
to, el carbonato de bismuto, el aluminato de bismuto, la
alúmina hidratada coloidal y el carbonato cálcico.

25 La alúmina Al₄O₉H₆ de la invención posee por lo
tanto un conjunto de propiedades farmacológicas cuya inten-
sidad y cuyo efecto en el tiempo satisfacen a los criterios
que definen a un buen agente antigastrálgico:

- Neutraliza eficazmente el medio gástrico sin alcalinizarlo;
- Regula eficazmente este medio en una zona de pH fisioló-
30 gico;

406790 18 SEP 1963



1 - Es un antipéptico de actividad elevada.

5 El estudio farmacoclinico de la acción antiácida de la alúmina de la invención ha sido realizado administrando 2 g de producto a 27 enfermos, de los cuales 11 son portadores de úlceras gastroduodenales, y registrando la acción del producto sobre el pH gástrico medido in situ, gracias a la cápsula de Heidelberg, según el método telemétrico. En el 100 % de los casos se obtiene una acción antiácida real ($\text{pH} \geq 3$). El producto da primero un pico alcalino a pH 8, de corta duración, cuyo efecto es desnaturalizar los enzimas proteolíticos del estómago; después de este pico, la actividad antiácida se mantiene constante a un valor situado entre pH 3,5 y pH 6,5 según los sujetos. La duración de esta acción antiácida es notable: es constantemente superior a los 60 minutos y puede mantenerse en ciertos casos durante 2 e incluso 3 horas.

15 Por lo tanto, estos resultados permiten situar el producto de la invención en el primer rango de los agentes antiácidos y antigastrálgicos.

20 Igualmente se ha estudiado la toxicidad aguda y la toxicidad crónica del producto sobre ratas. Incluso al cabo de 3 meses no se ha descubierto ninguna toxicidad de ningún orden, después de haber administrado durante 6 días a la semana, a ratas blancas, una dosis diaria del producto equivalente a 30-40 veces la dosis terapéutica (4 a 6 g por día para una persona que pesa 60 kg).

25 En el ratón y en la rata, no se ha podido obtener un efecto letal en una sola administración. En el ratón, una dosis igual a 160 veces la dosis terapéutica, re-

30

406790

18



1 petida durante 3 días, ha provocado la muerte de tres ra-
tones sobre 10. En la rata, la DL_{50} por sonda gástrica es
superior a 6,9 g/kg.

5 Por lo tanto, el producto está desprovisto de to-
da toxicidad a las dosis terapéuticas.

10 Por lo tanto, la alúmina de la invención puede
ser utilizada como medicamento antiácido, principalmente
para el tratamiento de las gastritis y duodenitis, hiper-
clorhidrias, úlceras gastroduodenales, hernias hiatales,
esofagitis, pirosis y gastralgias y quemaduras gástricas.
15 Para este fin, se administran por término medio 2 g de
producto dos veces al día, después de las comidas o en el
momento de los dolores. El producto puede ser acondiciona-
do bajo cualquier forma conveniente para la administración
oral, por ejemplo en sobrecitos conteniendo de 1 a 2 g de
polvo activo, asociado a excipientes farmacéuticos co-
rrientes, especialmente edulcorantes y aromatizantes.

20 La fórmula siguiente de una composición farmacéuti-
ca según la invención se da a título de ejemplo.

EJEMPLO 1

Se prepara un polvo mezclando los ingredientes
siguientes finamente pulverizados:

Alúmina ($Al_4O_9H_6$)	2 g
Esencia de menta picante	0,005 g
Sacarina sódica	0,004 g
Azúcar glas c. s. para	4 g

30 La invención considera igualmente las composicio-
nes farmacéuticas destinadas a la administración por vía
oral y que comprenden la alúmina de transición ($Al_4O_9H_6$)
asociada a cualquier medicamento susceptible de provocar

406790

18



1 la agresión ácida de la mucosa gástrica.

En efecto, esta agresión puede ser no solamente de origen patológico sino igualmente medicamentoso.

5 Es sabido que las ulceraciones provocadas por numerosos medicamentos son debidas, en la mayoría de los casos, a una estimulación de la secreción de ácido clorhídrico (en el caso de los medicamentos del tipo de la reserpina, por ejemplo), a la disminución de la resistencia de la mucosa a la acción agresiva del ácido clorhídrico (en el caso de la fenilbutazona y de sus derivados) o a la acidez del principio activo propiamente dicho (en el caso del ácido acetilsalicílico).

10 También se ha encontrado, según la invención, que la asociación de uno de los medicamentos susceptibles de provocar la agresión ácida de la mucosa gástrica y alúmina de transición ($Al_4O_9H_6$) que desempeña "in situ" el papel de regulador, permite aumentar la dosis de administración del medicamento "agresivo" o prolongar la duración del tratamiento, sin que aparezcan los efectos secundarios perjudiciales.

15 En las composiciones farmacéuticas de la invención, preparadas bajo cualquier forma destinada a la administración oral y principalmente en forma de comprimidos, la alúmina de transición puede representar hasta el 50 % del peso de la composición. Por lo tanto, desempeña no solamente el papel de producto antiácido, sino igualmente el de excipiente de masa y sustituye ventajosamente, en la formulación de comprimidos, a los excipientes como el fosfato dicálcico, la celulosa microcristalina o la sílice coloidal.

20 Los ejemplos dados a continuación están destinados

406790



1 a ilustrar, de manera no limitativa, diversos modos de rea-
lización de formas de administración de las composiciones
farmacéuticas de esta invención.

EJEMPLO 2

5 Preparación de comprimidos que contienen la asociación áci-
do acetilsalicílico-alúmina de transición

La fórmula unitaria es la siguiente:

	Acido acetilsalicílico	400 mg
	Alúmina de transición	100 mg
10	Almidón	49 mg
	Polivinilpirrolidona	6 mg
	Polietilenglicol	35 mg
	Talco	10 mg

15 Se mezclan los polvos de ácido acetilsalicílico,
alúmina y almidón. Se humedece con una solución de la po-
livinilpirrolidona en alcohol a 96°. Después de haber gra-
nulado, secado y calibrado, se introduce el talco y el po-
lietilenglicol, se mezcla y se comprime con un troquel de
20 13 mm, con objeto de obtener comprimidos con un peso final
de 600 mg aproximadamente.

EJEMPLO 3

Preparación de comprimidos que contienen la asociación fe-
nilbutazona-alúmina de transición

25 En un primer tiempo, se preparan dos granulados
A y B que responden a las fórmulas unitarias siguientes:

	Granulado A	Granulado B
	Fenilbutazona 200 mg	Alúmina de transición 80mg
	Almidón 60 mg	Almidón 35mg
30	Sílice coloidal 20 mg	Sílice coloidal 10mg



406790

1

Granulado A

Granulado B

Polivinilpirrolidona	4 mg	Polivinilpirrolidona	3 mg
Polietylenglicol	25 mg	Polietylenglicol	12 mg

A continuación se mezclan los dos granulados, a los que se agrega la mezcla siguiente:

5

Almidón 18 mg

Metilcelulosa 9 mg

Acido esteárico 4 mg

10

Después de haber homogeneizado la preparación, se comprimen los polvos utilizando un troquel y se obtienen comprimidos de 480 mg aproximadamente.

TABLA I

Diaspora	Bohemita	Al ₄ O ₉ H ₆	Bayerita	Gibbsita
	6,11-100			
				4,85-320
	4,71-13		4,72-100	
			4,36-70	4,37-50
	3,99-100			
				3,306-15
20	3,214-10	3,16-65	3,19-25	3,187-12
	2,558-30		3,08-2	3,112-7
	2,484-3		2,69-4	
			2,45-4	2,454-23
				2,420-20
25	2,386-5			
		2,384-(4 ^a)		2,383-27
	2,356-8	2,346-53	2,34-6	
	2,317-56		2,28-4	2,285-27
				2,244-10
			2,21-65	
30	2,131-52		2,14-4	2,168-7

406790



1

TABLA I (continuación)

	Diaspora	Bohemita	Al ₄ O ₉ H ₆	Bayerita	Gibbsita
	<u>2,077-49</u>		<u>2,006 (3^a)</u>	<u>2,06-2</u>	<u>2,085-2</u>
5		<u>1,990-6</u>			<u>2,043-17</u>
				1,97-4	<u>1,993-11</u>
					<u>1,960-2</u>
	1,901-3				1,921-11
		1,86-32			
10		1,85-27			
	<u>1,815-8</u>		<u>1,817 (1^a)</u>	<u>1,81-2</u>	
				1,80-2	1,799-13
		1,770-6		1,76-2	1,75 -16
	1,732-15				
15	1,678-3	1,662-13			1,684-13
	1,712-15			1,71-25	
				1,64-2	1,654-3
	1,663-43				1,638-2
	1,609-12				
20				1,59-4	1,593-3
					1,584-2
	1,570-4				1,573-3
				1,56-2	1,555-1
	1,522-6	1,527-6		1,55-4	1,551-1
25	1,480-20			1,52-2	
				1,48-3	1,486-2
		1,453-16		1,47-2	1,477-1
				1,45-8	1,457-3
	<u>1,431-7</u>		<u>1,431 (2^a)</u>		<u>1,441-6</u>
	1,428	1,424-16			- - - -
30		1,412-1			

406790



TABLA I (continuación)

	Diaspora	Bohemita	Al ₄ O ₉ H ₆	Bayerita	Gibbsita
1	1,400-6				1,409-6
5		1,396-2			1,398-6
		1,383-6			
					1,380-2
	1,370-16	1,369-2			
					1,361-4
10	1,340-5				1,340-1
	1,329-6				1,330-2
					1,320-3
	1,304-5	1,300-3	1,303 (5 ^a)		
	---	---	---		
	1,289-8				
15	1,279-1				
	1,256-4				

TABLA II

Poder neutralizante

	<u>Principio activo</u>	<u>PN = 1/VN</u>
20	Al(PO ₄)	0,394
	Subnitrato de bismuto	0,599
	Bi ₂ (CO ₃) ₃	0,792
	Bi ₂ (Al ₂ O ₄) ₃	0,800
	Al(OH) ₃ coloidal	4000
25	CaCO ₃	4000
	MgCO ₃	4125
	Al ₄ O ₉ H ₆	6660
	MgO calcinado	9000

30

406790



1

TABLA III

Definición de los parámetros que caracterizan a un buen efecto tampón

	<u>Símbolo del parámetro</u>	<u>Definición</u>	<u>Condiciones a cumplir por un buen regulador</u>
5	t	Tiempo de obtención del pH máximo	Lo más corto posible
	pH máximo	pH máximo alcanzado	De 3,5 a 4,5
	D	Tiempo durante el cual el pH es máximo	Lo más largo posible
10	pH mínimo	pH al cabo de 100'	De 3,0 a 3,5
	i	Indice de estabilidad del pH = pH max. - pH mín.	Lo más bajo posible

TABLA IV

Valores de los diversos parámetros en la medida del efecto regulador

15

	<u>Principios activos</u>	<u>t</u>	<u>pH max.</u>	<u>D</u>	<u>pH min.</u>
	AlPO ₄	10'	2,35	15'	2
	Subnitrato de bismuto		1,5		1,5
	Bi ₂ (CO ₃) ₃		1,5		1,5
20	Bi ₂ (Al ₂ O ₄) ₃	5'	1,6	5'	1,5
	Al(OH ₃) coloidal	40'	2,1	35'	2
	CaCO ₃	5'	5,15	10'	4,75
	MgCO ₃	10'	7,4	5'	6,4
	MgO calcinada	5'	9,25	15'	8,60
25	Al ₄ O ₉ H ₆	5'	3,90-4,00	25 a 40'	3,5
	Valores deseados	el más corto posible	3,5 a 4,5	el más largo posible	3 a 3,5

30

406790

18



1

TABLA V

<u>Principios activos</u>	<u>Actividad anti péptica en mg</u>	<u>% de pepsina inactivada</u>
AlPO ₄	150	33,4 %
Subnitrato de bismuto	73	16,4 %
5 Bi ₂ (CO ₃) ₃	53	11,8 %
Bi ₂ (Al ₂ O ₄) ₃	272	60,5 %
Al(OH) ₃ coloidal	319	70 %
CaCO ₃	112	24 %
10 Al ₄ O ₉ H ₆	361	80 %

10

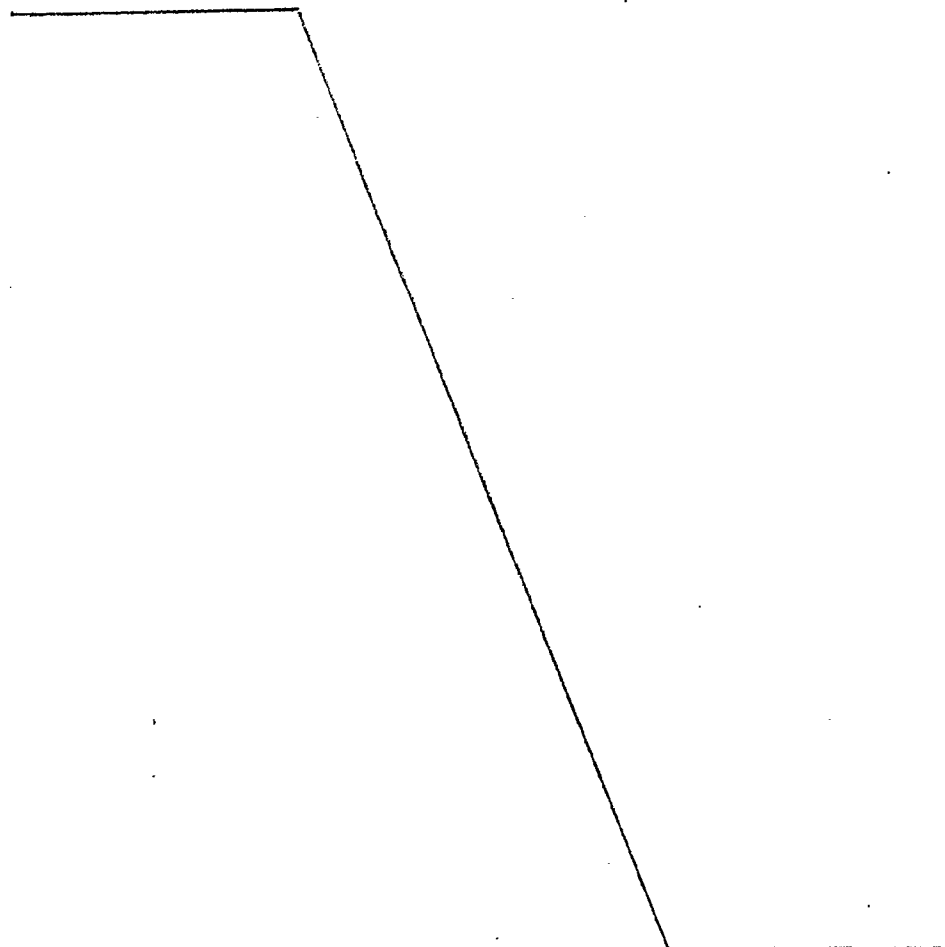
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30



406790

18



1

REIVINDICACIONES

5

10

1. Un procedimiento de preparación de una alúmina de transición, de fórmula global $Al_4O_9H_6$, que presenta propiedades neutralizante, reguladora y antipéptica, caracterizado por hidrolizar el isopropilato de aluminio mediante una mezcla de agua e isopropanol, a la temperatura de reflujo de la mezcla, siendo la proporción de agua respecto al isopropilato de 2,25 moles de agua por mol de isopropilato, manteniéndose el reflujo alrededor de media hora y separar entonces el producto obtenido por escurrido, después de concentrar la mezcla de reacción por destilación de la mayor parte del isopropanol en exceso.

15

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención, que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA ALUMINA DE TRANSICION.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de veintidos páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

25

Madrid, 18 de Septiembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

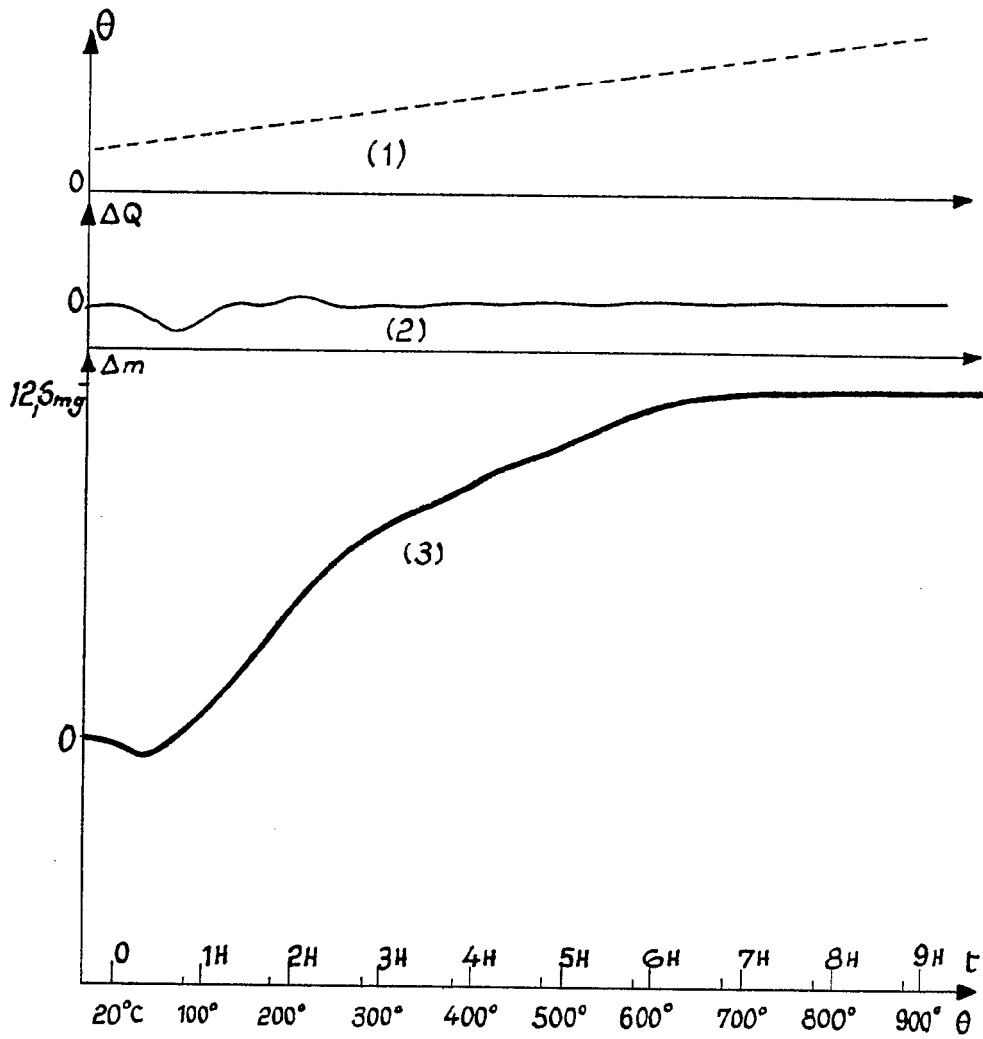
P.P.

30

40 30



Fig. 1



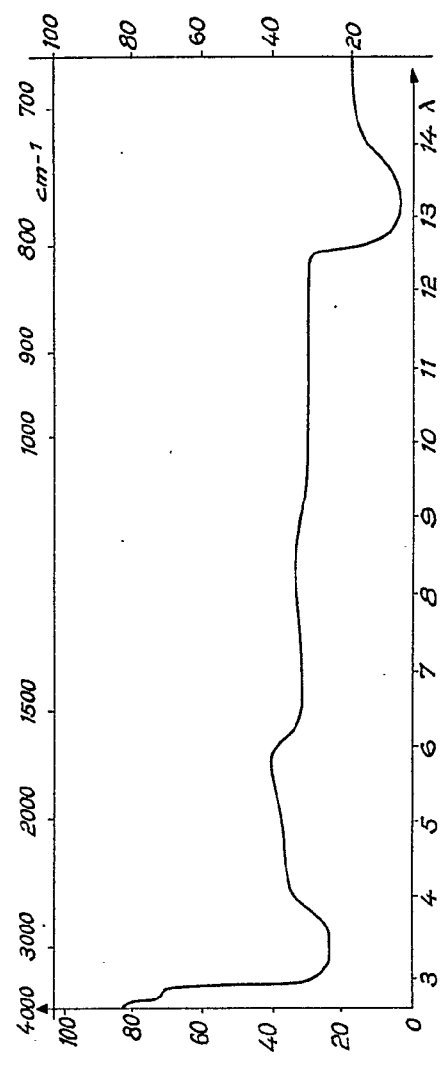
RECEIVED
MADRID, 18 Septiembre 1972
P. P.

40-190

40-190



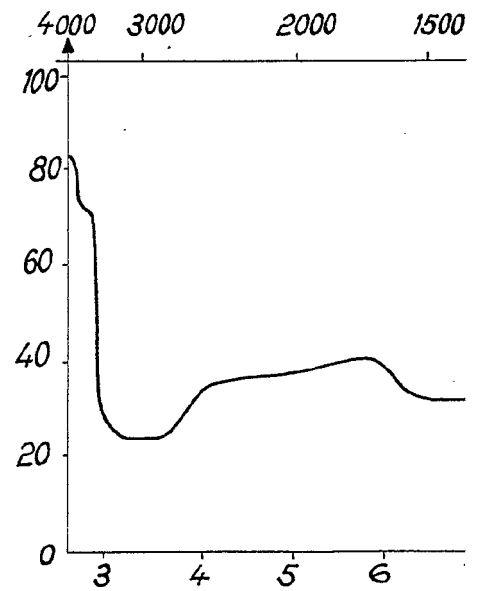
Fig 2



18 Septembre 72

[Handwritten signature]

40



4-90

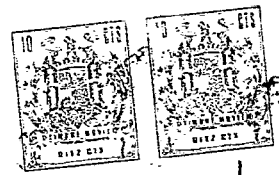
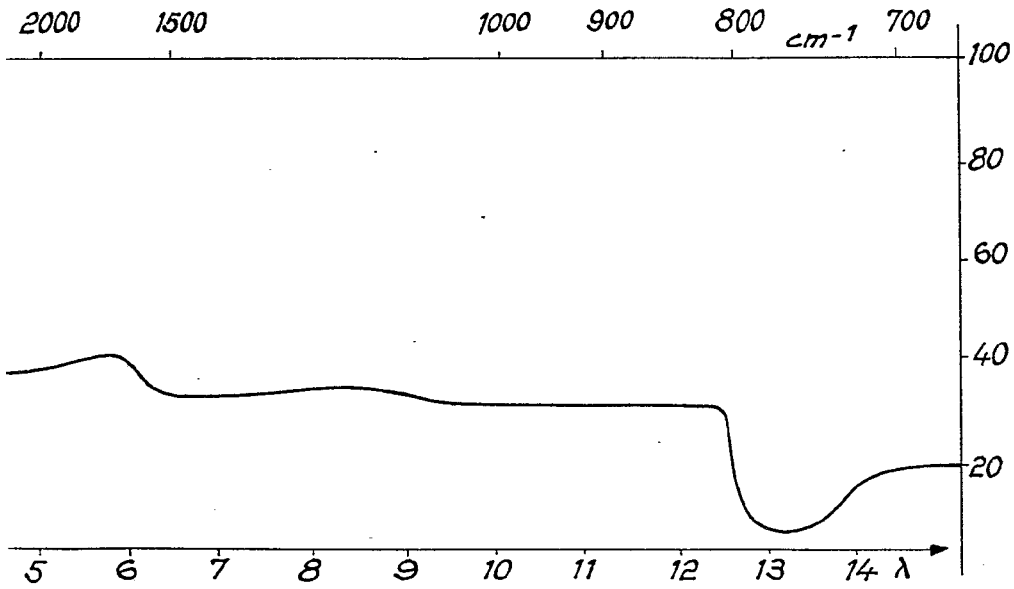


Fig. 2

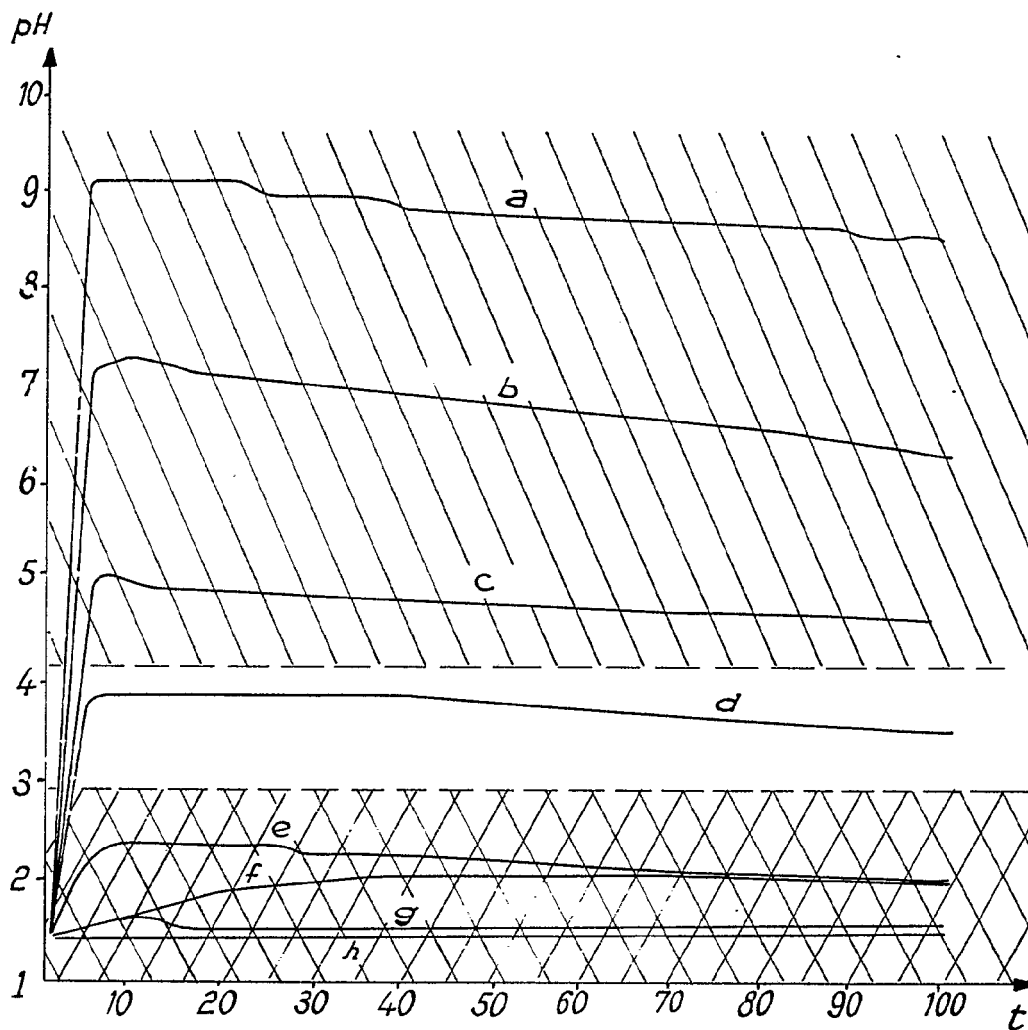


18 Septiembre ' 72

406790



Fig. 3



MADRID, 18 de Septiembre de 1972

RECIBIDO

[Handwritten signature]