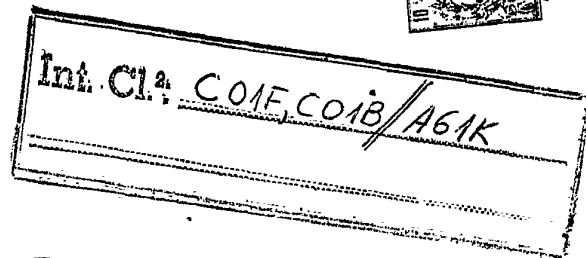


409728

PATENTE DE INTRODUCCION

Br 123.

409728



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ALUMINO-SILICATO DE
BISMUTO, DE MAGNESIO Y DE UN METAL ALCALINO.-

Solicitante: Lucien F. HARNIST, de nacionalidad brasileña, residente
en Rua Aperana, 117, Apt. 301, Rio de Janeiro, Brasil.-

La presente patente tiene por objeto un proce-
dimiento para la preparación de un alúmino-silicato de
bismuto, de magnesio y de un metal alcalino, preferente-
mente el sodio, siendo útil este silicato para el trata-
5. miento de las hiperclorhidrias, de las úlceras gastro-duode-

409728



nales y de las colitis de fermentación y de putrefacción.

5. En la Patente Especial de Medicamento francesa Nº 1511 M, se ha descrito un silicato triple de bismuto, de alúmina y de magnesio igualmente útil para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente del tubo digestivo. Este silicato triple preparado a temperatura ordinaria haciendo reaccionar una solución acuosa de silicato de sodio sobre una solución acuosa que contenga sulfato de magnesio, sulfato de alúmina y nitrato de bismuto en medio nítrico en proporciones determinadas.
10. Se ha comprobado después que, utilizando el modo de preparación descrito anteriormente, pero operando a temperatura más elevada que la temperatura ambiente, se favorece una fijación del sodio y se obtiene un producto cuya composición corresponde a la de una verdadera zeolita, es decir a un alúmino-silicato de bismuto, de magnesio y de sodio. Esta reacción se efectúa a una temperatura de preferentemente 30°C pero que puede llegar hasta 40°C.
15. De una manera general, utilizando un silicato alcalino y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente se obtiene una mejor fijación del metal alcalino en el alúmino-silicato de bismuto-magnesio que resulta. Así, principalmente con el silicato de potasio o de litio, se obtiene el alúmino-silicato de bismuto-magnesio y de potasio o de litio que se comporta de la misma forma general desde el punto de vista farmacológico como químido que el de sodio.
20. En estos productos se puede además hacer variar las cantidades de magnesio y de bismuto presentes modificando las cantidades de materias primas utilizadas. Así, una
- 25.
- 30.

409728



concentración mayor en sal de magnesio en estas materias primas conduce al desplazamiento del sodio en favor del magnesio.

5. Se puede por tanto así, bién haciendo variar la temperatura, bién haciendo varias las proporciones de los productos de partida, obtener un producto cuya composición puede oscilar entre los límites siguientes:

Pérdida al fuego: próximo al 20 %

10. SiO_2 : 45 a 55 %
 Al_2O_3 : 10 a 13 %
 Bi_2O_3 : 9 a 11 %
 MgO : 4 a 10 %
 Na_2O : 1 a 5 %

15. El ejemplo siguiente ilustra de forma no limitativa el procedimiento descrito anteriormente en términos generales:

EJEMPLO

Ejemplo de preparación de los nuevos alúmino-silicatos de bismuto, de magnesio y de sodio operando a 30°C.

20. Se disuelven 8 kg de bismuto metálico en 30 kg de ácido nítrico de 36° Beaumé.

Por otra parte, se disuelven 8,330 kg de sulfato de alúmina en 75 kg de agua caliente a 60-70°C.

25. Se añade a esta última solución 15 kg de sulfato de magnesio. Se mezclan estas dos soluciones tras haber añadido una cantidad de agua suficiente para llevar el volumen a 400 litros.

Se calienta esta mezcla hasta la temperatura de 30°C.

30. Por otra parte, se diluyen 179,800 kg de silicato

409728



5. de sodio con 200 litros de agua. Se lleva por calentamiento esta solución a la temperatura de 30°C. Se la vierte en la primera solución ácida agitando enérgicamente. El alúmino-silicato de bismuto, magnesio y de sodio precipita. Se escurre el precipitado, se le lava y se le seca, y se obtiene un producto cuya composición es la siguiente:

Pérdida al fuego: 20,0

SiO₂ : 47,5

Al₂O₃ : 13,0

10. Bi₂O₃ : 10,5

MgO : 4,2

Na₂O : 4,8

15. El producto contiene trazas de Cl⁻ y de SO₄⁻. Además, el sodio fijado está realmente enlazado químicamente; su presencia no se debe por tanto a la absorción de una sal (NaCl ó Na₂SO₄). Operando a 40°C la cantidad de Na₂O no es más que del 3 %.

20. El estudio toxicológico del alúmino-silicato de bismuto, de magnesio y de sodio así obtenido muestra que este producto no es tóxico y que es perfectamente tolerado.

25. Este producto se ha comparado por otra parte, desde el punto de vista farmacológico, con el silicato triple de bismuto, de aluminio y de magnesio que constituye el objeto de la Patente Especial de Medicamento N° 1511 M anteriormente citada. En estos ensayos comparativos, que están descritos a continuación, el silicato triple en cuestión se denomina producto N° 1, mientras que el producto preferido de la presente patente se denomina producto n° 2.

1. Ensayo de dispersión

30. Se efectúan los ensayos siguientes con cada uno

409728



5. de los productos Nos. 1 y 2; se introducen 2 g de producto en una probeta graduada de 100 ml. Se completa el volumen con agua y se agita enérgicamente durante dos minutos, a continuación se deja reposar el tiempo previsto. Se toman a continuación 10 ml de cada suspensión. La punta de la pipeta se coloca con la graduación 67 ml (1/3 del volumen bajo la superficie). La suspensión se evapora a continuación al baño-maria y se seca a 105°C, a continuación se calcina. Los resultados obtenidos están indicados en la tabla siguiente:

10.

Tiempo de sedimentación	Porcentaje de polvo en suspensión (referido al producto sin secar)	
	Nº 1	Nº 2
30 minutos	23	25
2 horas	18	20,3

15.

20. 2. Ensayo de hinchamiento.

En 2 probetas graduadas de 25 ml, se introducen respectivamente 1 g de los productos Nos. 1 y 2 y se les completa a 25 ml con medio gástrico artificial (USP XVI, p. 1072). Se mezcla y se agita cada diez minutos durante una hora, a continuación se deja reposar durante cuatro horas y se lee el volumen de sedimento. Los resultados están indicados en la tabla siguiente:

25.

3

409728



5.

Productos	Volumen de sedimento para 1 g.	Aspecto del líquido sobrenadante
Nº 1	4	Claro
Nº 2	4,5	Claro

3. Poder cubriente.

10.

Se mide el volumen ocupado por 1 g de cada uno de los productos Nos. 1 y 2 en una probeta de 10 ml graduada al 1/10, teniendo cuidado de no aplastar el polvo. Los resultados obtenidos están indicados a continuación:

15.

Productos	Volumen ocupado por 1 gramo
	ml
Nº 1	4
Nº 2	4,5

20.

4. Poder adsorbente.

Se mide el poder adsorbente que posee por una parte el producto Nº 1 y por otra parte el producto Nº 2 según el ensayo de la farmacopea de los Estados Unidos de América.

25.

Se encuentra que:

1 g de silicato triple de bismuto, de aluminio y de magnesio (producto Nº 1) decolora 115 ml de la solución tipo al 1 o/oo de azul de metileno.

30.

1 g de alúmino-silicato de bismuto, de magnesio y de sodio (producto Nº 2) decolora 150 ml de la solución tipo al

409728



1 o/oo de azul de metileno.

Este resultado es importante debido a que las propiedades farmacológicas de los productos de la presente patente están ligados de manera directa a este poder adsorbente.

5.

5. Poder neutralizante (frente al ácido clorhídrico 0,1 N).

Se introducen 500 mg de producto en un erlenmeyer de 300 ml. Se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se coloca el erlenmeyer en un baño-maria a 37°C agitando frecuentemente durante el tiempo previsto. Se filtra a continuación sobre papel y se toman 50 ml del líquido. Se valora con sosa decinormal hasta la obtención del pH 3,8 al pH-metro.

10.

Los resultados obtenidos están indicados sobre la tabla siguiente.

15.

Tiempos de contacto a 37°	ml de ácido clorhídrico 0,1 N neutralizados por gramo de producto sin secar	
	Nº 1	Nº 2
10 minutos	88	88,4
20 minutos	90	90,8
30 minutos	94,6	95,6
45 minutos	92,1	93,2
1 hora	92	93,9
2 horas	92,5	93,1
3 horas	93	94,1
4 horas	96	98,5

20.

25.

30.

409728



Ejemplos de aplicación terapéutica.

EJEMPLO 1

5. Un enfermo que sufre desde 3 ó 4 meses ardores epigástricos, una hora aproximadamente después de las comidas y para lo cual los remedios gástricos conocidos no producen más que una acción pasajera e incompleta, tratado por 5 g del alúmino-silicato de bismuto, de magnesio y de sodio obtenido según el ejemplo de preparación anterior, antes de las dos comidas principales, nota desde el cuarto día de tratamiento
10. una neta mejoría. Revisado diez días más tarde, el enfermo no sufre ya ningún ardor. No se ha notado ninguna influencia sobre el tránsito intestinal que era regular antes del tratamiento y que permaneció durante este.

EJEMPLO 2

15. Un enfermo atacado de una úlcera duodenal desde 20 años atrás (la radiografía indicaba una deformación del bulbo en hoja de trebol), tenía desde 1 ó 2 años antes el tratamiento de las crisis dolorosas cortas pero frecuentes, aproximadamente 8 a 10 días todos los meses o cada dos meses, dolores del tipo fijo tres a cuatro horas después de las comidas.
- 20.

25. En el momento de la última crisis dolorosa, el enfermo ha tomado una dosis de 5 g del medicamento según la patente antes de las dos comidas principales. Hubo cese de los tratarnos con desaparición de los dolores desde el tercer día.

EJEMPLO 3

30. Un enfermo que sufría desde 4 años de trastornos debidos a una colitis crónica (la radiografía indicaba una colitis espasmódica predominante sobre el colon transversal

409728



y sobre el descendente) se trató por el medicamento según la patente a razón de 5 g de producto por la mañana en ayunas. Se produjo inmediatamente después una neta mejoría en cuanto a los trastornos intestinales con atenuación de los dolores.

5.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza de la patente, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ALUMINO-SILICATO DE BISMUTO, DE MAGNESIO Y DE UN METAL ALCALINO; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

1.- Procedimiento para la obtención de un aluminio-silicato de bismuto, de magnesio y de un metal alcalino, caracterizado porque se hace reaccionar a una temperatura que se sitúa en una gama que va de 30°C a 40°C una solución acuosa de silicato alcalino sobre una solución acuosa que contenga sulfato de magnesio, sulfato de alúmina y nitrato de bismuto en medio nítrico.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura de 30°C.

25.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el metal alcalino es el sodio.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el aluminio-silicato de bismuto, de

30.

Rey



409728

magnesio y de un metal alcalino contiene de 45 a 55 % de dióxido de silicio (SiO_2), de 10 a 13 % de óxido de aluminio (Al_2O_3), de 9 a 11 % de óxido de bismuto (Bi_2O_3), de 4 a 10 % de óxido de magnesio (MgO) y de 1 a 5 % de metal alcalino.

5.

5.- Procedimiento para la obtención de un alúmino-silicato de bismuto, de magnesio y de un metal alcalino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 16 DIC. 1972

Lucien F. HARNIST.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmados L. Gola Fernández

ps