

413371

413371

- 5 A



Int. Cl.: COIF; A61K

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ALUMINO-MAGNESICA DE ACTIVIDAD NEUTRALIZANTE EN LA HIPERACIDEZ GASTRICA", a favor de la firma italiana ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.p.A., residente en SAN FRUTTUOSO DI MONZA (Milan) Italia.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a sustancias farmacéuticas terapéuticamente activas en el tratamiento de la hiperacidez gástrica, de las gastroduodenitis y de las úlceras pépticas. Estas sustancias forman el grupo de los llamados "antiácidos".

5.

Es conocido que un antiácido ideal debería satisfacer por lo menos los tres requisitos siguientes:

1º - Presentar una elevada actividad neutralizante respecto a los iones de hidrógeno  $H^+$ ;

10.

2º - estar dotado de un poder tampón a niveles de pH compa-



tibles con la actividad pepsínica (pH inferior a 5);  
3º - no dar lugar al "rebote" de la secreción, llamado en otra forma "retorno de la secreción ácida" o "hiper-secreción refleja".

5. Los antiácidos más difundidos son el bicarbonato de sodio, el óxido de magnesio, el hidróxido de aluminio y el caolín. Sin embargo, ninguno de estos (o de otros) antiácidos actualmente conocidos, utilizados solos o en mezcla entre sí, responde en forma satisfactoria a los tres requisitos citados. Por ejemplo, el hidróxido de aluminio presenta una discreta capacidad neutralizante, pero su poder tampón se explica a niveles de pH bajísimos (entre 1 y 2); además da lugar a un significativo rebote de secreción. Las mismas consideraciones valen, sin embargo con algunas modificaciones, para el caolín que prácticamente está privado de actividad neutralizante y tampón e induce a un fuerte rebote de secreción. El óxido de magnesio presenta una capacidad neutralizante más elevada, pero da lugar a un fuerte rebote de secreción y su poder tampón se explica a niveles de pH sensiblemente alcalinos (entre 8 y 9). El bicarbonato de sodio es mediocre para la actividad neutralizante, produce un fuerte rebote de secreción y su poder tampón es prácticamente nulo. Entre los antiácidos es asimismo conocido el carbonato básico de magnesio pentahidrato, que presenta una buena actividad neutralizante, pero análogamente al bicarbonato de sodio, produce un sensible rebote de secreción y su poder tampón se verifica a un pH muy elevado (entre 6 y 7) y tal por consiguiente para agravar los inconvenientes digestivos (rebote, inactivación pepsínica, etc.)



ya citados.

Ahora se ha encontrado que los requisitos 1º, 2º y 3º que se han indicado precedentemente, pueden satisfacerse en forma muy substancial mediante un nuevo producto, que

5. constituye el resultado de un procedimiento de preparación particular. Más precisamente, se ha encontrado que asociando en forma específica el hidróxido de aluminio y el carbonato básico de Mg pentahidrato se obtienen resultados sorprendentes, que no se podían prever ni por las propiedades de los constituyentes ni por las propiedades de una mezcla simple de los mismos.

El procedimiento según la invención se caracteriza por las fases operativas de :

- (a) - disolver en agua el sulfato de aluminio hidratado
15.  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$  en una proporción de 1400-4000 cc de agua por mol de sulfato;
- (b) - adicionar a la solución así obtenida, mantenida bajo agitación, amoníaco acuoso a la concentración de 27-30% en peso, a una velocidad de vertido de 0,100-0,160 moles/minuto por cada mol de sulfato disuelto, hasta obtener un pH
20. final de 9,75-9,81 para obtener una dispersión uniforme de hidróxido de aluminio  $\text{Al}(\text{OH})_3$  en forma gelatinosa.
- (c) - dispersar uniformemente en tal dispersión el carbonato básico de magnesio  $(\text{MgCO}_3)_4 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en partículas
25. con dimensiones inferiores a 50 micras, en una cantidad correspondiente a 1,0-1,2 átomos de Mg por cada átomo de Al presente en la dispersión;
- (d) - filtrar la dispersión obtenida en (c);
- (e) - evacuar del residuo por filtración, por lavado con

413371

- 4 -



agua, la mayor parte del sulfato de amonio en él retenido como subproducto de la fase (b);

(f) - substituir con acetona a lo menos el 60% en peso del agua que impregna el residuo lavado;

5. (g) - secar el residuo impregnado de acetona a una temperatura de 60-80°C hasta obtener un producto en partículas, sólido que contiene menos del 1% en peso de agua de imbibición;

(h) - reducir mecánicamente la dimensión de las partículas del producto a un valor inferior a 10 micras.

10. El producto resultante del citado procedimiento está constituido esencialmente por hidróxido de aluminio amorfo soportado sobre cristales de carbonato básico de magnesio. Sin embargo parecería, por los exámenes hasta ahora efectuados, que la cáscara de hidróxido de aluminio se presenta en forma del todo particular, es decir extremadamente porosa y con elevada superficie específica. Hasta ahora no se tienen datos seguros, parece que el volumen de los poros asciende a por lo menos 1 cc/g y que la superficie específica no sea inferior a 80 mg/g. Operando sobre las condiciones óptimas, que se describirán a continuación, la parte preponderante de las partículas del producto resulta constituida por diminutos granos de carbonato básico de Mg completamente recubiertos de una película de hidróxido de Al amorfo.

15. En la práctica, las fases unitarias del procedimiento se presentan como sigue:

20. Fase (a): Esta fase consiste en la simple disolución del sulfato de Al hidratado, en agua. Se opera usualmente a

25.



- la temperatura ambiente (18-25°C). La proporción de agua es relevante a los fines de las fases sucesivas del procedimiento, especialmente en lo tratante a la fase (c). Con cantidades de agua inferiores a 1400 cc por mol de sulfato,
5. la dispersión resultante de la fase (b) es tan densa para hacer prácticamente imposible una dispersión uniforme del carbonato básico de Mg en la fase (c); por el contrario, con cantidades de agua superiores a 4000 cc por mol de sulfato, las partículas de carbonato básico de Mg adicionadas
10. en la fase (c) tienden fácilmente a sedimentar, así que, todo y siendo fácil obtener una dispersión uniforme de las partículas de carbonato, es difícil mantenerla a continuación. De preferencia, la proporción de agua está en la gama de 1500-2000 cc/mol de sulfato. La proporción óptima es
15. de 1600 cc/mol aproximadamente.

- Fase (b): La concentración preferida de amoníaco es de 28% aproximadamente, correspondiente a 26 Bé. Se debe operar bajo agitación, de modo para dispersar uniformemente en el medio acuoso, las partículas gelatinosas de hidróxido que
20. se forman. La velocidad de vertido influye sobre las dimensiones de estas partículas; de preferencia tal velocidad está en la gama de 0,115-0,150 moles/minuto/mol de sulfato y la velocidad óptima es de 0,130-0,135 moles/minuto/mol de sulfato. El pH final es de preferencia de 9,79 a 9,81.
25. Con ello se obtiene una precipitación substancialmente completa de Al en forma de hidróxido. Con pH más alcalino, el hidróxido tiende a pasar en solución. Cuando, accidentalmente, el citado valor final de pH pudiere rebasarse, se puede remediar corrigiendo el pH efectivo mediante adi -

413371



- ción de ácido sulfúrico. La temperatura en la fase (b) es de preferencia de 20° a 25°C; en estas condiciones se tiene el óptimo de velocidad de reacción y no se corre el riesgo de pérdidas de amoniaco por evaporación. Al final del vertido
5. del amoniaco es aconsejable continuar la agitación aún por una decena de minutos.
- Fase (c): Teniendo bajo agitación la dispersión obtenida en la fase (b) se vierte en ella lentamente el carbonato básico de Mg en polvo cristalino. Para obtener una buena dispersión del carbonato, la velocidad de vertido debería estar
10. en la gama de 0,008-0,013 moles/minuto por mol de sulfato empleado en la fase (a). La velocidad preferida es de 0,009-0,012 moles/minuto/mol de sulfato. El carbonato básico de Mg pentahidrato es difícilmente solubles en la dispersión obtenida en la fase (b); de cualquier forma, es preferible efectuar la presente fase (c) a una temperatura razonablemente limitada, por ejemplo 20-23°C. De preferencia, las dimensiones de las partículas de carbonato son inferiores a 15 micras; las dimensiones ideales son de 5 a 10 micras. Las partículas de dimensiones "ideales" citadas no solo se dispersan muy bien en la dispersión de hidróxido de aluminio obtenida en la fase (b), sino que presentan asimismo una tendencia a la sedimentación extremadamente escasa, así que la uniformidad de dispersión, una vez alcanzada,
15. se mantiene fácilmente incluso en las fases sucesivas del procedimiento.
- 20.
- 25.

Fase (d): En la práctica industrial es recomendable realizar la filtración en filtro-prensa; en el laboratorio se filtra bajo vacío. El filtrado es constituido por una solu-

413371

- 7 -



ción acuosa de sulfato de amonio que se forma como subproducto de la fase (b). El residuo sólido debería presentarse de preferencia en forma de torta húmeda, bastante coherente.

5. Fase (e): En esta fase se elimina por lo menos la mayor parte del sulfato de amonio retenido en la torta arriba mencionada. Para realizar esto, la torta se deshace de preferencia con un pequeño volumen de agua, preferentemente no superior al utilizado en la fase (a). Se debería obtener un fango de consistencia cremosa. Después de la filtración (preferentemente al filtro-prensa o bajo vacío), el tratamiento puede repetirse una o varias veces, haciendo así, se verá que el grado de hinchazón de precipitado disminuye progresivamente. Es aconsejable proseguir el lavado hasta la eliminación substancialmente completa de los iones de sulfato. La torta obtenida de la última filtración contiene típicamente 70-85% en peso de humedad y resulta marcadamente micro-granulosa.
- 10.
- 15.
20. Fase (f): Esta es una fase de extrema importancia. Ante todo, como se verá mejor en base a los resultados de los ejemplos específicos que siguen, la elección de la acetona respecto a otros disolventes orgánicos volátiles, más o menos miscibles en agua (por ejemplo metanol, etanol o éter isopropílico) es crítica. Se cree que la substitución substancial del agua que impregna la torta con este disolvente ejerce un efecto "regulador" sobre los fenómenos físicos que se presentan durante la gelificación del hidróxido de aluminio en la sucesiva fase (g) de secado. Más precisamente, se cree que, cuando a lo menos el 60% de agua que im-
- 25.

413371

- 8 -



- pregna la torta ha sido substituida con acetona, la concentración de volumen del hidróxido de aluminio durante el secado se subdivide en infinitésimas concentraciones parciales de infinitésimos volúmenes parciales de hidróxido, con
5. la consiguiente formación de diminutísimos poros, así que cada gránulo de carbonato básico de magnesio (cristalino) resulta envuelto en una esponja de  $Al(OH)_3$ . Asimismo en esta fase es ventajoso emplear la técnica del derretido, por ejemplo, disgregando la torta obtenida en la fase (e) en
10. una cantidad de acetona igual solo a 2-3 veces el peso del agua de impregnación de la torta y agitando moderadamente hasta el equilibrio (es decir hasta que la fase líquida no muestra más la tendencia a empobrecerse en acetona), se está seguro de que las partículas sólidas vienen a contener
15. menos del 40% de la cantidad de agua que las impregnaba precedentemente. En general, esta capa de equilibrio se alcanza con substancial aproximación dentro de 30 minutos aproximadamente. Luego se filtra el cieno, de preferencia en el filtro-prensa o centrífuga. Si se desea, se puede
20. repetir el tratamiento de desleído y de filtración; sin embargo, no existe ninguna ventaja en continuar estos tratamientos más allá del punto en que el líquido de impregnación de la torta final contenga solo el 10% aproximadamente en peso de agua. Se verá, poniendo en práctica la
25. presente invención, que el peso de esta torta será tres veces aproximadamente inferior al peso de la torta obtenida en la fase (e).

Fase (g): La torta obtenida en la fase (f) precedente se



- disgrega con facilidad y por consiguiente puede secarse sin complicaciones particulares dando un producto en forma de partículas. La temperatura de secado constituye un factor muy importante. El campo preferido es de 65-75°C; el valor
5. óptimo es de  $70 \pm 2^\circ\text{C}$ . El secado se considera terminado cuando el tenor de humedad ha descendido por debajo del 1 % en peso, de preferencia por debajo de 0,5% en peso. Se entiende que el término "tenor de humedad" no incluye el agua de cristalización del carbonato de magnesio; en otras pala-
10. bras, el secado sirve para eliminar solo el agua de imbibición y no el agua de cristalización. Para obtener un resultado uniforme es aconsejable disgregar la torta obtenida en la fase (f) en una capa sutil, según los conceptos de por sí conocidos.
15. Fase (h): Esta fase sirve para llevar la granulometría del producto a valores adecuados para su administración al paciente. De preferencia, estos valores deberían estar comprendidos en la gama de 5-10 micras. Esta es asimismo una razón de más para que las dimensiones de las partículas de
20. carbonato básico de Mg empleado en la fase (c) debieran estar comprendidas ventajosamente en la misma gama. Si bien para reducir las dimensiones de las partículas del producto a la gama antes mencionada se pueden emplear varios dispositivos conocidos, sin embargo los dispositivos más aconse-
25. jables son los llamados "micronizadores" en los que las partículas sólidas se disgregan por colisión recíproca en una corriente de gas a velocidad elevada en una cámara convenientemente moldurada. Operando en estas condiciones preferidas, el producto final resulta constituido esencialmente



por "núcleos" cristalinos de carbonato básico de Mg revestidos (completamente o casi) con una capa porosa de alumina.

Ejemplo 1.

5. 666 g (1 mol) de  $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$  se disuelven en 1600 cc de agua a la temperatura ambiente, bajo agitación. Realizada la disolución se hace gotear en esta solución amoníaco a 26 Bé, a una velocidad de vertido de 0,133 moles/minuto; en total se consumen 6 moles (750 g) en 45 minutos. Durante el vertido, la masa líquida se mantiene bajo agitación moderada (velocidad del agitador: 120 vueltas/minuto). El pH final es de 9.80. La temperatura es de 20°C; se continua la agitación por 15 minutos ulteriores después de lo cual se vierten lentamente, siempre bajo agitación, 195 g (0,4 moles) de  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$ ; la velocidad de vertido es
10. de 0,01 moles/minuto = 4,86 g/minuto. El vertido se termina en 40 minutos. Se agita aún por 20 minutos y se filtra bajo vacío. El precipitado se disgrega con 1500 cc de agua y se filtra bajo vacío; este tratamiento se repite aún una vez. La torta obtenida contiene 1054 g de agua de imbibición.
15. Esta torta se disgrega luego con 2500 g de acetona a 21°C y el lodo obtenido se mezcla de nuevo por 30 minutos y se filtra bajo vacío. Evaporando la acetona del filtrado permanecen, como residuo, 994 g de agua; es decir que casi el 90% de los 1054 g de agua de imbibición ha sido apartado. En este momento, el líquido de imbibición de la torta está constituido por el 29% de agua y el 71% de acetona. La torta se disgrega y seca en estufa a 70°C por 15 horas. El producto pulverulento (257 g) se microniza, por último, a 5-10 micras.
20. 25.



Ejemplo 2.

Se procede como en el ejemplo 1, pero empleando 311 g de carbonato básico de Mg.

Ejemplo 3.

5. Se procede como en el ejemplo 1, pero empleando 272 g de carbonato básico de Mg.

Ejemplo 4.

Se procede como en el ejemplo 1, pero empleando 155 g de carbonato básico de Mg.

10. Ejemplo 5.

Se procede como en el ejemplo 1, pero empleando 117 g de carbonato básico de Mg.

Ejemplo 6.

15. Se mezclan mecánicamente 156 g de  $Al(OH)_3$ , granulometría inferior a 10 micras, con 195 g de carbonato básico de Mg, cristalino, granulometría 5-10 micras.

Ejemplo 7.

20. Se procede como en el ejemplo 1, con la diferencia de que el pH final de precipitación del hidróxido de Al es de 9,5.

Ejemplo 8.

Se procede como en el ejemplo 1, con la diferencia de que el pH final de precipitación del hidróxido de Al es de 8,0.

25. Ejemplo 9.

Se procede como en el ejemplo 1, con la diferencia de que el pH final de precipitación del hidróxido de Al es de 9,0.

Ejemplo 10.

413371



Se procede como en el ejemplo 1, con la diferencia de que el pH final de precipitación del hidróxido de Al es de 10,5.

Ejemplo 11.

5. Se procede como en el ejemplo 1, pero sin sustituir el agua con acetona.

Ejemplo 12.

Se procede como en el ejemplo 1, pero efectuando el secado a 100°C.

10. Ejemplo 13.

Se procede como en el ejemplo 1, pero efectuando el secado a 50°C.

Ejemplo 14

15. Se procede como en el ejemplo 1, empleando etanol en lugar de la acetona.

Ejemplo 15.

Se procede como en el ejemplo 1, empleando éter isopropílico en lugar de la acetona.

Ejemplo 16.

20. Se procede como en el ejemplo 1, empleando metanol en lugar de la acetona.

TABLA RESUMEN

Ejemplo	Relación atómica Mg/Al	pH	Disolvente	Temperatura de secado °C
25. 1	1 : 1	9,8	Acetona	70
2	1,6 : 1	9,8	"	70
3	1,4 : 1	9,8	"	70
4	0,8 : 1	9,8	"	70
5	0,6 : 1	9,8	"	70



TABLA (Cont.)

Ejemplo	Relación atómica Mg/Al	pH	Disolvente	Temperatura de secado 0°C
	6	1 : 1	mezcla mecánica	
5.	7	1 : 1	9,5 Acetona	70
	8	1 : 1	8,0 "	70
	9	1 : 1	9,0 "	70
	10	1 : 1	10,5 "	70
	11	1 : 1	9,8 Agua	70
10.	12	1 : 1	9,8 Acetona	100
	13	1 : 1	9,8 "	50
	14	1 : 1	9,8 Etanol	70
	15	1 : 1	9,8 éter isoprílico	70
	16	1 : 1	9,8 Metanol	70

15.

El producto obtenido en el ejemplo 1 se denominará a continuación y brevemente CR.333.

20. En la tabla 1 que sigue la capacidad neutralizante del CR.333 se confronta con las de algunos otros antiácidos. La capacidad neutralizante es dada por la cantidad de ácido clorhídrico N/10 (expresada en  $mE_2H^+$ ) necesaria para llevar a pH = 3,5 una solución o dispersión de 1 g de antiácido en 100 cc de agua.

TABLA 1

Antiácido	Capacidad neutralizante expresada en $mEqH^+$
25. CR.333	27,7
Bicarbonato de sodio	12,1
Oxido de magnesio	42,5
Carbonato básico de magnesio	19,5

413371



TABLA I (cont.)

Antiácido	Capacidad neutralizante expresada en mEqH+
Hidróxido de aluminio	8,5
Caolín	0,3

5.

Se ve por la tabla que, quitado el MgO (que sin embargo tiene el defecto de llevar el jugo gástrico a un pH básico), el CR.333 presenta la capacidad neutralizante más elevada de los iones de hidrógeno.

10.

Para la comprobación del poder tampón se ha empleado el ensayo de Holbert, Noble y Groto - J. Am. Pharm. Assoc. 36 149 (1947) y 37, 292 (1948) - modificado por Robert S. Murphey - J. Am. Pharm. Assoc. 41, 361 (1952). En este ensayo se emplea el llamado estómago artificial, constituido substancialmente por una botella de vidrio del volumen de 250 cc de forma cilíndrica, hecha girar a la velocidad constante de 4 vueltas/minuto. En la botella se introducen 180 cc de jugo gástrico artificial compuesto según la fórmula siguiente:

20.

HCl conc. (d. 1.19)	7 cc
Pepsina(diluida 1:3000)	3,2 g
NaCl	2 g
H <sub>2</sub> O c.s. para	1000 cc

En este jugo gástrico artificial se introducen

25.

1,8 g del antiácido en examen. La prueba dura 120 minutos. Cada 10 minutos se extraen 18 cc de líquido y se introducen otros cc de jugo gástrico fresco. Inmediatamente después se mide el pH del líquido en la botella. La sucesión de los valores de pH así determinados proporciona un cua-

413371



dro de las características neutralizantes y tampón de la sustancia en examen. La tabla 2 que sigue ilustra el poder tampón de las sustancias obtenidas en los ejemplos 1-16.

TABLA 2

5. Tiempo en min.	pH															
	Ejemplo nº															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
10	4,3	5,6	5,5	5,4	5,2	5,4	4,1	4,2	3,9	3,8	3,8	3,6	5,4	4,8	5,1	4,9
20	4,2	5,7	5,5	5,5	5,2	5,5	4,1	4,0	3,9	3,6	3,7	3,6	5,3	4,6	5,0	4,6
10. 30	4,2	5,6	5,4	5,2	4,9	5,4	3,9	3,4	3,4	3,0	3,5	3,3	5,1	4,5	4,8	4,4
40	4,1	5,4	5,1	4,9	4,3	5,2	3,7	2,9	3,4	2,6	3,3	3,2	3,6	4,4	3,8	4,2
50	4,1	5,1	4,6	3,7	3,0	4,5	3,5	2,6	2,7	2,2	2,8	2,9	3,4	3,9	3,2	3,8
60	4,0	4,5	4,0	2,8	2,2	3,5	3,3	2,4	2,7	1,8	2,6	2,8	3,3	3,8	2,9	3,8
70	4,0	2,9	2,9	2,0	2,0	2,4	3,0	2,2	2,5	1,7	2,5	2,8	2,9	3,8	2,8	3,8
15. 80	4,0	2,1	2,1	1,9	1,8	2,0	2,9	2,1	2,5	1,7	2,4	2,6	2,8	3,5	2,7	3,6
90	3,9	1,9	1,8	1,8	1,7	2,0	2,5	2,0	2,3	1,6	2,3	2,5	2,6	3,1	2,6	3,0
100	3,9	1,8	1,7	1,8	1,7	1,8	2,3	1,9	2,2	1,6	2,3	2,5	2,5	2,5	2,4	2,0
110	3,7	1,8	1,6	1,7	1,6	1,6	2,2	1,8	2,2	1,6	2,1	2,5	2,5	1,8	2,2	1,7
20. 120	3,6	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	2,0	1,8	2,1	1,5	2,1	2,4	2,3	1,5	2,2	1,6

se advierte por la tabla 2 que el producto del ejemplo 1 (CR.333) mantiene el pH en el campo deseado para todos los 120 minutos de la prueba. Se advierte además que los productos de los ejemplos 2-5, en los cuales la relación atómica Mg/Al está fuera de los límites de la invención, se comportan más o menos como el producto del ejemplo 6 (simple mezcla de los dos constituyentes), dando un pH inicial elevado (superior a 5) que desciende por debajo de 3 a la vuelta de 50-70 minutos. Los productos de los ejemplos 7-10 ob-

413371

- 16 -



- tenidos con pH situado fuera de los límites aquí reivindicados, producen niveles iniciales de acidez bastante satisfactorios, pero solo los mantienen por breve tiempo (40-70 minutos); la misma observación vale para el producto del ejemplo 11, obtenido sin la substitución del agua con acetona. El producto del ejemplo 13, obtenido con el secado a 100°C, produce un pH elevado (5,4-5,1) para los primeros 30 minutos, que desciende por debajo de 3,0 a la vuelta de los sucesivos 30 minutos. El producto del ejemplo 12, secado a
10. solamente 50°C, produce ya en el inicio un pH inferior a 4 y su actividad tamponante en este nivel dura apenas 40 minutos. Los productos de los ejemplos 14 y 16, obtenidos desplazando el agua con etanol y metanol, respectivamente, igualan el CR.333 solo para los primeros 60-70 minutos; aún
15. peor se comporta el producto del ejemplo 15, obtenido desplazando el agua con el éter isopropílico.

La confrontación entre el CR.333 y algunos productos más significativos tabulados en la tabla 2 resulta más visible por el dibujo anexo, que es un esquema que ilustra los valores de pH en función del tiempo. La marcha favorable de la curva relativa al CR.333 es clarísima.

20.

En la tabla 3 el poder tampón del CR. 333 se confronta con el de los otros antiácidos ya considerados en la tabla 1.

25.

TABLA 3

Tiempo escogido	TAN (CR.333)	Bicarbonato de sodio	Oxido de magnesio	Caolín	Hidróxido de aluminio	Carbonato básico de magnesio
0	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2



TABLA 3 (cont.)

Tiempo escogi- do	TAN (CR.333)	Bicarbo- nato de sodio	Oxido de magnesio	Caolin	Hidróxido de alumi- nio	Carbonato básico de magnesio
5. 10'	4,3	6,0	9,0	1,3	1,3	6,15
20'	4,2	6,1	8,8	1,3	1,2	6,5
30'	4,2	5,7	8,8	1,3	1,7	6,55
40'	4,1	4,5	8,8	1,3	1,7	6,30
50'	4,1	2,5	8,8	1,3	1,8	6,20
60'	4,0	1,9	8,7	1,3	1,8	6,0
10. 70'	4,0	1,6	8,7	1,3	1,7	5,85
80'	4,0	1,5	8,7	1,3	1,7	5,65
90'	3,9	1,4	8,6	1,4	1,7	5,25
100'	3,9	1,3	8,3	1,4	1,7	3,40
110'	3,7	1,3	8,1	1,4	1,6	2,0
15. 120'	3,3	1,28	8,0	1,4	1,6	1,7

20. Por las tablas 2 y 3 se ve claramente como el CR.333 estabiliza por largo tiempo el pH entre 3,5 aproximadamente y 4,5 aproximadamente, valores que reducen la hiperacidez pero no inactivan los procesos digestivos pepsínicos. Ninguna de las otras sustancias aquí consideradas produce este efecto.

25. Por cuanto se refiere al rebote de secreción, se han realizado pruebas sistemáticas con el método de la doble bolsa antral y del cuerpo del estómago (R.A. Gregory - Secretary Mechanisms of the Gastro-Intestinal Tract - pag. 38, Edward Arnold Publishers Ltd., Londres). Sin entrar en todos los detalles, el citado método consiste en el estómago del perro dos bolsas (una antral y la otra en el fondo



- del estómago) que no comunica entre sí. En la bolsa antral, sensible a los estímulos, se introducen determinadas cantidades de substancia a probar, mientras que por la otra bolsa, que tiene aptitud de secreción, se recoge el jugo gástrico, cuya emisión ha sido producida por la substancia de prueba. En el presente caso, CR.333 y las substancias de comparación se introducían en suspensión acuosa en la cantidad normalizada de 2g en 20 cc de agua. Cada 15 minutos (durante 3 horas en total) el producto se quitaba de la bolsa relativa y se substituía con cantidad idéntica de producto fresco, de modo para hacer el estímulo más continuo. La evaluación de los efectos se ha efectuado midiendo la cantidad y el pH del jugo gástrico que salía de la otra bolsa. Los resultados están relacionados en la tabla 4 que sigue.

TABLA 4

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
reti- rada	tiempo	CR. 333	bicar- bona- to de sodio	óxido de Mg	caolin	hi- dróxi- do de alumi- nio	solu- ción de caolin	nada	solu- ción fisi- ológica	carbo- nato bási- co de Mg	
01	R	2,40	2,6	4,00	1,85	1,34	0,80	2,92	0	1,6	
20.	1	15'	0,60	1,5	4,07	1,90	0,92	0,77	0,85	0,52	1,8
	2	30'	0,82	3,8	4,50	0,70	0,58	0,97	0,92	0,65	3,6
	3	45'	0,94	1,1	6,42	1,40	0,76	1,67	0,50	0,75	3,2
	4	60'	1,12	0,4	2,00	2,25	1,25	2,97	0,02	0,45	3,9
	5	75'	0,35	0,4	2,60	4,12	1,70	3,18	0,10	0,35	3,4
25.	6	90'	1,03	1,5	4,12	0,97	1,96	4,31	0,20	0,22	2,6
	7	105'	0,97	1,9	5,02	5,25	2,10	4,57	1,02	1,07	1,8
	8	120'	0,82	2,4	4,52	8,15	1,8	4,63	0,72	0,9	2,9
	9	135'	0,27	2,4	3,22	6,82	0,72	4,37	1,07	1,2	1,7
	10	150'	0,85	6,8	5,72	1,55	1,30	5,21	0,25	0,5	2,6

413371



TABLA 4 (cont.)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
reti- rada	tiempo	CR. 333	bicar- bona- to de sodio	óxido de Mg	caolin	hi- dróxi- do de alumi- nio	solu- ción de caolin	nada	solu- ción fisi- ológica	carbo- nato bási- co de Mg	
5.	01	R	2,40	2,6	4,00	1,85	1,34	0,80	2,92	0	1,6
	11	165'	0,62	0,7	2,80	4,40	1,28	4,16	0,22	1,0	2,0
	12	180'	0,60	2,7	4,25	0,00	1,42	3,35	0,15	0,25	2,4
	Media		0,75	2,13	4,10	3,12	1,31	3,35	0,50	0,65	2,66
10.	Lím. conf.		0,59- 0,90	1,0- 3,26	3,28- 4,9	(1,48)	0,99- 1,63	2,4- 4,3	0,26- 0,74	0,46- 0,85	2,18- 3,14

$$1/5 t = 3,472 \quad 1/7 = 1,850 \quad 3/6 t = 1,335 \quad 5/7 t = 4,472$$

$$1/9 t = 2,23$$

- Los valores numéricos relacionados en la tabla 4 expresan los  $mEqH^+$  segregados en los intervalos de 15 minutos tabulados en la segunda columna. Tomando como parangón las columnas 7 y 8 aparece evidente que, entre las sustancias experimentadas, el CR.333 es el único producto que prácticamente no provoca ningún estímulo de secreción. Se ve asimismo por la tabla 4 que los valores relacionados en la columna del CR.333 son completamente diferentes de los que caracterizan el hidróxido de aluminio y el carbonato básico de magnesio.

- Las ventajas del CR.333 aquí puestas precedentemente en evidencia se han confirmado asimismo por una experimentación clínica sobre 52 sujetos gastroduodenopáticos, de los cuales 45 han sido tratados con compresas conteniendo 500 mg de CR.333 y 7 han sido tratados con una suspensión conteniendo 6 g de CR.333 por 100 cc. Las respectivas composiciones estaban formuladas como sigue :

3371



413371

- Compresas :
- |                       |        |
|-----------------------|--------|
| CR 333                | 500 mg |
| manitol               | 150 "  |
| lactosa               | 50 "   |
| azucar                | 80 "   |
| 5. carbowax 6000      | 30 "   |
| syloid 244            | 8 "    |
| talco                 | 32 "   |
| estearato de magnesio | 8 "    |
| pulvarom tutti-frutti | 2,5 mg |
10. Suspensión: 100 cc de suspensión contienen :
- |                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| CR 333                           | 6.000 g  |
| manitol                          | 6.000 "  |
| p-oxibenzoato de propilo         | 0,010 "  |
| p-oxibenzoato de metilo          | 0,060 "  |
| 15. goma tragacanto              | 0,800 "  |
| sorbitol al 70 %                 | 39.000 " |
| agua destilada c.s. para 100 cc. |          |

En general, las compresas pueden contener por ejemplo de 200 a 1000 mg de CR.333. El tratamiento clínico arriba mencionado ha puesto en evidencia sea la ausencia de hipersecreción refleja, sea la reducción y sin más la desaparición de la sintomatología gastroduodenítica. Se adoptaron como parámetros clínicos la pirosis, la intensidad del valor espontáneo, la intensidad del dolor provocado, el ritmo del dolor, el vómito, la náusea, y los trastornos neuropsíquicos, que son los síntomas típicos que acompañan las gastroduodenopatías.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declara

129



413371

ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 68139-A/72 del 13 de Abril de 1972.

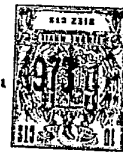
5. 1. Procedimiento para la preparación de una composición aluminio-magnésica de actividad neutralizante en la hiperacidez gástrica, de uso oral, caracterizado por las fases operativas de:
10. (a) - disolver en agua el sulfato hidrato de aluminio  $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$  en una proporción de 1400-4000 cc de agua por mol de sulfato;
15. (b) - adicionar a la solución así obtenida, mantenida bajo agitación, amoníaco acuoso a la concentración de 27-30% en peso, a una velocidad de vertido de 0,100-0,160 moles/minuto por cada mol de sulfato disuelto, hasta obtener un pH final de 9,75-9,81 para obtener una dispersión uniforme de hidróxido de aluminio  $Al(OH)_3$  en forma gelatinosa.
20. (c) - dispersar uniformemente en tal dispersión el carbonato básico del magnesio  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$  en partículas que tienen dimensiones inferiores a 50 micras, en una cantidad correspondiente a 1,0-1,2 átomos de Mg por cada átomo de Al presente en la dispersión;
25. (d) - filtrar la dispersión acuosa obtenida en (c);
- (e) - quitar del residuo de filtración, por lavado con agua, la mayor parte del sulfato de amonio en ese retenido como subproducto de la base (b);
- (f) - substituir con acetona a lo menos el 60% en peso del agua que impregna el residuo lavado ;

*Handwritten signature or initials.*

413371

- 22 -

413371  
- 5 ABR.



- (g) - secar el residuo impregnado de acetona a una temperatura de 60-80°C hasta obtener un producto en partículas sólido que contienen menos del 1% en peso de agua de imbibición.
5. (h) - reducir mecánicamente la dimensión de las partículas del producto a un valor inferior a 10 micras.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la proporción de agua en la fase (a) es de 1500-2000 cc por mol de sulfato.
10. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, en el que el amoníaco acuoso empleado en la fase (b) es a 26 Bé.
15. 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el pH final en la fase (b) es de 9,79 a 9,81.
5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4, en el que la dimensión de las partículas de carbonato básico de magnesio en la fase (c) no supera 15 micras.
20. 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que la dimensión de las partículas de la parte preponderante del carbonato básico de magnesio es de 5 a 10 micras.
25. 7. Procedimiento, según las reivindicaciones 1-6, en el que la sustitución con acetona se efectúa deshaciendo el producto de la fase (c) con una cantidad de acetona igual a por lo menos dos veces el peso de agua
- Rg*

413371

- 23 -

413371

- 5 A



que impregna el producto y sucesiva eliminación del exceso de acetona acuosa.

5. 8. Procedimiento para la preparación de una composición aluminio-magnésica de actividad neutralizante en la hiperacidez gástrica.

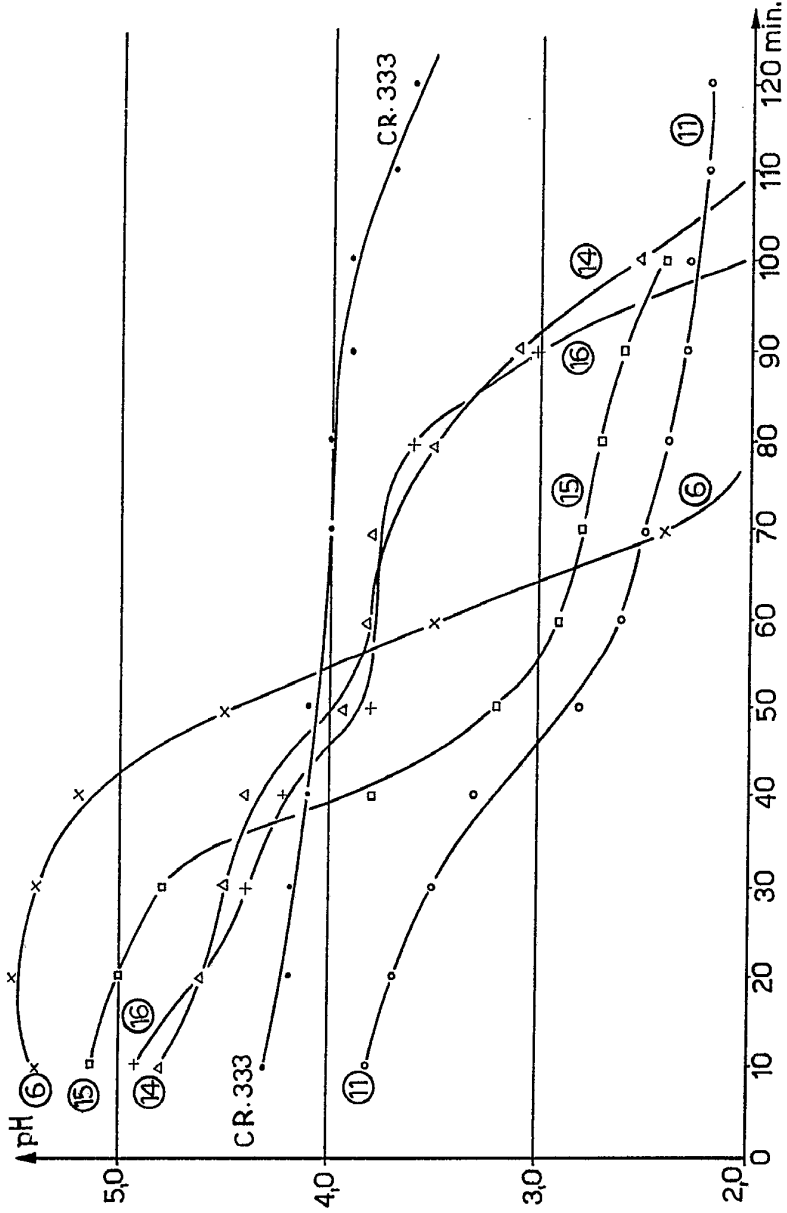
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 ABR 1913  
P. a. JAIME ISEMI  
P. P.  
Firmado: JOSÉ L. MCRA

*Key*

413371

413371



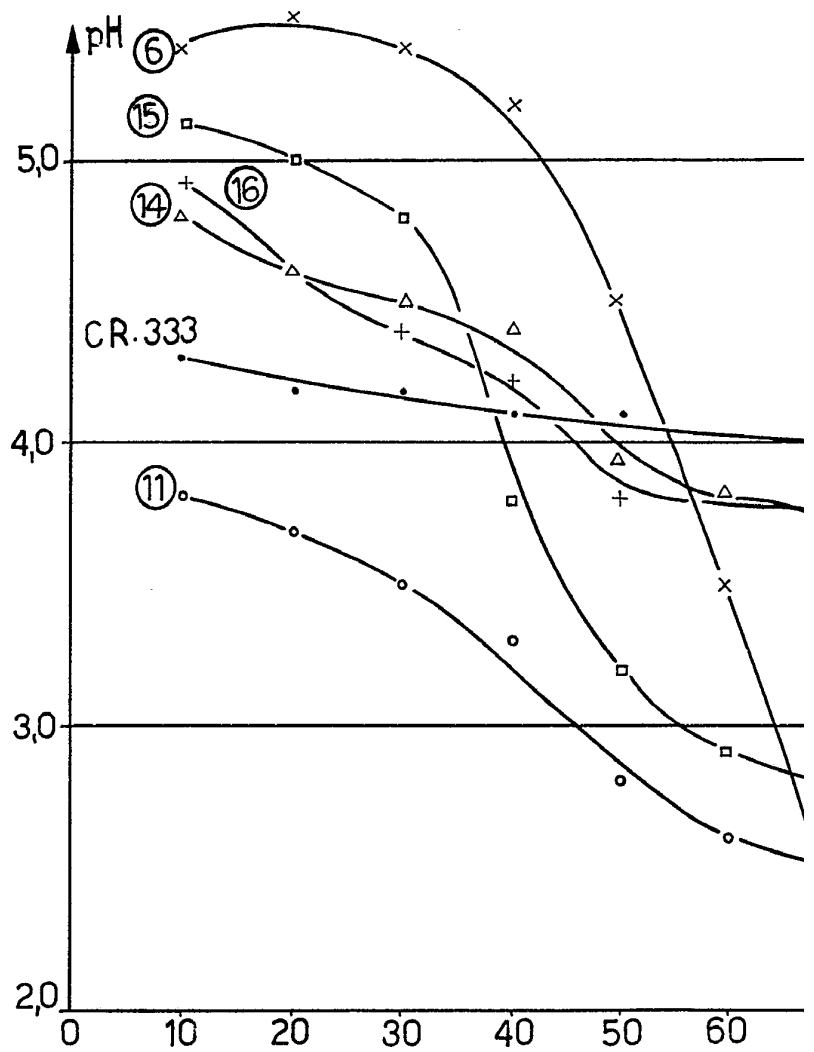
MADRID, 5 ABR. 1973

JAIMES ISEERN

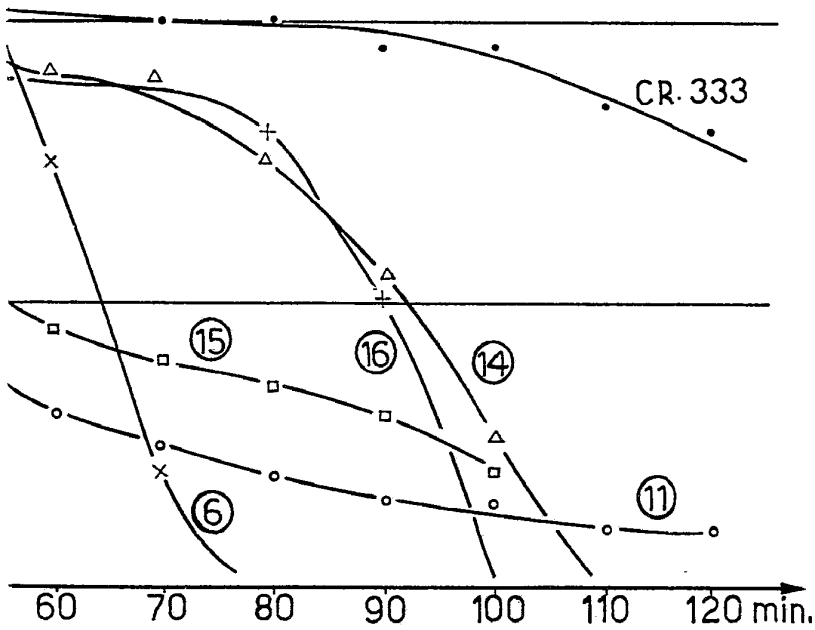
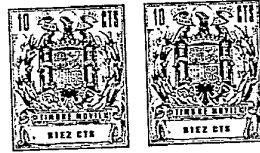
P. P.

Director: JOSÉ F. NIETO

413371



413371



MADRID, d 5 ABR. 1973

p. d.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ F. NIETO